



10	ES	11	NUMERO	450670	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	13-8-76		

P.- 63.733

PATENTE DE INVENCION

33834/85  
CBC/EJL/PS

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	33834/75 (prov.) (Completa)		14-8-75 3-8-76		G. Bretaña G. Bretaña

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO PRO- PIONICO"

71	SOLICITANTE (ES)
	PISONS LIMITED

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Pison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra

72	INVENTOR (ES)
	Richard Anthony Appleton y Kevan Brown

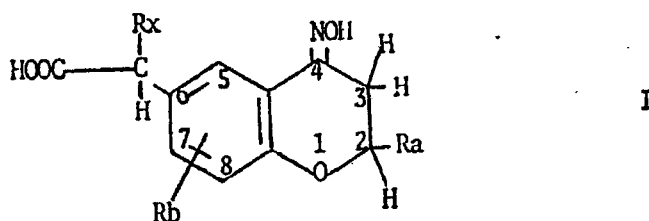
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

P.- 63.733

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos, métodos para su preparación y composiciones que los contienen.

5 De acuerdo con la presente invención, se producen compuestos de fórmula I,



10

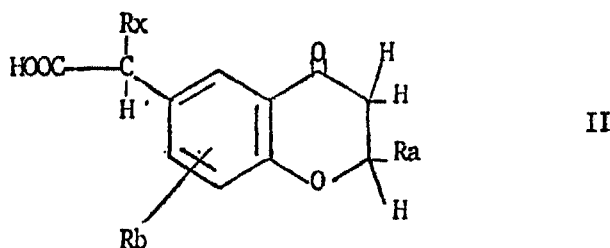
en la que Ra es -alcohilo, -cicloalcohilo, -cicloalcoholalcohilo, -alcoholcicloalcohilo, -fenilo ó -alcoholfenilo; Rx es hidrógeno o alcohilo, y Rb es hidrógeno o halógeno, y derivados farmacéuticamente aceptables de aquéllos.

15

De acuerdo con la presente invención, se proporciona también un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

20

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,



25

en la que Ra, Rb y Rx son como se ha definido arriba,

con hidroxilamina, o

30 (b) hidrolizar un compuesto de fórmula I en la que el gru-

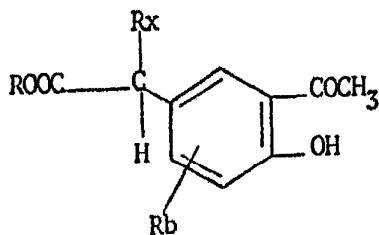
1 po -COOH está reemplazado por un grupo D, y D representa un grupo hidrolizable a un grupo -COOH,

5 y, en caso deseado o necesario, convertir el compuesto de fórmula I en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, o viceversa.

El proceso (a) puede realizarse en un disolvente que sea inerte en las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol inferior tal como etanol. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 y 40°C, por ejemplo a aproximadamente 20°C. La hidroxilamina se puede generar por separado y puede añadirse a la mezcla de reacción o bien puede generarse in situ, por ejemplo por basificación de un halohidrato de hidroxilamina. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones sustancialmente anhidras.

En el proceso (b), el grupo D puede ser, por ejemplo, un grupo éster, amida o nitrilo, el cual puede hidrolizarse a un grupo -COOH. La hidrólisis puede llevarse a cabo utilizando técnicas convencionales, por ejemplo en condiciones moderadamente ácidas o preferiblemente moderadamente básicas, por ejemplo empleando carbonato sódico, hidróxido sódico, o bicarbonato sódico. La hidrólisis se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 25° y 120°C, dependiendo de los compuestos utilizados.

25 Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III.

