



13 E 7 4 81

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 4-CICLOPRO-
PILMETILENOXI-3-CLOROFENILACETICO Y SUS SALES", a favor de
la firma italiana I.S.F., S.p.A., residente en Trezzano s/N
(Milán) Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un derivado bio-
lógicamente activo del ácido fenilacético, así como a sus
sales y al procedimiento para su preparación.

El presente invento se refiere, asimismo, a las
5. composiciones farmacéuticas que contienen el nuevo derivado
de ácido fenilacético, como tal o en forma de sal, en mezcla
con excipientes apropiados.

Mas concretamente, el invento se refiere al ácido
4-ciclopropilmotilenoxi-3-clorofenilacetico y a sus sales
10. atóxicas farmacéuticamente aceptables con metales alcalinos,



o alcalino-terrosos como por ejemplo sodio, potasio, calcio y magnesio, sal de amonio y sal de cobre o bases orgánicas apropiadas como por ejemplo amino-ácidos básicos como ornitina, lisina, arginina y histidina: un compuesto de este tipo se ha revelado muy interesante como agente antiinflamatorio, antipirético y analgésico.

Se conocen en la literatura algunos derivados del ácido fenilacético que poseen un perfil biológico cualitativamente similar al del ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacetico del invento; con respecto a éstos, el último presenta, además, una notable estabilidad de su estructura química, una notable potenciación de la actividad biológica y un índice terapéutico constantemente mas elevado.

El procedimiento para la preparación del ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacetico del invento consiste en hacer reaccionar en caliente y condiciones anhidras un éster de alquilo inferior de ácido 3-cloro-4-hidroxifenilacético con un haluro de ciclopropilmetileno y saponificar luego el éster obtenido. El procedimiento proporciona elevados rendimientos y el ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacetico que se obtiene tiene el aspecto de un sólido cristalino químicamente estable.

Con el término "alquilo inferior" se entiende un radical alquílico saturado y lineal que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

El ejemplo que sigue sirve para ilustrar el invento sin que implique en forma alguna limitación del mismo.



= 3 =

EJEMPLO

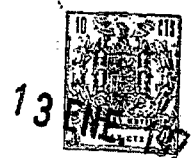
Ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacético

- Se somete a reflujo bajo agitación y durante 20 horas una mezcla constituida por 10,6 g de 3-cloro-4-hidroxifenilacetato de metilo, 13,5 g de bromuro de ciclopropilmetileno y 13,8 g de carbonato potásico anhidro en 200 cc de acetona. Se separa el disolvente mediante destilación en vacío bajo baño maría, se recoge el residuo con 60 cc de agua destilada y se extrae dos veces con éter etílico.
5. Se reúnen los extractos etéreos, se lavan con hidrato sódico diluido, luego con agua y se anhidrifican sobre sulfato magnésico.
- 10.

- Después de la evaporación del disolvente se obtienen 12,7 g de metil-4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacetato en forma de aceite de color paja. Se adicionan el compuesto así obtenido a una solución de 27,5 cc de etanol y 27,5 cc de hidrato sódico 2N y se calienta hasta ebullición durante 2 horas. Se concentra la mezcla en vacío hasta sequedad y el residuo se disuelve en agua, se enfría
15. y se acidifica con ácido sulfúrico al 50% hasta rojo Congo.
- 20.

- Se extrae dos veces con éter el precipitado blanco así obtenido y se reúnen los extractos etéreos, se lavan con agua y se anhidrifican sobre sulfato de magnesio. Se filtra la solución resultante, se evapora el disolvente y
25. se cristaliza el residuo en ciclohexano, lo que da 11,4 g de ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacético en forma de sólido blanco cristalino fundente a 105°-106°C.

- Sal de cobre - Gramos 7,2 de ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacético deben ser disueltos en 30 cc de



- una solución de bicarbonato de sodio y a esta solución debe añadirse, gota a gota bajo agitación, una solución de acetato neutro de cobre. Dejasele bajo agitación por media hora, se recoge el sólido por filtración y se lava con agua tibia hasta obtener una reacción neutra, secase sobre baño maría hasta tener un peso constante y se obtienen 4,5 g de 4-ciclopropilmotilonoxi-3-clorofenilacetato de cobre que se derrite a 198°-200°C.
5. - Sal de DL-lisina - Gramos 2,4 de ácido 4-ciclopropilmotilonoxi-3-clorofenilacético se disuelven en 20 cc de alcohol etílico absoluto y se añaden 3 g de una solución acuosa a 50% de DL-lisina. Dejase descender por media hora después se filtra el precipitado blanco gelatinoso que se ha formado, se lo seca bajo vacío, y se obtienen 3,80 g de 4-ciclopropilmotilonoxi-3-clorofenilacetato de DL-lisina que recristalizados con alcohol etílico a 95% se derrite a 175°-176°C.
10. -
15. -

