

20 JUL. 1978

10	ES	11	NUMERO	464182	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	16-11-77		



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

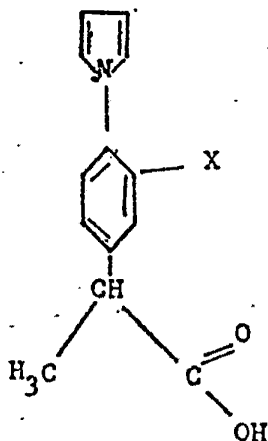
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76/35.993	30-11-76	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS-ALIFATICOS SUSTITUIDOS"		
71 SOLICITANTE (S)		(SERIE: 2.278-LIPHA-LB/LR)
LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Etienne SZARVASI y Didier PESTAL.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 67.446)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

El presente invento se refiere a la preparación de ácidos aril-alifáticos.

Numerosos ácidos aril-acéticos sustituidos están descritos tanto como analgésicos como anti-inflamatorios.

5 Se ha encontrado que puede obtenerse una actividad particularmente intensa junto con una débil toxicidad, cuando el resto arilo de la molécula está sustituido a la vez en la posición 4 por un resto pirrolil-1, y en la posición 3 por un grupo nitro o preferiblemente amino.

10 Los nuevos compuestos están representados por la fórmula



25 en la que X es un sustituyente nitrogenado elegido entre los grupos nitro o amino.

El procedimiento de preparación de los productos del invento consiste en nitrar el (cloro-4'-fenil)-2-propionitrilo.

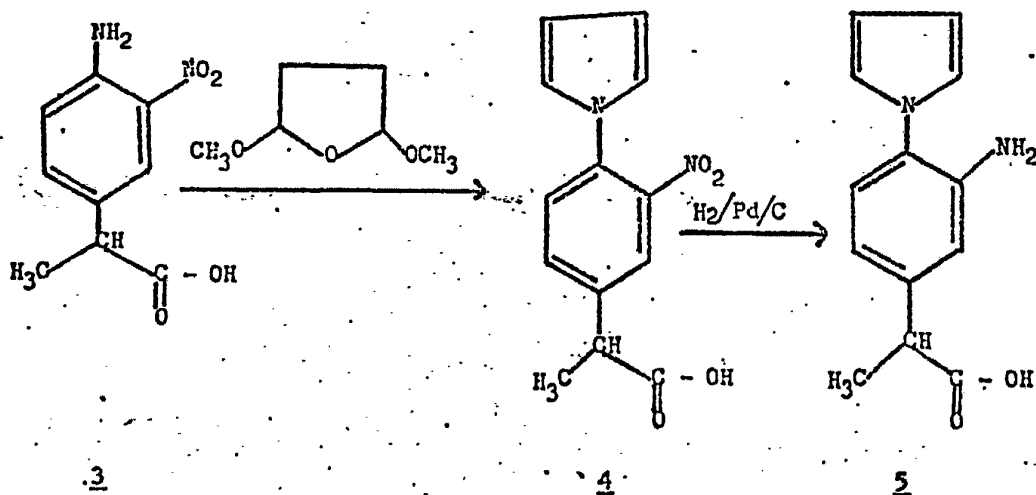
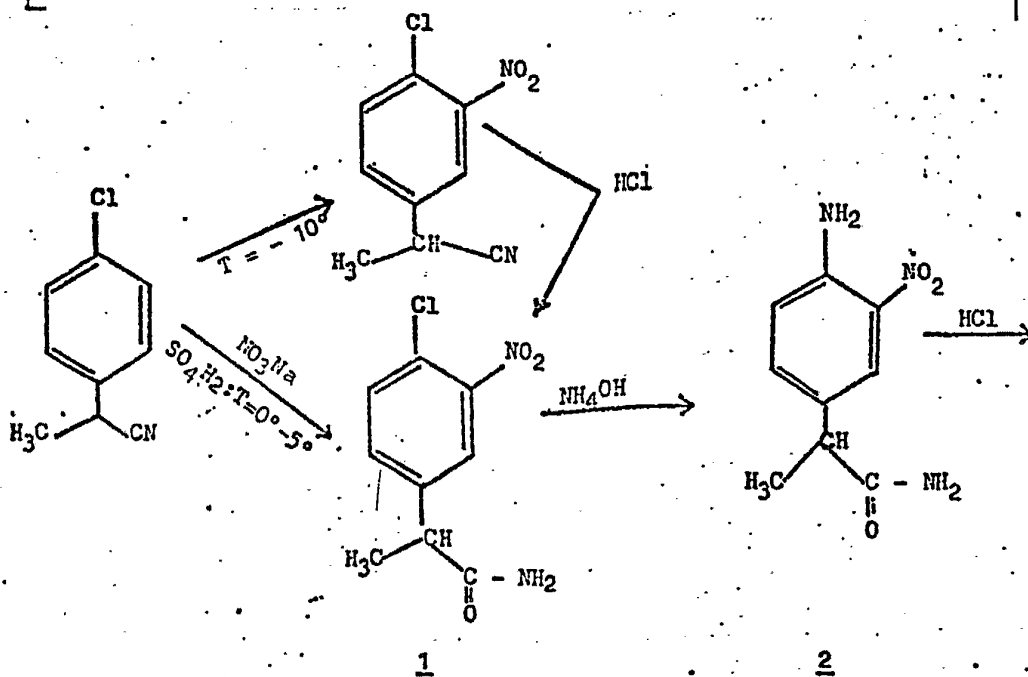
30 Según las condiciones de operación relativas a la temperatura de nitración, se obtiene directamente bien la

