

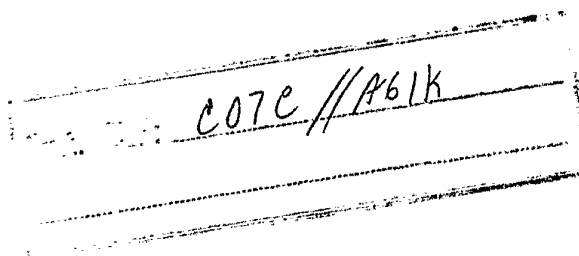
455697

17 MAR. 1975

P - 59.968

F-1949 D-Div.II  
Takeda's  
Case 59590 B

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku  
Osaka, Japón

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO  
3-(BENZOIL TRISUSTITUIDO)-PROPIONICO"  
(Clase Internacional C07C)

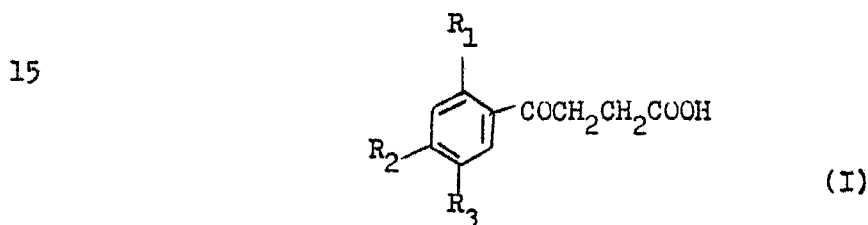
- 1 -

13.3.75

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 esfínter de Oddi.

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



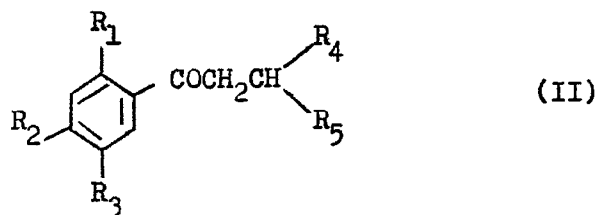
20 en la que R<sub>1</sub> es un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxilo, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, iguales o diferentes uno a otro, un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno o un grupo alcoholitio de 1 a 4 átomos de carbono, o son, en unión uno  
25 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 alcchiltio o  $R_2$  y  $R_3$  son, en unión uno con otro, el alcoholendioxi; cuando  $R_1$  es el grupo alcoholo o hidroxilo,  $R_2$  y  $R_3$  son, iguales o diferentes, el grupo alcoxi, el grupo alcchiltio 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 alcoholo 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 alcoholo 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 alcchiltio 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 o propilendioxi.

El compuesto de fórmula (I) puede producirse tratando con un ácido o un álcali un compuesto de fórmula (II)

25



5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el mismo significado antes expuesto, y  $R_4$  y  $R_5$  son, iguales o diferentes uno de otro, grupo carboxilo esterificado o ciano o uno de  $R_4$  y  $R_5$  es hidrógeno y el otro es ciano.

10 El grupo carboxilo esterificado de  $R_4$  y  $R_5$  puede ejemplificarse mediante alcóxicarbonilo (por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, etc.), aralcóxicarbonilo (por ejemplo bencilóxicarbonilo, fenetilóxicarbonilo, etc.) y arilóxicarbonilo (fenóxicarbonilo, toлилóxicarbonilo, etc.).

15 El tratamiento del compuesto (II) con un álcali puede llevarse a cabo convenientemente en presencia de agua o de una mezcla de agua y un alcohol inferior tal como metanol y etanol en presencia de una sustancia alcalina tal como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, o carbonato  
 20 de potasio, a una temperatura comprendida entre  $-10^\circ$  y  $150^\circ\text{C}$  aproximadamente. El tratamiento del compuesto (II) con un ácido puede llevarse a cabo convenientemente en agua o en la mezcla de agua y un alcohol inferior tal como  
 25 metanol y etanol, un éter tal como tetrahidrofurano y dioxo

no o un ácido orgánico tal como el ácido fórmico y el ácido acético en presencia de un ácido mineral tal como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico a una temperatura comprendida entre unos  $-10^{\circ}$  y  $150^{\circ}\text{C}$ .

5                   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  
10                   disolvente o una solución alcalina, destilación o cromatografía.

                  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.  
15

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

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

La dosis diaria eficaz típica del compuesto (I) está comprendida habitualmente, entre unos 20 y 1000 mg, deseablemente 40 a 300 mg, cuando se administra por vía intravenosa 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 volumen corresponde a la relación entre el gramo y el mililitro.