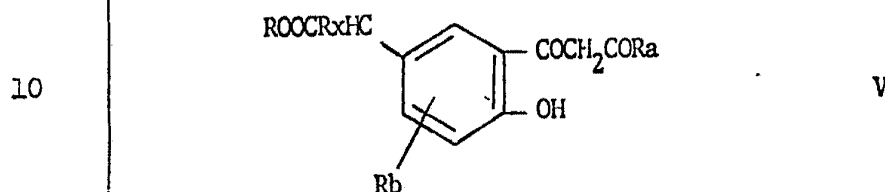


III

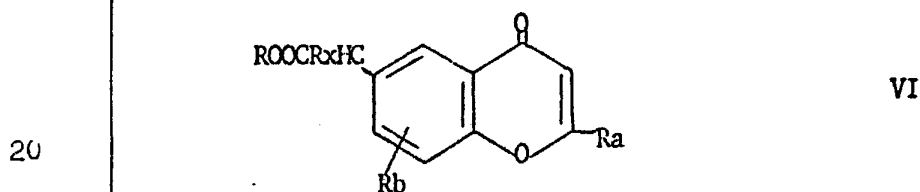
1 en la que Rb y Rx son como se ha definido arriba, y R  
es hidrógeno o un resto alcohólico,  
con un compuesto de fórmula IV,



5 en la que R y Ra son como se ha definido arriba, en con-  
diciones utilizadas convencionalmente en reacciones simila-  
res, para producir un compuesto de fórmula V,



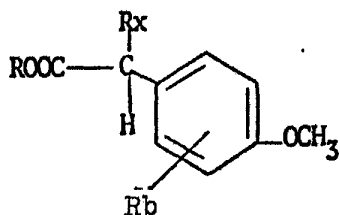
15 en la que R, Ra, Rb y Rx son como se ha definido arriba,  
ciclisando el compuesto de fórmula V para producir un  
compuesto de fórmula VI,



25 en la que R, Ra, Rb y Rx son como se ha definido arriba,  
e hidrogenando selectivamente el compuesto de fórmula VI pa-  
ra eliminar el doble enlace entre los átomos de carbono 2  
y 3.

30 Los compuestos de fórmula III se pueden obtener  
a partir de compuestos conocidos utilizando técnicas conven-  
cionales conocidas per se, por ejemplo utilizando condicio-  
nes de reacción Friedel-Crafts y haciendo reaccionar cloru-

1 ro de acetilo con un compuesto de fórmula VII,



en la que R, Rb y Rx son como se ha definido arriba, y en caso necesario hidrolizando el producto resultante.

10 Los compuestos de fórmula I en la que el grupo -COOH está reemplazado por un grupo D, y los compuestos intermedios para la obtención de los mismos, se pueden preparar por métodos análogos al proceso (a) y a los procesos para fabricación de los materiales de partida para el proceso (a).

15

Los compuestos de fórmula II en la que Ra es alcoholo o fenilo se describen y reivindican en la Patente de Belgica Nº 826.765, concedida a los autores de la presente invención.

20 De acuerdo con la presente invención se proporcionan también, como compuestos nuevos, los compuestos de fórmula II, y los derivados farmacéuticamente aceptables de aquéllos, en los que Ra es -cicloalcoholo, -cicloalcoholo-alcoholo, -alcoholocicloalcoholo, ó alcoholofenilo. Tales compuestos tienen las mismas aplicaciones a la misma dosis y en las mismas formulaciones, que los compuestos de fórmula I.

25

Los compuestos de fórmula VII, o bien son conocidos, o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos utilizando técnicas conocidas per se.

30

1 Los compuestos de fórmula I y los compuestos in-  
termedios para la obtención de los mismos pueden aislarse  
y purificarse utilizando técnicas conocidas per se, por  
ejemplo, cristalización. Aquéllos de los compuestos de fó-  
5 mula I que son ácidos pueden purificarse por conversión en  
una sal adecuada, por ejemplo, una sal de amina; recrista-  
lización de la sal, y regeneración del ácido libre por tra-  
tamiento de la sal con un ácido adecuado.