20. El ácido 4-ciclopropilmotilonoxi-3-clorofenilacético y sus sales, según el invento, poseen actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica, así como baja toxicidad. Estas actividades se han evaluado mediante un estudio comparativo llevado a cabo entre el producto del invento y sus sales de cobre y de LD-lisina en dosis expresada como ácido y fenilbutazona o 4-butil-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina, 25. ampliamente conocido como agente antiinflamatorio, antipirético y analgésico y el ácido 4-aliloxi-3-clorofenilacético que es, estructuralmente, el más similar en el arte al compuesto del invento.

1975
1975

Actividad analgésica

Se evaluó según los métodos siguientes:

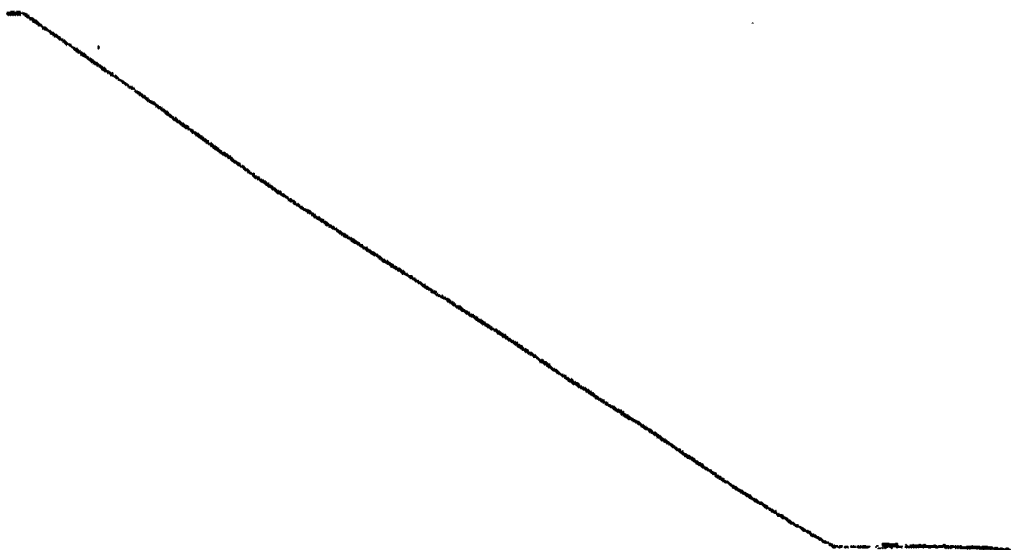
a) Randall and Solitto

5. Se mide en mm de Hg la presión que ha de ejercerse sobre una pata de rata, que previamente se ha hecho edematosa mediante la inyección en la zona plantar de 0,1 cc de suspensión al 20% de levadura, hasta que aparece una reacción dolorosa. El umbral doloroso se determinó 30 minutos antes y 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de las sustancias bajo prueba. Se utilizaron 10 ratas Wistar machos con un peso de 170 a 190 g para cada nivel de dosificación y se consideraron para cada dosis los valores medios correspondientes.

15. El aumento porcentual del umbral doloroso comparado con los valores basales se toma como un índice de la actividad analgésica.

Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla

I.





T A B L A 1

Aumento porcentual del umbral doloroso

Dosis mG/kg	Via	ácido 4-ali- loxi-3-clo- rofenilacé- tico	ácido 4-cl- clopropil- metilenoxi- -3-clorofe- nilacético	4-ciclopro- pilmetileno xi-3-cloro- fenilacéta- to de cobre	4-ciclopro- pilmetile- noxi-3-clo- rofenilace- tato de DL- lisina	fenilbu- tazona
25	i.p.	7	27	67	83	3
50	i.p.	30	105	121	103	42
100	i.p.	93	176			105
25	os	15	44	62	30	33
50	os	57	120	116	140	94
100	os	92	180			111

b) Siegmund

Se evaluó el antagonismo frente a los estirones abdominales inducidos por fenilbenzoquinona.

Se trataron por vía oral ratones suizos machos

5. de peso 19-21 g con los compuestos bajo examen 30 minutos antes de la administración endoperitoneal de 0,25 cc de una solución acuosa de fenilbenzoquinona al 0,02%. Se mantuvieron en examen los animales durante 30 minutos después del tratamiento con fenilbenzoquinona y se contaron los estirones abdominales de cada animal. Se utilizaron 10 ratones para cada nivel de dosificación y se consideraron los valores medios correspondientes. Como índice de la actividad analgésica se tomó la disminución porcentual del número de estirones abdominales en los animales tratados con las sustancias bajo prueba en comparación con los testigos tratados con agua.

