

17 MAR. 1975

P.- 59.967

F-1949 D-Div.I

Takeda's

Case 59590 A

Cl. 3 C07C 63/04, 51/36

C07C/PA61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,  
Osaka, Japón

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 3-(BENZOIL  
TRISUSTITUIDO)-PROPIONICO".

(Clase Internacional C07C)

13-3-75

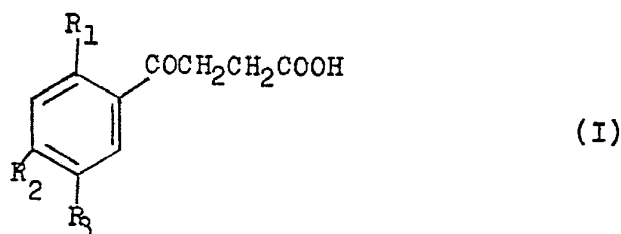
- 1 -

Esta invención se refiere a un nuevo ácido 3-(benzoilo trisustituido)-propiónico y a la producción del mismo.

5 Hasta la fecha, no ha sido descrito que los derivados del ácido benzoil propiónico tengan acción espasmolítica o relajante de la vesícula biliar, el conducto biliar común, en especial el esfinter de Oddi.

Los inventores presentes han descubierto que compuestos representados por la fórmula (I) que figura a  
10 continuación, tienen una fuerte acción espasmolítica o relajante sobre la vesícula biliar, el conducto biliar común, en especial el esfinter de Oddi, así como una fuerte actividad colerética y una baja toxicidad:

15



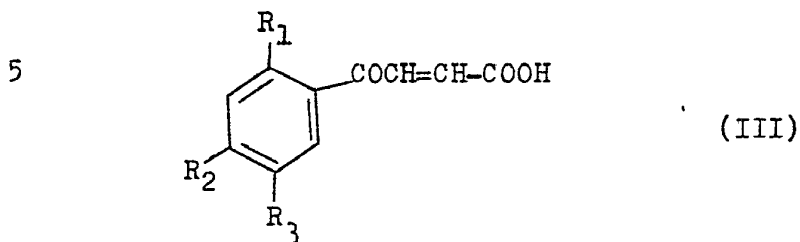
20

en la que R<sub>1</sub> es un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, iguales o diferentes uno a otro, un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de  
25 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno o un grupo

alcohiltio de 1 a 4 átomos de carbono, o son, en unión uno con otro, un grupo alcoholendioxi de 1 a 3 átomos de carbono, con tal que cuando  $R_1$  es el grupo alcoxi, al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  es el grupo alcoxi o el grupo alcohiltio o  $R_2$  y  $R_3$ , son, en unión uno con otro, el alcoholendioxi; cuando  $R_1$  es el grupo alcohilo o hidroxilo,  $R_2$  y  $R_3$  son, iguales o diferentes, el grupo alcoxi, el grupo alcohiltio o, en unión uno con otro, el alcoholendioxi; cuando  $R_2$  y  $R_3$  son metoxi,  $R_1$  es un grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono o hidroxilo y cuando  $R_2$  es el alcohilo y  $R_3$  es metoxi,  $R_1$  es un grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono.

Con referencia a la fórmula (I), el grupo alcohilo de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  puede ejemplificarse mediante metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, el grupo alcoxi de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  puede ejemplificarse mediante metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, el átomo de halógeno de  $R_2$  o  $R_3$  puede ejemplificarse mediante, cloro, bromo, yodo y flúor, el grupo alcohiltio de  $R_2$  o  $R_3$  puede ejemplificarse mediante metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio y terc-butiltio y el grupo alcoholendioxi formado por unión de  $R_2$  y  $R_3$  puede ejemplificarse mediante metilendioxi, etilendioxi y/o propilendioxi.

El compuesto de fórmula (I) puede producirse  
sometiendo a hidrogenación un compuesto de fórmula (III)

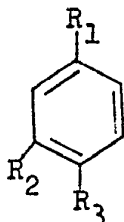


10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado antes  
expuesto.