Los derivados farmacéuticamente aceptables de  
10 los compuestos de fórmula I incluyen sales, ésteres y ami-  
das de aquéllos farmacéuticamente aceptables. Las sales  
adecuadas incluyen sales de amonio, de metal alcalino (por  
ejemplo sodio, potasio y litio) y de metal alcalinotérreo  
(por ejemplo calcio o magnesio), y sales con bases orgáni-  
15 cas adecuadas, por ejemplo sales con alcoholaminas inferio-  
res tales como metilamina o etilamina, con alcoholaminas  
inferiores sustituidas, por ejemplo alcoholaminas sustitui-  
das con hidroxilo o con compuestos heterocíclicos nitroge-  
nados monocíclicos simples, por ejemplo piperidina o morfo-  
20 lina. Los ésteres adecuados incluyen ésteres simples deri-  
vados de alcoholes que contienen hasta 10 átomos de carbo-  
no inclusive, por ejemplo alcoholésteres inferiores. Los és-  
teres se pueden preparar por técnicas convencionales, por  
ejemplo esterificación, transesterificación o reacción del  
25 ácido, o una sal del mismo, con un compuesto apropiado que  
contenga un grupo eliminable satisfactorio. Las sales se  
pueden preparar por basificación del ácido libre, hidrólisis  
básica de un éster o por un proceso de doble descompo-  
sición. Las amidas se pueden preparar por reacción de un  
30 éster correspondiente, por ejemplo un alcoholéster infe-

1 rior, con amoníaco o con una amina apropiada, por ejemplo  
una mono- ó di-alcoholamina de 1 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula I, y los derivados far-  
macéuticamente aceptables de los mismos, son útiles por el  
5 hecho de que poseen actividad farmacológica en los anima-  
les. En particular, los compuestos son útiles como agentes  
antiinflamatorios como se indica por el ensayo del edema  
inducido por la carragenina en las ratas (C.A. Winter y  
otros, Proc. Soc. Exp. Biol. Vol III, página 544, 1962).

10 Los compuestos están indicados, por esta razón, para uso  
en el tratamiento de inflamaciones dolorosas de las articu-  
laciones y tejido periarticular tal como sucede en la ar-  
tritis reumatoidea, en la enfermedad de Still, la osteoar-  
tritis, diversos tipos de estados inflamatorios o reumáti-  
15 cos no específicos que afectan al tejido fibromuscular y  
al tejido conjuntivo, y en la fiebre reumática y sus secue-  
las. En aquellos casos en que los estados arriba indicados  
incluyen dolor, pirexia, y pruritis, junto con inflamación,  
20 los presentes compuestos están indicados para el alivio de  
estos estados asociados así como del estado principal.

Para las aplicaciones arriba indicadas, la dosis  
administrada variará, por supuesto, con el compuesto emplea-  
do, el modo de administración y el tratamiento deseado. No  
obstante, se obtienen en general resultados satisfactorios  
25 cuando los compuestos se administran a una dosis diaria  
comprendida entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente  
20 mg por kg de peso corporal del animal, dada preferible-  
mente en dosis divididas de 1 a 4 veces al día, o en forma  
de liberación prolongada. Para el hombre, la dosis diaria  
30 total está comprendida dentro del intervalo que va desde

1 aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 1400 mg, y las  
formas de dosificación unitaria adecuadas para administra-  
ción oral comprenden desde aproximadamente 2,0 mg a aproxi-  
madamente 1400 mg del compuesto mezclados con un vehículo  
5 o diluyente farmacéutico sólido o líquido.

Los compuestos de fórmula I, y los derivados far-  
macéuticamente aceptables de los mismos, pueden utilizarse  
por sí mismos o en forma de preparaciones medicinales apro-  
piadas para administración enteral, parenteral o tópica.  
10 Así, los nuevos compuestos pueden mezclarse con coadyuvan-  
tes, diluyentes o vehículos inorgánicos u orgánicos, farma-  
céuticamente aceptables. Ejemplos de tales coadyuvantes,  
diluyentes y vehículos, son: para tabletas y grageas: lac-  
tosa, almidón, talco, ácido esteárico; para cápsulas: áci-  
15 do tartárico o lactosa; para soluciones inyectables: agua,  
alcoholes, glicerina, aceites vegetales; para supositorios:  
aceites o ceras naturales o endurecidos. Se prefiere que la  
composición se encuentre en una forma adecuada para adminis-  
tración oral. Se prefiere también que la composición contenga  
20 hasta 50%, y más preferiblemente hasta 25% en peso del  
compuesto de fórmula I, o del derivado farmacéuticamente  
aceptable del mismo.