Los resultados obtenidos se exponen en la Tabla 2.



T A B L A 2

Disminución porcentual del número de estirenos

Dosis mg/kg	Via	ácido 4-ali- loxi-3-clo- rofenilacé- tico	ácido 4-ci- clopropil- motilonoxi- 3-clorofe- nilacético	4-ciclopro- pilmotileno xi-3-cloro fenilaceta- to de cobre	4-ciclopro- pilmetile- noxi-3-clo rofenilacé tato de DL- lisina	fenil- butazo- na
25	os	27	51	50	60	3
50	os	58	77	81	90	65
100	os	96	98	99	100	98

Actividad antiinflamatoria

Se determinó según el método de Winter que evalúa el efecto inhibitor sobre el edema inducido por carragenina. Se trataron ratas machos de 170-190 g de peso con 5. los compuestos bajo prueba y después 60 minutos se inyectó en la zona plantar de una pata posterior de cada animal 0,05 cc de una solución acuosa al 1% de carragenina. Para cada nivel de dosificación se utilizaron 10 animales. La diferencia del aumento del volumen de la pata de animales 10. tratados comparada con los testigos representa el índice de la actividad antiinflamatoria. Los resultados obtenidos, expresados como inhibición porcentual del volumen del edema en comparación con los testigos y evaluados como valor medio para cada dosificación, se exponen en la Tabla 3.



T A B L A 3

Inhibición porcentual del edema

Dosis mg/kg	Via	ácido 4-ali- loxi-3-cloro fenilacético	ácido 4-ciclo propil-motilo noxi-3-cloro- fenilacético	4-ciclopro pilmotiloño xi-3-cloro- fenilaceta- to de cobre	4-ciclopro pilmotilo- noxi-3-clo- rofenilace- tato de DL- lisina	fenil- buta- zona
2.5	i.p.	0	15			0
5	i.p.	10	37	32	38	3
25	i.p.	25	55	51	64	22
50	i.p.	57	61	61		55
10	os	18	31	38	41	0
50	os	34	65	71	81	28

Actividad antipirética

Se evaluó considerando 2 tipos de hiperpirexia.

Hiperpirexia inducida por:

a) Bactopeptona

5. Se inyectó, por vía subcutánea, a ratas machos Wistar con un peso de 170-190 g 1 cc de una solución acuosa al 5% de bactopeptona preincubada durante 18 horas a 37°C. Después de 4 horas de tratamiento con el pirógeno se dividieron los animales en grupos de diez cada uno y se trataron por vía oral con las sustancias bajo examen.

Se tomó la temperatura del recto al principio de la prueba, 4 horas después de la inyección del agente pirógeno y subsiguientemente 1, 2 y 3 horas después de la administración de las sustancias bajo prueba. La diferencia

15. entre la temperatura tomada en los animales tratados y en los testigos constituye un índice de la actividad antipiré-



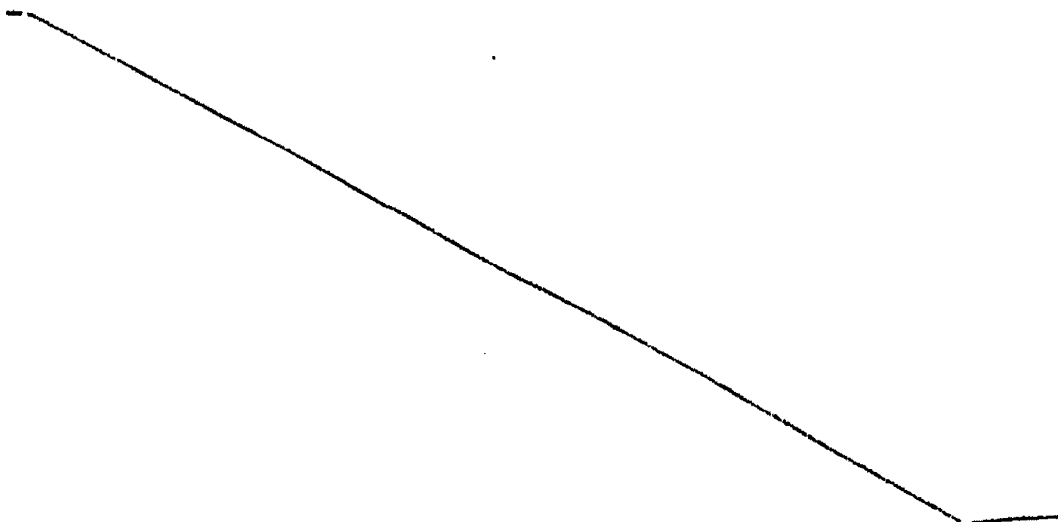
tica,

b) levadura

Se inyectó, por vía intravenosa, a conejos albinos 1 cc/kg de una suspensión acuosa al 0,2 % de levadura.