#### Ejemplo 1

A una mezcla de 0,56 partes en peso de malonato de dietilo, 0,2 partes en peso de hidruro de sodio de 50% y 8,0 partes de volumen de tetrahidrofurano anhidro, se añade 1,0 partes en peso de cloruro de 2',4',5'-trietoxifenacilo; poco a poco, y se agita durante 10 horas. A la mezcla se añaden 8 partes en volumen de acetato de etilo y 50 partes en peso de agua helada y se agita fuertemente. Se separa la capa de acetato de etilo y se lava con agua, y después se seca y se evapora. El residuo se recrystaliza en metanol proporcionando 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-2-etoxicarbopropionato de etilo en forma de láminas de color amarillo pálido que funden a 97°-98°C.

Una mezcla de 1,5 partes en peso de 3-(2',4',5'-

-trietoxibenzoil)-2-etoxicarbopropionato de etilo, 30 partes en volumen de dioxano y 30 partes en volumen de ácido sulfúrico de 30%, se calienta a 120°C durante 2 horas. La mezcla se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La  
5 capa clorofórmica se separa, se lava con agua y se seca. Se destila el disolvente, con lo que se obtiene 1,1 parte en peso del ácido 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propiónico. La recristalización en metanol acuoso proporciona agujas de color amarillo pálido que funden a 150°-151°C.

10

#### Ejemplo 2

De forma semejante a la del Ejemplo 1, se hacen reaccionar 2,0 partes en peso de cloruro de 2',4',5'-trietoxifenacilo, con 0,9 partes en peso de cianacetato de etilo y 0,34 partes en peso de hidruro de sodio de 50%. La  
15 mezcla de reacción se somete a cromatografía con gel de sílice y se eluye con benceno, con lo que se obtienen 0,62 partes en peso de 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-etoxicarbopropionitrilo, en forma de cristales. La recristalización  
20 en metanol proporciona láminas incoloras que funden a 109°-110°C.

Se trata una parte en peso de 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-2-etoxicarbopropionitrilo con 14 partes en volumen de ácido clorhídrico 4N y 40 partes en volumen de  
25

ácido acético a 100°-110°C durante 2 horas. La mezcla de  
reacción se trata de la misma forma que en el Ejemplo 1  
con lo que se obtienen 0,65 partes en peso del ácido  
3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propiónico. Punto de fusión  
5 150-151°C.

### Ejemplo 3

A una mezcla de 5,0 partes en peso de 3-metoxi-  
10 -4-n-butoxi-n-propilbenceno, 4,0 partes en peso de cloru  
ro de  $\beta$ -cloropropionilo y 20 partes en volumen de benceno  
anhidro, se añaden gota a gota 9,0 partes en peso de clo  
ruro estánnico disuelto en 5 partes en volumen de tetraclo  
ruro de carbono, enfriando por debajo de 20°C. Después de  
15 agitar durante 2 horas, se añaden a la mezcla unas 200 par  
tes en volumen de agua helada, y a ésto se añaden 200 par  
tes en volumen de benceno y se agita la mezcla entonces.  
La capa bencénica se separa y lava con agua y seca. El di  
solvente se destila y el residuo se recristaliza en éter  
20 de petróleo con lo que se obtiene  $\omega$ -cloro-(2'-n-propil-  
-4'-metoxi-5'-n-butoxi)-propiofenona, en forma de prismas  
incolores, Punto de fusión 42°-43°C.

A 30 partes en volumen de dimetilsulfóxido se  
añaden 6,0 partes en peso de  $\omega$ -cloro-2'-n-propil-4'-meto  
25 xi-5'-n-butoxi)-propiofenona. A la mezcla se añade 1,0

parte en peso de cianuro de sodio. La mezcla se agita durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se interpone con agua helada y se extrae con benceno. La capa bencénica se lava con agua y se seca. Se destila el disolvente y el residuo se recristaliza en etanol acuoso obteniéndose 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-propionitrilo, en forma de agujas incoloras que funden a 76°C.

Se agita durante 1,5 horas a 80°-90°C una mezcla de 1 parte en peso de 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoil)-propionitrilo, 2 partes en volumen de ácido clorhídrico concentrado, 5 partes en volumen de agua y 5 partes en volumen de ácido acético. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno; el extracto se lava, seca y concentra. El residuo se mezcla con n-hexano y se enfría con lo que se obtienen 0,8 partes en peso de ácido 3-(2'-n-propil-4'-metoxi-5'-n-butoxibenzoilo)-propiónico en forma de cristales. La recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y n-hexano proporciona cristales de color amarillo pálido que funden a 85°-86°C.

#### Ejemplo 4

En 50 partes en volumen de acetato de etilo, se

disuelven 9 partes en peso de 2-metil-4,5-dietoxiacetofe  
nona y 12 partes en peso de bromuro cúprico, y la mezcla  
se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después de sepa  
5 rar la sustancia inorgánica, blanca, por filtración, se  
lava con agua el filtrado, se seca sobre sulfato sódico  
anhidro y se destila el disolvente. El residuo se recris  
taliza en éter de petróleo proporcionando 8,6 partes en  
peso de bromuro de 2'-metil-4',5'-dietoxifenacilo en for  
ma de cristales incoloros.