Algunos de los compuestos de fórmula I tienen uno  
o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir, por  
25 tanto, en forma de dos o más isómeros ópticos (dependiendo  
del número de átomos de carbono asimétricos), o de una mez-  
cla racémica o de otro tipo de tales isómeros. Los diversos  
isómeros ópticos se pueden resolver, total o parcialmente,  
utilizando técnicas convencionales, por ejemplo la forma-  
30 ción de una sal o amida de un compuesto ácido de fórmula I

1 con una base ópticamente activa, por ejemplo cinchonidina,  
cristalización fraccionada de la sal o amida y regenera-  
ción subsiguiente del ácido libre.

5 Se prefiere que cada uno de Ra y Rx contenga has-  
ta 10 átomos de carbono inclusive, y preferiblemente hasta  
6 átomos de carbono inclusive. En particular, se prefiere  
que Ra comprenda una cadena de 2 átomos de carbono, estan-  
do sustituida opcionalmente tal cadena por alcoholo en el  
átomo adyacente al núcleo de la cromanona. Cuando Ra con-  
10 tiene, o está constituido por, un grupo alcoholo, se pre-  
fiere que el grupo alcoholo contenga de 1 a 6 átomos de  
carbono. Cuando Ra contiene, o está constituido por, un  
grupo cicloalcoholo, se prefiere que el grupo cicloalcoholo  
contenga de 4 a 7 átomos de carbono en el anillo. Así,  
15 Ra puede ser un grupo alcoholo recto o ramificado de 1 a 4  
átomos de carbono. Ejemplos específicos de Ra que pueden  
mencionarse son metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, ci-  
clopentilo, -etilciclopentilo, -ciclopentilmetilo y benci-  
lo. Se prefiere que Rx contenga 1 ó 2 átomos de carbono,  
20 por ejemplo que sea metilo. Se prefiere que Rb sea hidrógeno  
o cloro. Cuando Rb es halógeno, se prefiere que se encuen-  
tre en la posición 8.

La invención se ilustra, pero sin estar limitada  
en absoluto, por los Ejemplos que siguen, en los que las  
25 temperaturas se dan en °C.

Ejemplo 1

Acido 2-(2,3-dihidro-2-etil-4-hidroxiimino-4H-1-  
-benzopiran-6-il)propiónico

30 Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (8,4 g,  
finamente molido y secado sobre pentóxido de fósforo) en

1 etanol seco (150 ml). Se añadió a esta solución hidróxido  
de potasio (6,6 g, finamente molido) en etanol seco (50  
ml), y se agitó la mezcla durante un cuarto de hora. El  
cloruro potásico precipitado se separó por filtración, y  
5 se añadió el filtrado a ácido 2-(2,3-dihidro-2-etil-4-oxo-  
-4H-1-benzopiran-6-il)propiónico (6,9 g) disuelto en eta-  
nol seco (30 ml). La solución resultante se agitó a la tem-  
peratura ambiente durante 24 horas, y se añadió una canti-  
dad adicional de hidroxilamina [generada como se ha des-  
10 crito arriba a partir de clorhidrato de hidroxilamina (2,1  
g) e hidróxido potásico (1,7 g)], agitándose luego la mez-  
cla de reacción durante 3 días a la temperatura ambiente.  
Se separó a vacío la mayor parte del etanol, y el residuo  
se disolvió en agua (500 ml) y se lavó con éter (2 x 200  
15 ml, desechándose los lavados). La fase acuosa se acidificó  
con ácido clorhídrico concentrado, se saturó con sal común  
y se extrajo con éter (4 x 100 ml). Los extractos etéreos  
reunidos se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron  
( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a vacío proporcionando el pro-  
20 ducto bruto, que se recristalizó en acetato de etilo propor-  
cionando el compuesto del título: 3,19 g, p. f. 168-169°C.

Análisis teórico para:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : %C: 64,0; %H: 6,5;  
%N: 5,3

Encontrado: %C: 64,0; %H: 6,5;  
25 %N: 5,1

### Ejemplo 2

Pueden prepararse los compuestos siguientes uti-  
lizando el proceso del Ejemplo 1 y el material de partida  
apropiado.