amida correspondiente nitrada en la posición 3', bien el nitrilo, nitrado en la misma posición. La nitración se hace preferiblemente por el intermedio de un nitrato alcalino en solución ácida respectivamente entre 0 y 5°C para obtener directamente la amida y a aproximadamente -10°C en el
5 segundo caso.

En este último caso, el nitrilo se hidroliza posteriormente, a amida, con ayuda de ácido clorhídrico.

Por un procedimiento original, la (cloro-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionamida, así obtenida se trata con
10 amoníaco, en solución alcohólica, para proporcionar (1'-amino-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionamida, la cual hidrolizada en medio ácido, se transforma en el ácido (amino-4'-nitro-3'-fenil)-2-propiónico. Este tratado con el dimetoxi-2,5-
15 -tetrahidrofurano (mezcla de isómeros cis/trans) proporciona el ácido (nitro-3'-[pirrolil-1"]-4'-fenil)-2-propiónico. La hidrogenación catalítica de este último en presencia de paladio sobre carbón activo proporciona : el ácido (amino-3'-
-[pirrolil-1"]-4'-fenil)-2-propiónico.

20 El esquema de la síntesis es el siguiente:



25

Los compuestos del invento poseen propiedades biológicas interesantes, principalmente en calidad de medicamento anti-inflamatorio, con un componente analgésico no despreciable.

30

Los nuevos principios activos son poco tóxicos, contrariamente a los medicamentos usuales en esta indicación.

<u>Principio activo</u>	<u>DL 50 P.O. en ratón</u>
Acido (nitro-3'-[pirrolil-1']- -4'-fenil)-2-propiónico	3200 mg/kg

(compuesto A)

5	Acido (amino-3'-[pirrolil-1']- -4'-fenil)-2-propiónico	3000 mg/kg
---	---	------------

(compuesto B)

El efecto anti-inflamatorio de los nuevos medicamentos ha sido determinado en dos ensayos.

10 a) En el ensayo del edema por carragenina según Winter C.A. y Risley E.A. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 111, 544-547, se investiga la protección que confiere el tratamiento por el producto administrado P.O. en la rata frente a un edema provocado por inyección bajo la bóveda

15 plantar de una suspensión de carragenina. La tabla siguiente da para los dos compuestos la dosis activa 30, dosis que inhibe el 30 % del desarrollo del edema.