10 A una mezcla de 15 partes en volumen de tetra-  
hidrofurano anhidro 0,6 partes en peso de malonato de  
dietilo y 0,22 partes en peso de hidruro de sodio se aña  
den 0,7 partes en peso de bromuro de 2'-metil-4',5'-dieta  
15 xifenacilo, y la mezcla se agita durante 12 horas. La mez  
cla de reacción se vierte en agua y se acidifica con áci  
do clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo.  
El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódi  
co anhidro y se destila el disolvente, con lo que se ob  
20 tienen 0,68 partes en peso de 3-(2'-metil-4',5'-dietoxi  
benzoil)-2-etoxicarbopropionato de etilo, como sustancia  
oleosa. La sustancia muestra la absorción en el IR y el  
espectro de NMR siguientes :

Absorción en el IR:  $\begin{matrix} \text{Película} \\ \text{max.} \end{matrix}$   $\text{cm}^{-1}$  1750-1715 (éster), 1665 (cetona)

25

Espectro de NMR (60 MC en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , p.p.m.):

1,1-1,6 (12H, triplete,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2,42 (3H, single  
te,  $\text{CH}_3$  aromático), 3,35 (2H, doblete,  $-\text{COCH}_2-$ ),  
3,6-4,4 (9H, cuartete y multiplete,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  y  
5  $-\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ ), 6,62 (1H, singlete,  $\text{C}'_3-\text{H}$ ), 7,28  
(1H, singlete,  $\text{C}'_6-\text{H}$ ).

De forma semejante a la del Ejemplo 1, se obtie-  
ne el ácido 3-(2'-metil-4',5'-dietoxibenzoil)-propiónico,  
a partir del 3-(2'-metil-4',5'-dietoxibenzoil)-2-etoxicar  
10 bopropionato de etilo.

#### Ejemplos 5-7

De forma semejante a la del Ejemplo 3, se obtie  
15 nen los 3-(benzoilo sustituido)-propionitrilos de partida  
siguientes y los siguientes ácidos 3-(benzoilo trisustitui  
do)-propiónico objeto de la preparación.

20

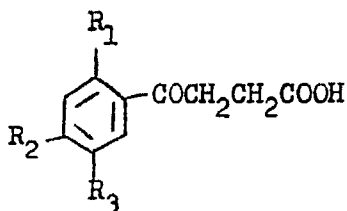
Ejemplo Nº	Compuesto de partida		Compuesto objeto	
	Compuesto	P.F.(°C)	Compuesto	P.F.(°C)
5	3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propionitrilo	117-118	Acido 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propiónico	150-151
6	3-(2',4',dietoxi-5'-clorobenzoil)-propionitrilo	141-142	Acido 3-(2',4'-dietoxi-5'-clorobenzoil)-propiónico	172-173
7	3-(2'-etoxi-4'-metil-5'-metiltiobenzoil)-propionitrilo	99-100	Acido 3-(2'-etoxi-4'-metil-5'-metiltio)-propiónico	117-118

## REIVINDICACIONES

5                    Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

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

10

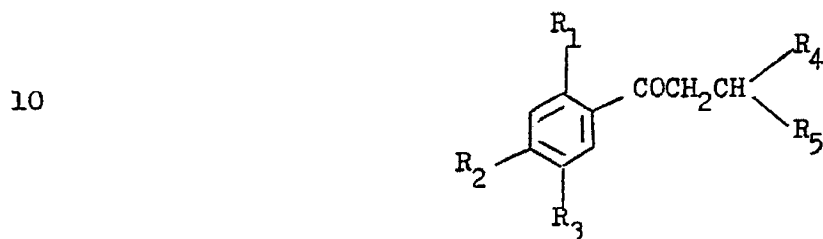


15                    en la que  $R_1$  es un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxilo, y  $R_2$  y  $R_3$  son, iguales o diferentes uno de otro, un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, halógeno o

20                    un grupo alcoholitio 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 alcoholitio, o  $R_2$  y  $R_3$  son, en unión uno con otro, el alcoholendioxi;

25                    cuando  $R_1$  es el grupo alcoholo o hidroxilo,

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, iguales o diferentes, el grupo alcoxi, el grupo alcoholítico o, en unión uno con otro, el alcoholendioxi; cuando R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son metoxi, R<sub>1</sub> es un grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono o hidroxilo y cuando R<sub>2</sub> es el alcoholito y R<sub>3</sub> es metoxi, R<sub>1</sub> es un grupo alcoxi de 2 a 4 átomos de carbono, que comprende tratar con un ácido o un álcali un compuesto de fórmula



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el mismo significado antes expuesto y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, iguales o diferentes uno de otro, un grupo carboxilo esterificado o ciano, o uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es hidrógeno y el otro es ciano.

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

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

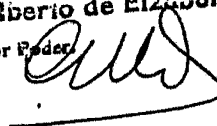
25

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

Madrid, 17 MAR. 1975

P.A.

Alberio de Eizaburu  
Por Poder



5

- 15 -

13.3.75

MTP/.