

406123

406123



P.- 51.513

Case 5/499 I

Memoria descriptiva

Int. Cl.º: <u>C07C // A61K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
4-(4-BIFENILIL)- BUTIRICOS Y SUS ESTERES"
(Clase Internacional C07c)

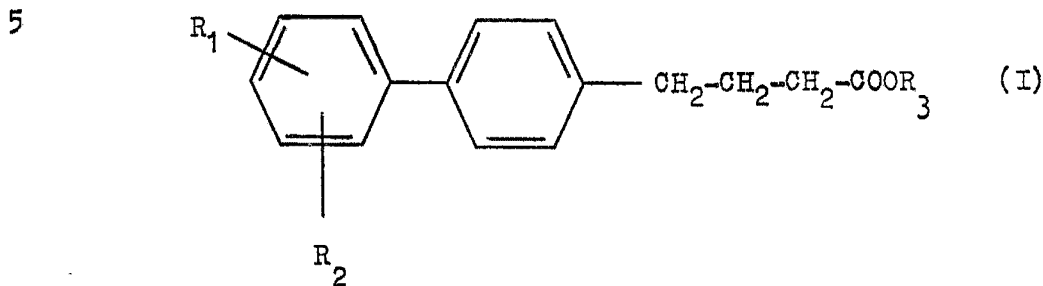
12.8.72

406123

26



El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos y a sus ésteres de la fórmula general I



en la que

R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R_2 significa un átomo de halógeno, un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono;

y

R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; y, caso de que R_3 represente un átomo de hidrógeno, a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, así como a procedimientos para su preparación. Los compuestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de la proliferación muy bueno.

25 Los nuevos compuestos de la fórmula general I se

12.8.72

406123

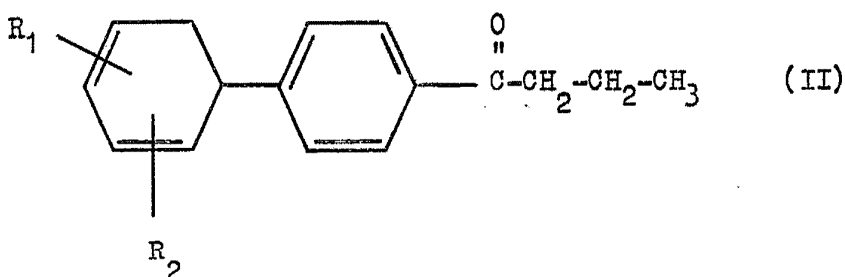
26 AG



pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de una 4'-fenil-butiropfenona de la fórmula general II

5



10

en la que R_1 y R_2 con excepción del grupo nitro son como se han definido inicialmente, en presencia de sulfuro de amonio, azufre y amoníaco o azufre y una amina secundaria y subsiguiente hidrólisis.

15

La reacción se lleva a cabo con sulfuro de amonio, azufre y amoníaco, o azufre y una amina secundaria, por ejemplo morfolina, eventualmente en presencia de un disolvente y a temperaturas hasta del punto de ebullición de la mezcla de reacción. Una vez terminada la reacción, el producto bruto obtenido después de eliminar el disolvente o la amina en exceso es calentado con un ácido o lejía fuerte, eventualmente en presencia de un alcohol. En el caso de calentar con un ácido resultan directamente ácidos butíricos de la fórmula general I, y al calentar con álcalis resultan las sales

20

25

12.8.72

406123

26 AG



de metal alcalino de éstos.

De acuerdo con el procedimiento precedentemente citado se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que el radical R_3 es un átomo de hidrógeno; estos compuestos pueden ser transformados en caso deseado posteriormente en sus ésteres mediante uno de los métodos de esterificación habituales, por ejemplo por reacción con alcoholes en presencia de un ácido.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en que R_3 significa un átomo de hidrógeno, pueden ser transformados en caso deseado según métodos de por sí conocidos en sus sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo en las sales de metal alcalino o alcalino-térreo o en sales con bases orgánicas. Como bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo:

Ciclohexilamina, isobutilamina, morfolina, etanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol.

Tal como ya se ha citado inicialmente, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de la proliferación muy bueno. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, páginas 607 hasta 614 [1954]) y por Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, páginas 544-547 [1962]), llevándose a cabo la evalua

406123

26



ción de acuerdo con el método indicado por Doepfner y Cer-
letti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, páginas 89-
97 [1958]).

5 Las 4'-fenil-butirofenonas de la fórmula general
II que sirven como compuestos de partida son conocidos en
la bibliografía o pueden ser preparados de acuerdo con pro-
cedimientos conocidos en la bibliografía.

Ejemplo 1.