<u>Principio activo</u>	<u>DA 30 P.O.</u>
Compuesto A	12 mg/kg
20 Compuesto B	12 mg/kg

b) En el ensayo del eritema por radiación ultravioleta en la cobaya (Winder C.V. Wax J. Burr M, Been M, Rosiére C.E, Arch Int Pharmacodyn 116, 261, 1958, se investiga la actividad protectora frente a la inflamación precoz

25 determinada sobre cobayas albinos. Se determina la dosis activa 50 que, administrada P.O en el animal, disminuye el 50 % del eritema producido por la exposición a una radiación ultravioleta de la superficie dorsal depilada del cobaya.

<u>Principio activo</u>	<u>Dosis Activa 50</u>
Compuesto A	18,4 mg/kg
Compuesto B	4,7 mg/kg

5 La actividad analgésica puede determinarse en el
 ratón por el método de Koster R, Anderson M, Debeer E J,
 Federation Proc. 1959, 18, 412. Se investiga la dosis ac-
 10 tiva 50 del producto que, administrado P.O, disminuye el
 50 % de las contracciones dolorosas provocadas por la in-
 yección intraperitoneal de una solución diluida de ácido
 acético.

<u>Principio activo</u>	<u>Dosis activa 50</u>
Compuesto A	58 mg/kg
Compuesto B	19 mg/kg

15 Las composiciones terapéuticas que contienen como
 principio activo un compuesto del invento son eficaces como
 anti-inflamatorios y analgésicos, en dosis diarias entre
 200 y 600 mg.

Las composiciones farmacéuticas pueden presentar-
 se en forma de comprimidos, supositorios, pomadas y jarabes.

20 Ejemplo de formulación :

Comprimidos en grageas

Principio activo	100 mg
Lactosa	30 mg
Almidón de trigo	29 mg
25 Talco	10 mg
Gelatina	5 mg
Acido algínico	20 mg
Fécula	5 mg
Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>

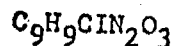
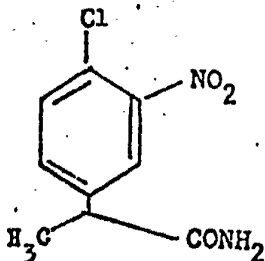
30

un comprimido de 200 mg

supositorios con 250 mg de principio activo.

Se dan a continuación ejemplos de preparación de compuestos que ilustran el invento de forma no limitativa.

Ejemplo 1 : (cloro-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionamida.



P.M. = 228,64

Preparada:

a-directamente por nitración e hidrólisis simultáneas del (cloro-4'-fenil)-2-propionitrilo, según el procedimiento de R.I. MELTZER (J. Org. Chem. 26 1418 (1961)).

b- por hidrólisis clorhídrica del (cloro-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionitrilo.

a - A una suspensión de : 39,3 g (0,42 moles + 10 %) de NO₃Na en 280 ml de SO₄H₂ concentrado, se añaden en 1 hora entre 0 y 5 °, 69,8 g (0,42 moles) de (cloro-4'-fenil)-2-propionitrilo. Se retira la mezcla refrigerante y se deja subir la temperatura a 25° y luego se calienta durante 1 hora entre 60 y 70°C. Se vierte la mezcla en agua helada, se extrae con éter, se lava con agua hasta pH neutro y se seca sobre Na₂SO₄. La evaporación del éter proporciona un aceite que cristaliza rápidamente. Este sólido se dispersa en éter diisopropílico, se filtra con succión, se lava con éter diisopropílico y se seca.

