

17 MAR. 1975

P.-59.969

F-1949 D-Div.III
Takeda's
Case 59590 C

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

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

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 3-(BEN
ZOIL TRISUSTITUIDO)-PROPIONICO". (Clase Inter
nacional C07C)

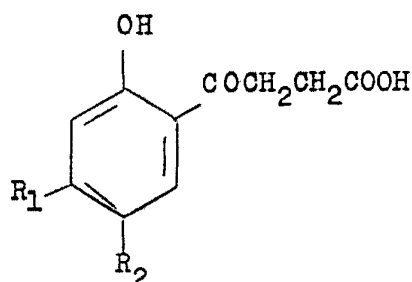
11.3.75

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.

Los inventores presentes han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (I) que figura a continuación, tiene 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:

15



(I)

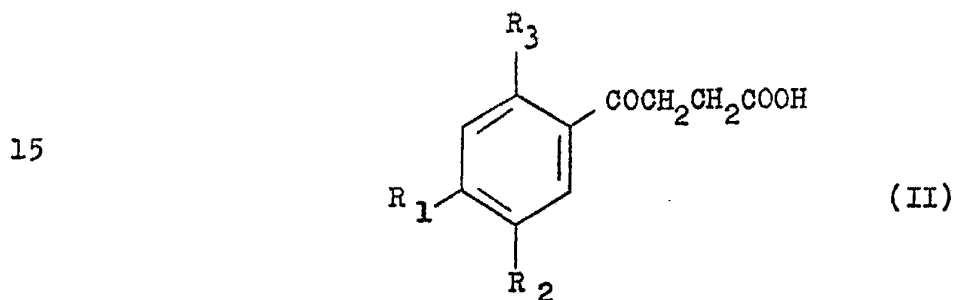
20

en la que R₁ y R₂ son, iguales o diferentes uno de otro, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcohilitio de 1 a 4 átomos de carbono o, en unión uno con otro, un grupo alcoholendioxi de 1 a 3 átomos

25 de carbono.

Con referencia a la fórmula (I), el grupo alcoxi de R_1 o R_2 puede ejemplificarse mediante metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi, el grupo alcoholtilio de R_1 o R_2 puede
5 ejemplificarse mediante metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio y terc-butiltio, y el grupo alcoholendioxi formado por unión de R_1 y R_2 puede ejemplificarse mediante metilendioxi, etilendioxi o propilendioxi.

10 El compuesto de fórmula (I) puede producirse sometiendo un compuesto de fórmula (II)



20 en la que R_3 es un grupo alcoholilo y R_1 y R_2 tienen el mismo significado antes expuesto, a una reacción de desdoblamiento de éter.

El grupo alcoxi de R_3 puede ejemplificarse mediante los mismos que para R_1 y R_2 .

25 La reacción de desdoblamiento de éter del

compuesto (II) se lleva a cabo en presencia de un áci
do inorgánico, por ejemplo ácido yodhídrico, ácido
bromhídrico, ácido clorhídrico, la mezcla de yoduro
de potasio y ácido polifosfórico, un ácido orgánico
5 tal como el ácido fórmico, ácido acético, ácido tri-
fluoroacético y la mezcla del ácido orgánico y yoduro
de sodio o yoduro de potasio. Además del ácido puede
emplearse un disolvente adecuado tal como el agua, un
alcohol inferior, un fenol, un ácido orgánico o, un éter
10 tal como el dioxano y el tetrahidrofurano. El interva
lo de temperatura de reacción está comprendido en ge-
neral entre 0°C y 200°C, y deseablemente entre 70° y
160°C.

Con objeto de aislar el compuesto deseado
15 (I) de cualquiera de las mezclas de reacción compren-
didas entre las descritas anteriormente, puede emplear
se cualquier forma convencional. Por ejemplo, se em-
plean ventajosamente destilación en corriente de vapor,
extracción con un disolvente o una solución alcali-
20 na, 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, magne
sio, 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 esfínter 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.

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 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

Una mezcla de 2 partes en peso de ácido 3-(2',4',5'-trietoxibenzoil)-propiónico, 12 partes en peso de yoduro de potasio y 60 partes en volumen de ácido fórmico, se calienta a reflujo durante 3 horas y se destila el disolvente. El residuo se mezcla con 50

partes en volumen de agua y se agita durante algún tiempo, recogién^{do}se después por filtración la sustancia insoluble. La sustancia se lava con agua y se recristaliza en etanol acuoso, obteniéndose 1,2 partes en peso de ácido 3-(2'-hidroxi-4',5'-dietoxibenzoil)-propiónico en forma de cristales incoloros que funden a 142°-144°C.

Ejemplos 2 - 4

De forma semejante a la del Ejemplo 1 se obtienen los compuestos siguientes.

Ejemplo N°.	Compuesto	Punto de Fusión (°C)
2	Acido 3-(2'-hidroxi-4',5'-dimetoxibenzoil)-propiónico	162-163
3	Acido 3-(2'-hidroxi-4',5'-metilendioxbenzoil)-propiónico	180-182
4	Acido 3-(2'-hidroxi-4',5'-n-butoxibenzoil)-propiónico	127

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Japón, el 11 de Enero de 1972, bajo el número 5401/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

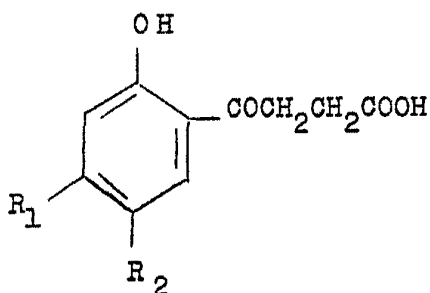
5

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 recogen en las reivindicaciones siguientes.

10

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

15

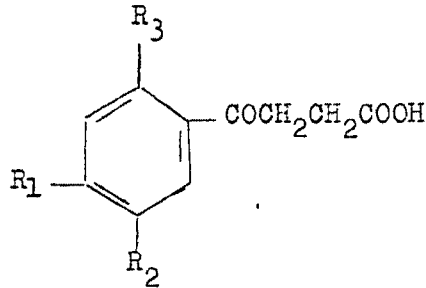


20

en la que R₁ y R₂ son, iguales o diferentes uno de otro, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcohiltio de 1 a 4 átomos de carbono, o unido uno a otro, un grupo alcoholendioxi de 1 a 3 átomos de carbono, que comprende someter un compuesto de fórmula

25

5



10

en la que R₃ es un grupo alcoxi y R₁ y R₂ tienen el mismo significado antes expuesto, a una reacción de desdoblamiento de éter.

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

15

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

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

20

Madrid, 17 MAR. 1975

P.A.

25

Alberto de E...
Por Fidei

13.3.75

- 8 -

DEF.