1 (a) Acido 2-(2,3-dihidro-4-hidroxiimino-2-(1-metiletil)-4H-1-benzopiran-6-il)propiónico

Punto de fusión 137-138°.

Análisis: Encontrado: C 64,7 H 7,0 N 4,8

5  $C_{15}H_{19}NO_4$  requiere: C 65,0 H 6,9 N 5,0

(b) Acido 2-(8-cloro-2,3-dihidro-2-etil-4-hidroxiimino-4H-1-benzopiran-6-il)propiónico.

Punto de fusión 210-211°.

Análisis: Encontrado: C 56,0 H 5,5 N 4,6

10  $C_{14}H_{16}ClNO_4$  requiere: C 56,4 H 5,4 N 4,8

Ejemplo 3

Acido 2-(2-ciclopentil-2,3-dihidro-4-hidroxiimino-4H-1-benzopiran-6-il)propiónico.

15 Se disolvió ácido 2-(2-ciclopentil-2,3-dihidro-4-oxo-4H-1-benzopiran-6-il)propiónico (6,6 g; 0,025 moles) en metanol (50 ml) y se añadió acetato sódico anhidro (4,2 g; 0,051 moles). Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (1,75 g; 0,025 moles), y se agitó la mezcla a 20° durante 18 horas. Se vertieron los productos en HCl diluido (100 ml) y se extrajo con éter (2 x 100 ml). Los extractos etéreos reunidos se lavaron con agua (2 x 50 ml), con salmuera (100 ml), y se secaron sobre  $MgSO_4$ . La evaporación del disolvente dió un sólido amarillo pálido que se recristalizó en acetato de etilo dando el compuesto del título (5,66 g); punto de fusión, 146-149°.

20

25

Análisis:

Encontrado: C 67,1 H 7,2 N 4,3

$C_{17}H_{21}NO_4$  requiere: C 67,3 H 7,0 N 4,6

Ejemplo 4

30

1 Acido 2-(2,3-dihidro-2-etil-4-hidroxiimino-4H-1-benzopiran-  
-6-il)propiónico.

5 Se agitó 2-(2,3-dihidro-2-etil-4-hidroxiimino-  
 -4H-1-benzopiran-6-il)propionato de etilo (10 g) en una  
 mezcla de etanol (150 ml) e hidróxido sódico acuoso al 10%  
 (50 ml) durante 18 horas a la temperatura ambiente. Se se-  
 paró el etanol a vacío, y se añadió agua (200 ml) al resi-  
 duo. Se lavó la mezcla acuosa con éter, y se acidificó la  
 fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado. La solución  
 10 ácida se saturó luego con sal común y se extrajo con éter  
 (3 x 200 ml). Los extractos etéreos reunidos se secaron  
 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron a sequedad dando un aceite pardo.  
 Este aceite se cristalizó en acetato de etilo, dando un só-  
 lido de color de ante (después de tratar con carbón vege-  
 15 tal) que se puso luego dos veces en suspensión espesa en  
 éter (100 ml), dando un sólido blanquecino. La recristaliza-  
 ción posterior (3 veces) en acetato de etilo dió el compues-  
 to del título puro; punto de fusión 168-169°C.

Ejemplo 5

20 En el ensayo del edema inducido por la carregeni-  
 na en las ratas (C. A. Winter y otros, Proc. Soc. Exp. Biol.  
 Volumen III, página 544, 1962), los compuestos exhiben los  
 valores siguientes de  $\text{DE}_{30}$  (dosis eficaz al 30%) en mg/kg:

	<u>Ejemplo Nº</u>	<u><math>\text{DE}_{30}</math></u>
25	1	16
	2(a)	5
	(b)	21
	3	92

30 Ejemplo 6

1 Se realizaron los ensayos de toxicidad siguientes, con los resultados que se indican a continuación, administrándose los compuestos a los animales por vía oral en todos los casos.