La hidrogenación puede llevarse a cabo de manera  
convencional tal como reducción catalítica, una reducción  
utilizando un ácido con un metal tal como el zinc, el hie-  
15 rro o el estaño, o una amalgama tal como amalgama de so-  
dio. La reducción catalítica se lleva a cabo, en general,  
en un disolvente adecuado tal como un alcohol inferior  
(por ejemplo metanol o etanol), un éter (por ejemplo dio-  
xano, tetrahidrofurano, o éter isopropílico), ácido acé-  
20 tico, acetato de etilo o agua, a la mezcla de uno o más  
de ellos en presencia de un catalizador tal como paladio,  
platino, rodio o níquel.

El compuesto (III) es un compuesto nuevo y pue-  
de producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compues-  
25 to de la fórmula (II)

5



(II)

10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado definido anteriormente, con un derivado reactivo de ácido maleico o ácido fumárico, tal como anhídrido maleico.

15 Con objeto de aislar el compuesto deseado (I) de cualquiera de las mezclas de reacción comprendidas entre las descritas anteriormente, puede emplearse cualquier forma convencional. Por ejemplo, se emplean ventajosamente destilación en corriente de vapor, extracción con un disolvente o una solución alcalina, destilación o cromatografía.

20 El compuesto (I) puede obtenerse en forma de sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal metálica, por ejemplo una sal de sodio, calcio, magnesio, litio, amonio o una sal de amina.

25 El compuesto (I) así producido es nuevo y tiene una potente acción espasmolítica o relajante sobre la musculatura lisa de la vesícula biliar, el conducto biliar

común, en especial el esfinter de Oddi, así como una fuerte actividad colerética y toxicidad baja, por lo que es muy útil como agente terapéutico para colecistopatías, en especial disquinesia biliar y colelitiasis, o colagogo.

5 El compuesto (I) puede administrarse por vía oral en forma de tabletas, gránulos, o polvo, o mediante inyección.

La dosis diaria eficaz típica del compuesto (I) está comprendida habitualmente, entre unos 20 y 1000 mg, deseablemente 50 a 300 mg, cuando se administra por vía  
10 intravenos al hombre adulto. Como es lógico, también es eficaz una dosis aumentada o disminuida, según sean los síntomas.

En los ejemplos siguientes, la relación entre partes en peso y partes en volúmen corresponde a la relación entre el gramo y el mililitro.  
15

#### Ejemplo 1

20 A una mezcla de 2,1 partes en peso de 1,2,4-trietoxibenceno, 1,2 partes en peso de anhídrido maléico y 30 partes en volumen de tetracloruro de carbono, se añaden 5,2 partes en peso de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla se agita durante 1 hora y se calienta a 50°C durante  
25 otra hora. Después de enfriar, se añade a la mezcla ácido

clorhídrico concentrado y hielo. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno y la capa de cloruro de metileno se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Por eliminación del disolvente mediante destilación se  
5 obtiene, en forma de cristales, el ácido 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-trans-acrílico. La recristalización en una mezcla de etanol y benceno proporciona agujas amarillas que funden a 192°-194°C.

Una mezcla de 1,0 parte en peso de ácido 3-  
10 -(2',4',5'-trietoxibenzoil)-trans-acrílico, 50 partes en volumen de metanol y 0,2 partes en peso de carbón activo-paladio al 5%, se somete a reducción catalítica a 25°C, a presión atmosférica, durante 1 hora. Después de eliminar el catalizador por filtración, se evapora el filtrado  
15 y el residuo se recristaliza en etanol acuoso obteniéndose 0,85 partes en peso de ácido 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propiónico, en forma de agujas de color amarillo pálido que funden a 150°-151°C.

20

#### Ejemplo 2-5

De forma semejante a la del Ejemplo 1, se obtienen los siguientes ácidos 3-(benzoilo trisustituido)-acrílico de partida y los siguientes ácidos 3-(benzoilo trisustituido)-propiónico objeto de la preparación.  
25

Compuesto objeto	
Compuesto	P.F. (sc)
Acido 3-(2'-metil-4',5'-dietoxibenzoil)-propionico	116-117
Acido 3-(2',4'-dietoxi-5'-clorobenzoil)propionico	172-173
Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-propionico	85-86
Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-propionico	85-86