P. de F = 89 - 90°C, Rdt^o = 74,5 g = 77 % (Rdt^o teórico = 96 g)

P. de F = 93 - 94°C [acetona - éter diisopropílico 1. - 2]

5 IR : $\sqrt{C=O}$: 1650 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) :

1,6 [d 3H CH₃]; 3,7 [q 1H CH₂ - CH -]

5,9 [s (D₂O) 2H - NH₂]; 7,5 - 7,9 [m 3H Ar]

Análisis ponderal

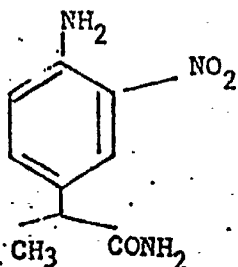
10	C %	H %	Cl %	N %
	Calculado 47,27	3,97	15,51	12,26
	Encontrado 47,32	3,94	15,49	12,24

b - Se calienta entre 40 y 45°C durante 4 horas una solución de 49,1 g (0,233 moles) de (cloro-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionitrilo en 110 ml de HCl acuoso al 36 %.

15 La mezcla se vierte en 3 litros de agua helada y se aísla la amida nitrada según a.

P. de F = 92 - 93°C, Rdt^o = 24,5 g = 46 % (Rdt^o teórico = 53,3 g).

20 Ejemplo 2 : (Amino-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionamida



P.M. = 209,20

25

30 Se calienta a 200°C durante 4 horas, una solución de 182,9 g (0,8 moles) de (cloro-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionamida, 895 ml (8,7 moles de NH₄OH) de amoníaco al 34 %

y 1600 ml de etanol.

La evaporación de una mezcla de etanol - agua proporciona un sólido que se dispersa en el agua, se filtra con succión, se lava con agua y luego con éter diisopropílico y se seca. Este sólido se disuelve en 1400 ml de etanol y se calienta a reflujo en presencia de Norit durante 15 minutos. Se filtra, se añaden 1400 ml de agua al líquido filtrado y se coloca en el refrigerador durante 1 hora. El precipitado formado se filtra con succión y se seca.

P. de F. = 172 - 173°C. Rdtº = 89 g = 53% (Rdtº teórico = 167,5 g)

P. de F. = 173 - 174°C. [C₂H₅OH - éter diisopropílico, 2,5 - 1]

IR NH₂ : 3450 - 3400 - 3300 cm⁻¹ C=O : 1650 cm⁻¹

RMN (DMSO_{d6}) : 1,3 [d 3H CH₃-]; 3,6 [q 1H CH₃-CH-]

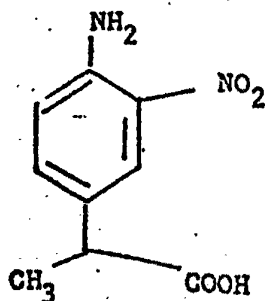
6,9 [s 2H - CONH₂]; 7,4 [s (D₂O) 2H-NH₂];

7,1 [d 1H Ar-5]; 7,5 [q 1H Ar-6]; 8 [d 1H Ar-2]

Análisis:

	C %	H %	N %
calculado	51,67	5,30	20,09
encontrado	51,72	5,34	20,03

Ejemplo 3 : Acido (amino-4'-nitro-3'-fenil)-2-propiónico.



P.M. = 210,19

Se calienta a reflujo durante 1 hora, una solución de : 60,4 g (0,288 moles) de (amino-4'-nitro-3'-fenil)-
-2-propionamida en 300 ml de HCl acuoso al 36 %. La solución
se evapora hasta sequedad y el residuo pastoso se disuelve
5 en 1000 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado.

Se elimina por filtración una sustancia ligera insoluble, se lava el filtrado con éter y se acidifica (pH =
1) por adición de HCl acuoso al 36 %. Se forma un aceite
10 que cristaliza rápidamente. Este sólido se disuelve en 1500 ml de éter. Después de lavado con agua y luego secado sobre Na_2SO_4 en presencia de Norit, la evaporación del éter proporciona un sólido amarillo.