5	<u>Ensayo</u>	<u>Compuesto del Ejemplo 2(a)</u>	<u>Compuesto del Ejemplo 1</u>
10	1. Ulcerogénesis gástrica aguda en la rata (mg/kg - dosis para producir ulceración en el 50% de los animales - una sola dosis).	156	>300
15	2. Hemorragia gastrointestinal aguda en la rata (mg/kg - dosis para producir 1 ml/kg de pérdida de sangre - dos dosis sencillas distanciadas 5 horas).	77	82
20	3. Hemorragia gastrointestinal subaguda en la rata (mg/kg - dosis para producir 1 ml/kg de pérdida de sangre - 5 dosis diarias sencillas).	58	102
25	4. Hemorragia gastrointestinal aguda en el hurón (mg/kg - dosis para producir 1 ml/kg de pérdida de sangre - 1 sola dosis).	96	~ 300
20	5. Hemorragia gastrointestinal subaguda en el hurón (mg/kg - dosis para producir 1 ml/kg de pérdida de sangre - 5 dosis diarias sencillas).	13	38

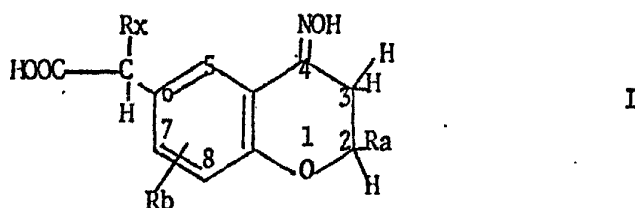
1

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:

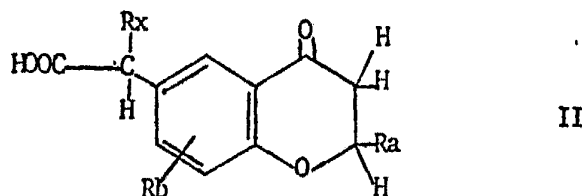
10 1ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido propiónico de la fórmula I,



15

en la que Ra es -alcohilo, -cicloalcohilo, -cicloalcoholalcohilo, -alcoholcicloalcohilo, -fenilo ó -alcoholfenilo; Rx es hidrógeno o alcohilo, y Rb es hidrógeno o halógeno, o un derivado farmacéuticamente aceptable de aquél, que comprende: (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II,

25



30

en la que Ra, Rb y Rx son como se ha definido arriba, con hidroxilamina, o (b) hidrolizar un compuesto de la fórmula I en la que el grupo -COOH está reemplazado por un grupo D,

1 y D representa un grupo hidrolizable a un grupo -COOH, y  
en caso deseado o necesario convertir el compuesto de la  
fórmula I en un derivado farmacéuticamente aceptable del  
mismo, o viceversa.

5 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la parte  
(a) de la reivindicación 1ª, en el que la reacción se lle-  
va a cabo en un disolvente que es inerte en las condicio-  
nes de la reacción, a una temperatura comprendida entre 0  
y 40°C.

10 3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la parte  
(a) de la reivindicación 1ª ó con la reivindicación 2ª, en  
el que la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras.

15 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la parte  
(b) de la reivindicación 1ª, en el que el grupo D es un  
grupo éster, amida o nitrilo, y la hidrólisis se realiza  
en condiciones moderadamente ácidas o moderadamente básicas.

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera  
de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de  
Ra y Rx contiene hasta 10 átomos de carbono inclusive.

20 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera  
de las reivindicaciones anteriores, en el que Ra es alcohi-  
lo que contiene 1 a 6 átomos de carbono o cicloalcohilo que  
contiene 4 a 7 átomos de carbono.

25 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera  
de las reivindicaciones anteriores, en el que Rx es metilo.

8ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera  
de las reivindicaciones anteriores, en el que Rb es hidróge-  
no o cloro.

30 9ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-  
cación 1ª, en el que el compuesto de fórmula I es ácido

1 2--(2,3-dihidro-2-etil-4-hidroxiimino-4H-1-benzopiran-6-il).  
propiónico.

10<sup>a</sup>.-- Un procedimiento de preparación de deriva-  
dos del ácido propiónico.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede, y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de dieciséis hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 13.AGO.1976

P.A. Oscar de Elizaburu  
Por Poder.