Ejemplo No	Compuesto de partida		Catalizador
	Compuesto	P.F. (sc)	
2	Acido 3-(2'-metil-4',5'-dietoxibenzoil)-trans-acrilico	126-127,5	Pd-C
3	Acido 3-(2',4'-dietoxi-5'-clorobenzoil)-trans-acrilico	198	Amalgama de Na,
4	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-trans-acrilico	91-93	Pd-C
5	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-cis-acrilico	103-106	Pd-C

Ejemplo Nº	Compuesto de partida		Catalizador
	Compuesto	P.F.(°C)	
2	Acido 3-(2'-metil-4',5'-dietoxibenzoil)-trans-acrílico	126-127,5	Pd-C
3	Acido 3-(2',4'-dietoxi-5'-clorobenzoil)-trans-acrílico	198	Amalgama de Na,
4	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-trans-acrílico	91-93	Pd-C
5	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-cis-acrílico	103-106	Pd-C

C
Compu
Acido 3 til-4', toxiben propión
Acido 3 dietoxi robenzo piónico
Acido 3 propil- xi-5'-n benzoil nico
Acido 3 propil- xi-5'-n benzoil nico.

Catalizador	Compuesto objeto	
	Compuesto	P.F.(°C)
Pd-C	Acido 3-(2'-metil-4',5'-dietoxibenzoil)-propiónico	116-117
Amalgama de Na,	Acido 3-(2',4'-dietoxi-5'-clorobenzoil)propiónico	172-173
Pd-C	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-propiónico	85-86
Pd-C	Acido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-propiónico.	85-86

### Ejemplo 6

Una mezcla de 0,06 partes en peso de ácido  
3-(2'-etoxi-4'-metil-5'-metiltiobenzoil)-trans-acrílico,  
5 6 partes en volumen de ácido acético y 0,3 partes en peso  
de zinc pulverulento es agitada a 70°C durante 15 minutos.  
Después de enfriar, la mezcla de reacción es filtrada y el  
producto filtrado es evaporado, con lo que se obtienen cris-  
tales crudos. Los cristales son lavados con etanol acuoso  
10 al 30% para dar 0,004 partes en peso de ácido 3-(2'-eto-  
xi-4'-metil-5'-metiltiobenzoil)-propiónico en forma de  
cristales que funden a 117-118°C.

15

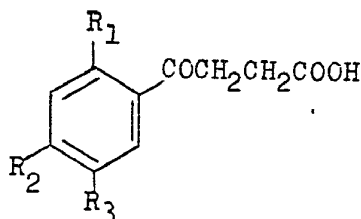
### REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-  
25 cogen en las reivindicaciones siguientes:

1.- Un método para la preparación de ácido 3-(benzoil trisustituido)-propiónico de fórmula

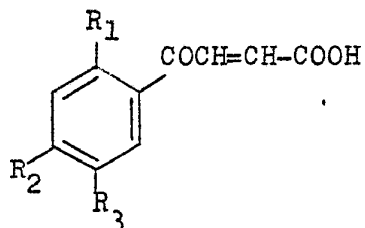
5



10 en la que  $\text{R}_1$  es un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxilo, y  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son, iguales o diferentes uno de otro, un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno o un grupo  
15 alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, o son, en unión uno con otro, un grupo alcoholendioxi de 1 a 3 átomos de carbono, con tal que cuando  $\text{R}_1$  es el grupo alcoxi, al menos uno de  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  es el grupo alcoxi o el grupo alcoholo, o  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son, en unión uno con otro, el alcoholendioxi;  
20 cuando  $\text{R}_1$  es el grupo alcoholo o hidroxilo,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son, iguales o diferentes, el grupo alcoxi, el grupo alcoholo, o, en unión uno con otro, al alcoholendioxi; cuando  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son metoxi,  $\text{R}_1$  es un grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono o hidroxilo y cuando  $\text{R}_2$  es el alcoholo y  $\text{R}_3$  es  
25 metoxi,  $\text{R}_1$  es un grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono,

que comprende someter a hidrogenación un compuesto de fórmula

5



10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado antes expuesto.

2.- Un método para la preparación de ácido 3-(benzoil trisustituido)-propiónico.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

17 MAR. 1975

P.A.

20

Alberio de Alencastro  
Por todo,  
*[Signature]*

25

13-3-75

- 11 -

RRA