10

Acido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-butírico

Una solución de 27 g (0,104 moles) de 4-(4-cloro-
fenil)-butirofenona (punto de fusión 89-90°C) en 32 g
(0,364 moles) de morfolina son mezclados con 5 g (0,156 áto-
15 mos-gramo) de polvo de azufre y son puestos en ebullición
bajo reflujo durante 20 horas a una temperatura del baño de
160°C. Se elimina la morfolina en vacío, se recoge la mez-
cla en isopropanol y se filtra en caliente. El producto bru-
to que cristaliza a partir de la solución es recristaliza-
do en metanol y es cromatografiado sobre una columna de gel
.20 de sílice. El eluato obtenido con benceno (3)/acetato de
etilo(1) es recristalizado en ciclohexano. 3,8 g del produc-
to recristalizado (punto de fusión 124-125°C) se ponen en
ebullición en una solución de 5 g (89 milimoles) de hidró-
25 xido de potasio en 20 ml de agua y 160 ml de etanol duran-

12.8.72



te 40 horas a reflujo. La solución es concentrada, es reco-
gida en agua y es extraída con cloruro de etileno. Las por-
ciones no disueltas son filtradas con succión y lavadas
con agua caliente. Las fases alcalino-acuosas reunidas son
5 acidificadas y extraídas por agitación con cloruro de eti-
leno. El residuo de la fase orgánica secada es disuelto en
acetato de etilo, es precipitado con ciclohexilamina y es
recristalizado en etanol (anhidro). La sal de ciclohexilami-
na funde a 186-188°C.

10

Ejemplo 2.

Acido 4-(4'-cloro-2'-metil-4-bifenilil)-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 1 por reacción
15 de 4-(4'-cloro-2'-metil-fenil)-butirofenona con morfolina
y polvo de azufre. Punto de fusión de la sal de ciclohexil-
amina: 145,5-147°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 3.

20

Acido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-butírico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir
de 4-(2',3'-dicloro-fenil)-butirofenona.

25

Punto de fusión 70-71°C. (en éter de petróleo/ci

12.8.72

406123 26



clohexano); rendimiento: 97% de la teoría.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:
163-165°C.

5 Ejemplo 4.

Acido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de
4-(2'-flúor-fenil)-butirofenona.

10 Punto de fusión 66-67°C (en tetracloruro de carbono).

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas,
15 en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 hasta 400 mg, preferiblemente de 80 hasta 300 mg, y la dosis diaria es de 100 hasta 1000 mg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 17 de Marzo de 1971,
20 con el nº P 21 12 840.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

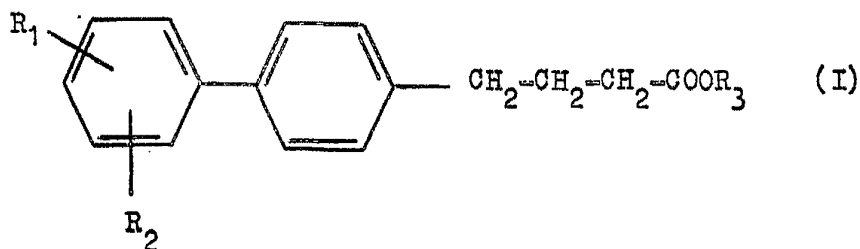
12.8.72



Reivindicaciones

5 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los
siguientes:

10 1.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos y sus ésteres de la
fórmula general I



20 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;
 R_2 significa un átomo de halógeno, un grupo amino eventual-
mente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de
carbono o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono;
y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo
con 1 a 3 átomos de carbono y, caso de que R_3 represente
un átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compa-
25 tibles con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado por

12.8.72

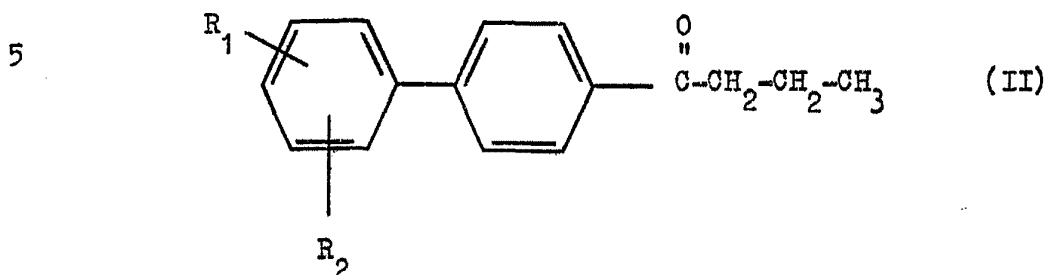


406123



26 AGO. 1972

que se hace reaccionar una 4'-fenil-butirofenona de la fórmula general II



10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, con sulfuro de amonio, azufre y amoníaco o azufre y una amina secundaria, y a continuación se hidroliza; y se transforma un compuesto de la fórmula general I así obtenido, en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno, en caso de-

15 seado en una sal fisiológicamente compatible con una base orgánica o inorgánica o en un éster de la fórmula general I.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

25 4.- Procedimiento para la preparación de nuevos

12.8.72



406123



ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos y sus ésteres.

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

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

5

26 AGO. 1972

Madrid,

P. A.

Alberto de Eizaburu
Fot. León

12.8.72 A.R.A.

- 10 -

