

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

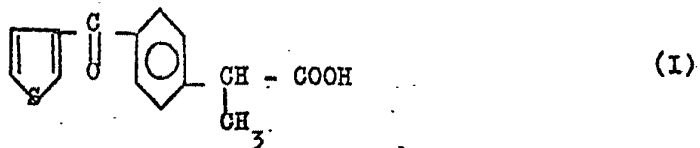
19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	457112		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			23-3-77		

P.- 65.375

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76/08470	24-3-76	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO [(TENOil-3)-4-FENIL]-2-PRO PIONICO".		
71 SOLICITANTE (S)		
LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
115, avenue Lacassagne, 69003-Lyon, Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
Philippe BRIET, Jean-Jacques BERTHELON, Jean-Claude DEPIN y Annie BETBEDER-MATIBET.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

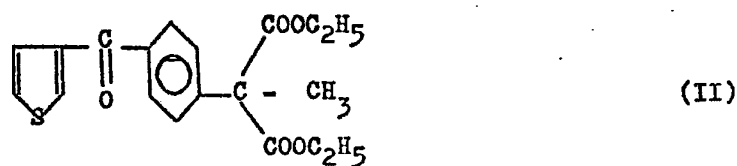
La presente invención se refiere a la preparación del ácido [(tenoil-3)-4-fenil]-2-propiónico, de fórmula:



Este compuesto posee un carbono asimétrico, y por ello se puede desdoblar según las técnicas bien conocidas por los especialistas, sobre todo por cristalización de sales obtenidas con una base orgánica ópticamente activa. Las formas activas obtenidas forman parte integrante de la invención.

15 También las sales obtenidas con una base orgánica o mineral forman asimismo parte de la invención.

Este ácido se puede preparar por hidrólisis alcalina del metil-2-[(tenoil-3)-4-fenil]-2-malonato de etilo, de fórmula:

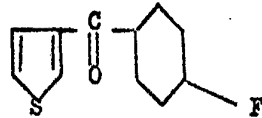


25 y descarboxilación.

Este nuevo compuesto intermedio forma parte de la invención. Se obtiene de preferencia por alcoholación de fluorofenil-tenil-metanona con metil-2-malonato de etilo en un disolvente sin protones dipolar, en presencia de una base fuerte.

30

La fluorofeniltenil-metanona de fórmula:



(III)

es un compuesto intermedio nuevo que forma parte de la invención. Se puede obtener por condensación de cloruro de tenoílo-3 con fluorobenceno, en las condiciones de la reacción de Friedel y Craft.

Además, el ácido [(tenoil-3)-4-fenil]-2-propiónico ha resultado particularmente interesante como analgésico, antiinflamatorio y antiagregante de plaquetas.

La actividad analgésica se pone en evidencia por el ensayo con ácido acético en ratones (método de Siegmund modificado por Koster, Anderson y Debeer). La dosis activa 50 (mg/kg) es igual a 9 para el ácido [(tenoil-3)-4-fenil]-2-propiónico, teniendo la aspirina (ácido acetilsalicílico) en este ensayo una DA_{50} de 130, el piramidón (fenil-dimetil-amino-dimetilpirazolina) 32 y la petidina (clorhidrato de metil-1-fenil-4-piperidincarboxilato-4 de etilo) 17.

La actividad antiinflamatoria determinada, entre otros métodos, por el ensayo del edema con carragenina en ratas (Winter y Coll. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1072 III, 544-547) ha resultado excelente. La dosis activa 30 (mg/kg) del ácido [(tenoil-3)-4-fenil]-2-propiónico es de 5, la fenilbutazona (1,2-difenil-3,5-dioxo-4-n-butyl-pirazolidina) de 50, y el piramidón 82.

En la inhibición del eritema por U.V. en cobayas (Winder C.V., Wax J., Burr V. y otros, Arch.Int.Pharm. (1958), 116-261), el ácido [(tenoil-3)-4-fenil]-2-propiónico

1 co resulta ser treinta veces más activo que la aspirina. A
5 mg/kg, la protección del animal es completa y del mismo
orden que la aportada por la indometacina (ácido (cloro-4-
-benzoil)-1-metoxi-5-metil-2-indol-acético-3) o el cetopro
5 feno (ácido (benzoil-3'-fenil)-2-propiónico).

El ácido [(tenoil-3)-4-fenil]-2-propiónico po-
see la propiedad de inhibir in-vitro e in vivo la agrega-
ción de las plaquetas de plasma de conejo, agregación indu-
cida por el 5-difosfato de adenosina (DFA) y el colágeno.
10 El método utilizado para poner en evidencia esta propiedad
farmacológica está basado en el descrito por Born (Journal
of Physiology - 1962) y con ayuda de un agregómetro de -
Mustard. Se expresa el resultado por un coeficiente resul-
tante de la relación: concentración activa (en micromoles)
15 más pequeña del patrón sobre la concentración activa más
pequeña del producto. (Se llama concentración activa aqué-
lla que produce una inhibición de la agregación igual o su-
perior a 50%).