5. Se tomó la temperatura en el recto al inicio del experimento y 60 minutos después del tratamiento con el agente pirógeno. Inmediatamente después de tomar la temperatura se administraron los compuestos bajo prueba a los animales y se tomaron a continuación las temperaturas de éstos en el recto al cabo de 30, 60, 120 y 180 minutos. Para cada nivel de dosificación se trataron 10 animales.

- La diferencia entre las temperaturas tomadas en los animales tratados y en los testigos constituye el índice de la actividad antipirética. Los resultados obtenidos
15. llevando a cabo los dos métodos antes citados para determinar la actividad antipirética se exponen en las Tablas 4 y 5 respectivamente y se evalúan como el valor medio para cada dosificación.





T A P L A 4

Temperatura rectal expresada en °C

Basal	4 horas des- pués de la administra- ción del agente piró- geno	Tratamiento os	Dosis mg/kg	1 hora des- pués del tratamien- to	2 horas des- pués del tratamiento	3 horas des- pués del tratamiento
36,7	38,6	testigos		38,9	39,2	38,9
36,5	38,7	ácido 4-ali-	15	38,2	38,7	38,4
36,6	38,4	loxi-3-clo-	25	37,6	38,4	38,5
37,4	39,0	re-fenilacé- tico	50	37,7	37,5	37,7
36,2	38,7	ácido 4-ci-	6	38,7	39,3	39,1
36,4	38,4	clopropil-	15	37,7	38,0	37,6
36,5	38,3	motilonxi- 3-clorofeni- lactático	25	37,3	37,3	37,1
36,3	38,9	4-ciclopro-	15	38,1	37,7	36,7
36,3	38,8	pilmetilono- xi-3-cloro- fonilaceta- to de cobre	25	37,8	37,2	36,6
36,4	38,8	4-ciclopro-	15	37,6	38,0	37,8
35,9	38,8	pilmetilono- xi-3-cloro- fonilaceta- to de DL-li- sina	25	37,4	37,0	36,7
37,1	38,6	fenylbuta-	15	38,3	38,8	38,6
36,8	38,7	zcna	25	38,1	38,9	38,3
37,1	39,2		100	38,1	37,6	37,4



T A B L A 5

Temperatura rectal expresada en °C

Basal	60 minu- tos des- pués del agente pi- rógeno	Tratamiento os	Dosis mg/kg	30 minu- tos des- pués del trata- miento	60 minu- tos des- pués del trata- miento	120 minu- tos des- pués del trata- miento	180 minu- tos des- pués del trata- miento
39,33	39,97	testigos	-	40,61	40,53	40,33	40,15
39,20	40,16	ácido 4-ali- loxi-3-clo- rofonilacé- tico	10	40,30	40,13	40,06	40,03
39,65	40,00		25	40,35	39,85	39,30	39,25
38,81	39,45	ácido 4-ci- clopropil- metiloxi- 3-clorofoni- lacético	5	40,17	40,15	40,55	40,02
39,17	39,68		10	40,05	39,90	39,48	39,32
39,55	40,10		25	40,65	39,95	39,20	39,05

= . =

REIVINDICACIONES

Deserito el objeto del presente invento, se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-
dicaciones, con prioridad de la solicitud de patente ita-
liana nº 19366 A/74 del 14 de Enero de 1974.

5. 1.- Procedimiento para la preparación del ácido 4-ciclopropilmetiloxi-3-clorofonilacético, y sus sales, especialmente con metales alcalinos y alcalino-térreos con amonio y cobre, y bases orgánicas como aminoácidos bá-
sicos, caracterizado porque se hace reaccionar, en calien-
to, un éster de alquile inferior del ácido 3-cloro-4-hi-



droxifenilacético con un haluro de ciclopropilmetileno, porque se saponifica el éster obtenido y porque se transforma, eventualmente, el ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacético in sus sales con metales alcalinos o alcalino-terrosos de amonio, de cobre o con bases orgánicas apropiadas como aminoácidos básicos.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de su realización, resulta el ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacético.

3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra forma preferente de su realización, resulta la sal de cobre de ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacético.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en otra forma preferente de su realización, resulta la sal de DL-lisina de ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacético.

5.- Procedimiento para la preparación del ácido 4-ciclopropilmetileno-3-clorofenilacético y sus sales.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 Enero 1975

P.a. JAIME ISERN

P. D.

Firmado: JOSE L. MCRA