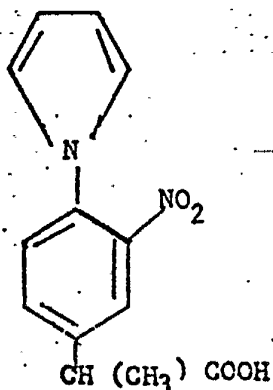
P. de F. = 125 - 127°C. Rdt^o = 49,1 g = 81 % (Rdt^o teórico =
15 60,5 g)

P. de F. = 127 - 129°C. [H₂O - C₂H₅OH 2,6 - 1]

IR \int NH₂ = 3450 - 3350 cm⁻¹ ; \int C=O = 1700 cm⁻¹

RMN (DMSO_{d6}) : 1,4 [d 3H CH₃-] ; 3,8 [q 1H CH₃ - CH -]
3,3 - 4,3 [señal extendida (D₂O) 1H - COOH] ; 7,1 [d 2H Ar-5]
20 7,4 [q 1H Ar-6] ; 8 [d 1H Ar-2] ; 7,3 [s (D₂O) 2H-NH₂]

Ejemplo 4 : Acido (nitro-3' [pirrolil-1"] -4'-fenil)-
-2-propiónico



$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$

P.M. = 260,25

30

Se calienta a reflujo durante 15 minutos : 49,1 g
 (0,233 moles) de ácido (amino-4'-nitro-3'-fenil)-2-propión
 nico y 33,9 g (0,233 moles + 10 %) de dimetoxi-2,5-tetrahi
 dro-furano en solución en 700 ml de ácido acético. Se en-
 5 fría la solución y se vierte en agua helada ; precipita un
 aceite que cristaliza rápidamente. Este sólido se filtra
 con succión y se solubiliza en éter. La evaporación del éter
 después de lavado con agua hasta pH = 7, después de secado
 sobre Na₂SO₄, proporciona un aceite que se cristaliza en
 10 hexano. El sólido así obtenido se filtra con succión y lue-
 go se seca:

P. de F.=114 - 115°C (reblandecimiento 110 °) Rdt^o = 47,4
 g = 78 %

Rdt^o teórico = 60,6 g)

15 F^o = 115 - 117° C. (éter diisopropílico).

IR) C=O=1700 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) 1,7 [d 3H-CH₃ - CH COOH]

3,9 [q 1H CH₃CH COOH] ; 6,4 [m 2H pirrol -3,4] ;

6,8 [m 2H pirrol-2,5] ; 7,2 - 8 [m 3H fenilo] ;

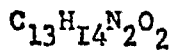
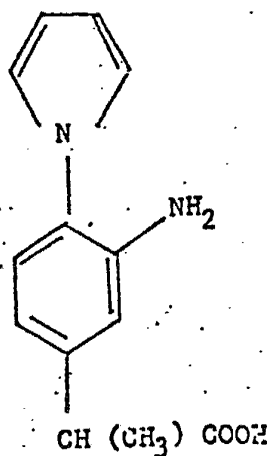
20 10,2 [s (D₂O) 1H - COOH]

Análisis :

	C %	H %	N %
Calculado	59,99	4,65	10,77
Encontrado	60,03	4,67	10,72

25 Ejemplo 5 : Acido [amino-3'-(pirrolil-1")-4'-fe
 nil]-2-propiónico:

5



P.M. = 230,26

10

a - Se hidrogenan bajo presión, a 25°C : 14,5 g (0,056 moles) de ácido [nitro-3'-(pirrolil-1'')-4'-fenil] -2-propiónico en solución en 300 ml de metanol y en presencia de 3,5 g de paladio al 10 % sobre carbón. La caída de presión teórica se alcanza en el espacio de una hora. El producto se

15 aisla por evaporación del filtrado obtenido después de eliminación del catalizador : se presenta en forma de un sólido cristalizado incoloro que se dispersa en hexano, se filtra con succión, se lava con hexano y se seca.