	<u>DFA</u>	<u>Colágeno</u>
20 - Aspirina		1
- Fenergán (dimetilamino-2-propil)- -10-fenotiazina	1	
- Acido [(tenoil-3)-4-fenil]-2-pro- piónico	4	60

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen
como principio activo el compuesto de la invención, ya sea
en estado de base o en estado de sal orgánica o mineral,
pueden estar en forma de comprimidos, tabletas, gélulas,
grageas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, aere
30 soles, jarabes y análogos. Los comprimidos se pueden hacer

eventualmente gastrorresistentes por un lacado con un derivado celulósico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo el compuesto ácido de la invención, y un soporte o diluyente farmacéutico sólido o líquido, fisiológicamente aceptable, permiten la administración diaria de dosis de principio activo comprendidas entre 20 y 1000 mg.

Se da a continuación un ejemplo que ilustra a título no limitativo las diferentes etapas del procedimiento de preparación del nuevo ácido de la invención:

Ejemplo

Etapla I:

[fluoro-4-fenil]-[tenil-3]-metanona (fórmula III)

$C_{11}H_7FO_3$ PM = 206,17

A una solución de 42,5 g (0,29 moles de cloruro de tiofeno-3-carbonilo en 315 ml de fluorobenceno se añaden con agitación y enfriando en baño de hielo, 57 g (0,42 moles) de cloruro de aluminio anhidro, por pequeñas fracciones. La reacción es ligeramente exotérmica, y la temperatura sube hasta 10°C. Luego se lleva 45 minutos a 60°C, y luego 15 minutos a reflujo. Se enfría y se vierte en agua helada. Se extrae con cloroformo. Se lava la fase orgánica con una solución de bicarbonato sódico al 5%, y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras evaporación del disolvente y destilación bajo vacío, se obtienen 18,3 g (rend.:30%).

$Eb_{0,25\text{ mm}}$: 125-130°C - F : 74°C (hexano).

IR: $\nu_C = 0\ 1660\text{ cm}^{-1}$

Etapla II:

Metil-2- [(tenoil-3)-4-fenil]-2-malonato de dietilo (fórmula

II)

 $C_{19}H_{20}O_5S$ PM = 360,35

A una suspensión de hidruro sódico: 4 g de suspensión al 50% (0,083 moles) en 83 ml de hexametilfosfortriamida recientemente destilada, se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 14,4 g (0,083 moles) de metil-2-malonato de dietilo. La reacción es ligeramente exotérmica. Luego se añaden por pequeñas fracciones 17,1 g (0,083 moles) de [fluoro-4-fenil]-[tienil-3]-metanona. Luego se lleva 10 horas a 100°C. Se diluye después con 300 ml de benceno, se lava con H₂O, y se seca sobre Na₂SO₄. Tras evaporación del disolvente y destilación bajo vacío, se obtiene un aceite amarillo.

Peso: 12,1 g (rend. 40,6%); Eb_{0,4 mm}: 190-200°C

IR: $\nu_{C=O}$ = 0 1660 cm⁻¹ (cetona)
 ν_{C-O} = 0 1750 cm⁻¹ (ésteres)

RMN (CCl₄):

δ (ppm): 6 protones a 1,25 (triplete J = 7 cps)

3 protones a 1,95 (singulete)

4 protones a 4,3 (cuartete J = 7 cps)

7 protones de 7,3 a 8 (macizo)

Etapa III:

Acido [(tenoil-3)-4-fenil]-2-propiónico (fórmula I)

 $C_{11}H_{12}O_3S$ PM = 260,30

12,1 g (3,3 x 10⁻² moles) de metil-2-[(tenoil-3)-4-fenil]-2-malonato de dietilo y 80 ml de una solución acuosa de sosa al 5% se llevan durante 6 horas a reflujo. Tras enfriamiento y lavado de la solución con benceno, la fase acuosa se acidifica con: HCl 1/2. El aceite formado se somete a extracción con cloroformo. Tras secado sobre Na₂SO₄

y evaporación del disolvente, se obtienen 9 g de un aceite espeso que se recristaliza: se obtienen 3,4 g de un sólido blanco:

F = 99-105°C (>O<); Rend.: 39,5%.

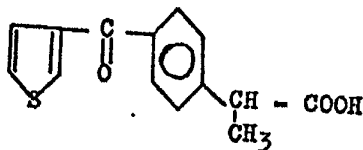
IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$: 1650 cm^{-1} (cetona)

$\nu_{\text{C}=\text{O}}$: 1730 cm^{-1} (ácido)

REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento para preparar ácido [(tenoil-3)-4-fenil] -2-propiónico, representado por la fórmula:



caracterizado: a) por la condensación de cloruro de tenoilo-3 con fluoro-benceno bajo condiciones de la reacción de Friedel y Craft, b) la alcoholación de la fluorofeniltenilmetanona con metil-2-malonato de etilo, en un disolvente sin protones dipolar, en presencia de una base fuerte, c) y después hidrólisis alcalina del metil-2- [(tenoil-3)-4-fenil] -2-malonato de etilo, y descarboxilación.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO [(TENCIL-

1 -3)-4-FENIL] -2-PROPIONICO".

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

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

Madrid, 23.MAR.1977

P.A.

10 **Fernando de Elcortu**
Por Poder 

15

20

25

30 MLF 