P. de F. = 119 - 123°C. Cantidad = 11,4 g

20

Se cromatografían estos 11,4 g de sólido en una columna de gel de sílice (aproximadamente 150 g) utilizando cloroformo como eluyente :

P. de F. = 121 - 128°C Cantidad = 9,5 g

25

Después de recristalización en una mezcla de isopropanol-hexano (1-2),

P. de F. = 126 - 128°C Rdt^o : 5,4 g = 42 % (Rdt^o teórico = 13 g)

30

b - También se puede efectuar esta reducción a presión normal entre 30 y 35°C, utilizando 2 g de paladio al 10 % sobre carbón y 200 ml de metanol para 10 g de derivado nitro a hidrogenar.

En este caso, la duración de la absorción es de aproximadamente 3 horas:

P. de F. = 125 - 126° C. Rdt° = 7,6 g = 86 % (Rdt° teórico = 8,85 g)

5 P. de F. = 130 - 132° C. (C₂H₅OH)

IR: \downarrow NH₂ = 3390 - 3310 cm⁻¹

\downarrow C = O = 1710 cm⁻¹

RMN (CDCl₃) 1,5 [d 3H CH₃-] ; 3,7 [q 1H CH₃CH COOH] ;

6,4 m 2H pirrol -3,4, 2H-NH₂ (D₂O), 1H - COOH (D₂O) ;

10 6,8 - 7,4 [m 2H pirrol - 2,5, 3H fenilo]

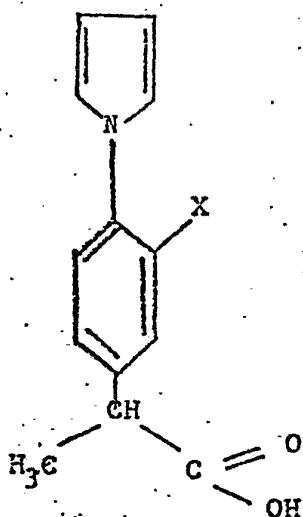
Análisis :

	C %	H %	N %
Calculado	67,80	6,13	12,17
Encontrado	67,98	6,16	12,06

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
 5 sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
 Invención en España, por VEINTE años, son los que se reco-
 gen en las reivindicaciones siguientes.

1ª.- Procedimiento de preparación de ácidos aril-
 -alifáticos sustituidos representados por la fórmula :



en la que X es un grupo nitro o amino, caracterizado porque
 se procede a la nitración del (cloro-4'-fenil)-2-propioni-
 trilo, se trata la (cloro-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionamida
 con amoníaco, para proporcionar (1'-amino-4'-nitro-3'-fenil)-
 25 -2-propionamida, se le transforma en el ácido (amino-4'-ni-
 tro-3'-fenil)-2-propiónico por hidrólisis en medio ácido, se
 trata este último con dimetoxi-2,5-tetrahidrofurano para
 obtener el ácido (nitro-3'-[pirrolil-1"]-4'-fenil)-2-pro-
 piónico y luego se le transforma por hidrogenación catalí-
 30 tica en ácido (amino-3'-[pirrolil-1"]-4'-fenil)-2-propió-

nico.

2ª.- Procedimiento de preparación de la (cloro-
-4'-nitro-3'-fenil)-2-propionamida según la reivindicación
1ª, caracterizado por la nitración e hidrólisis simultáneas
5 del (cloro-4'-fenil)-2-propionitrilo por un nitrato alcali-
no en solución ácida a temperatura comprendida entre 0 y
5°C.

3ª.- Procedimiento de preparación de la (cloro-4'
-nitro-3"-fenil)-2-propionamida según la reivindicación 1ª,
10 caracterizado por la nitración en las proximidades de -10°C
del (cloro-4'-fenil)-2-propionitrilo, y luego hidrólisis
por ácido clorhídrico del (cloro-4'-nitro-3')-fenil-2-pro
pionitrilo.

4ª.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ACIDOS
15 ARIL-ALIFATICOS SUSTITUIDOS".

Tal y como se ha descrito en la memoria que ante
cede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 16. NOV. 1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

14117