

26 A



406124

P.- 51.514

Case 5/499 II

406124

Int. Cl.²: C07C//A61K

Memoria descriptiva

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 Fe-
deral Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS

4-(4-BIFENILIL)-BUTIRICOS Y SUS ESTERES"

(Clase Internacional C07c)

12.8.72

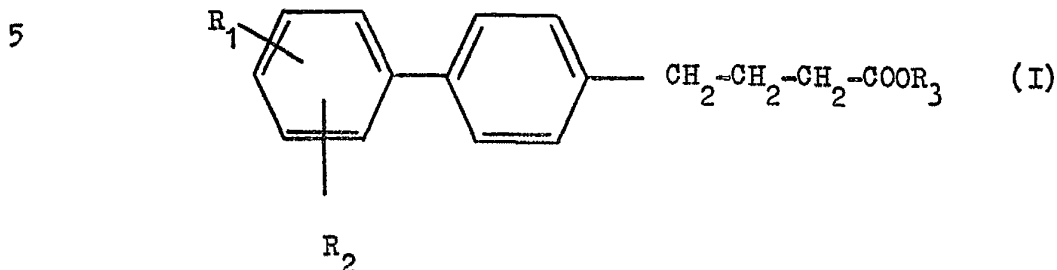
- 1 -

406124

28 A6



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



10 en la que

R₁ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R₂ 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;

15 y

R₃ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; y, caso de que R₃ 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.

20

25

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

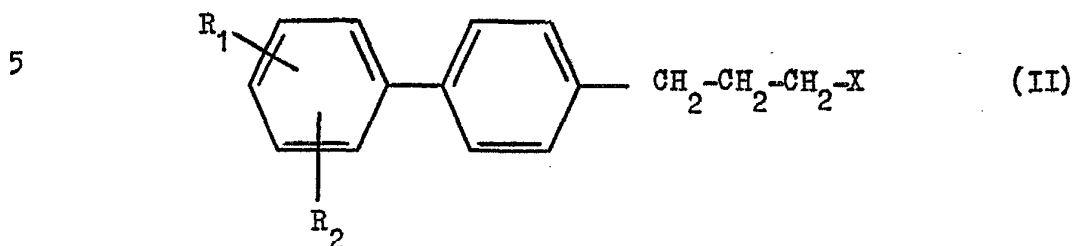
12.8.72

406124

26



Carboxilación de un compuesto organometálico de
la fórmula general II



10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y
X representa un átomo de litio o un radical de halogenuro
de magnesio.

15 La reacción se lleva a cabo ventajosamente incor
porando con agitación el compuesto organometálico de la fó
mula general II en presencia de un disolvente apropiado en
dióxido de carbono sólido en exceso.

20 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 com
puestos pueden ser transformados en caso deseado posterior
mente en sus ésteres mediante uno de los métodos de este
rificación habituales, por ejemplo por reacción con alcoho
les en presencia de un ácido.

25 Los compuestos obtenidos de la fórmula general
I, en que R_3 significa un átomo de hidrógeno, pueden ser

406124

26



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

Los compuestos de partida de la fórmula general II se pueden obtener por ejemplo del siguiente modo: Un 4-fenil-benzaldehído adecuadamente sustituido es transformado con ácido malónico en piridina, con adición de algo de piperidina, en el ácido 4-fenil-cinámico, este último es hidrogenado en metanol con adición de níquel Raney con una presión de hidrógeno de aproximadamente 5 atmósferas, a la

12.8.72

406124

26 AGO



5 temperatura ambiente, para formar el correspondiente ácido 3-(4-bifenilil)-propiónico, que luego es transformado a continuación en tetrahydrofurano, por medio de hidruro de litio y aluminio, en un 3-(4-bifenilil)-1-propanol. El compuesto que resulta de este modo es hecho reaccionar después de ello con un trihalogenuro de fósforo para formar un correspondiente compuesto halogenado.

Ejemplos de la preparación de sustancias de partida:

10

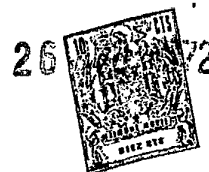
Ejemplo A

3-(4-flúor-4-bifenilil)-1-propanol

15 El ácido 4-(4-fluorofenil)-cinámico de punto de fusión 215-217°C, obtenido por calentamiento de 4-(4-fluorofenil)-benzaldehido (p. de f. 78°C) y ácido malónico en piridina con adición de algo de piperidina, es hidrogenado en metanol con adición de níquel Raney en calidad de catalizador a la temperatura ambiente y a una presión de 5 atmósferas para formar el ácido 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-propiónico (punto de fusión 208-209°C). A continuación se disuelve este ácido en tetrahydrofurano, se añade gota a gota la solución a una suspensión de hidruro de litio y aluminio en tetrahydrofurano bajo enfriamiento y luego se
20
25 calienta durante 2 horas bajo reflujo, formándose 3-(4'-

12.8.72

406124



flúor-4-bifenilil)-1-propanol (punto de fusión 86-87°C).

Ejemplo B

5 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-bromo-propan

El 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-propanol prepara-
do de acuerdo con el Ejemplo A es disuelto en cloroformo
y por adición de tribromuro de fósforo a 0°C es transfor-
mado en el 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-bromo-propano, que
10 después de recristalización en éter de petróleo funde a
40-41°C.

Ejemplos de la preparación de los productos fi-
nales:

15 Ejemplo 1

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

El reactivo de Grignard a base de 0,24 g (0,01
moles) de polvo de magnesio y 2,9 g (0,01 moles) de 3-(4'-
20 flúor-4-bifenilil)-1-bromo-propano en 10 ml de tetrahidro-
furano absoluto se vierte sobre dióxido de carbono sólido
en exceso. La mezcla de reacción es agitada a fondo y es
calentada a la temperatura ambiente, a continuación es aci-
dificada con ácido clorhídrico diluido y es extraída con
25 acetato de etilo. La fase orgánica se extrae por agitación

12.8.72

406124



con amoniaco acuoso al 10%, la solución amoniacal obtenida se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se filtra con succión el precipitado resultante de ácido 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-butírico (punto de fusión 119-120°C).

5

Ejemplo 2

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de
10 3-(4'-cloro-2'-metil-4-bifenilil)-1-bromo-propano con un
rendimiento de 76%.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:
145,5-147°C (en acetato de etilo).

15

Ejemplo 3

Acido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de
3-(3'-cloro-4-bifenilil)-1-bromo-propano.

20

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:
147-148°C.

Rendimiento: 41% de la teoría.

Ejemplo 4

25

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

12.8.72

406124.20



Preparado según el Ejemplo 1 a partir de 3-(2'-
flúor-4-bifenilil)-1-bromo-propano.

Punto de fusión: 66-67°C (en tetracloruro de car
bono).

5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pue
den ser incorporados para la administración farmacéutica,
eventualmente en combinación con otras sustancias activas,
en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La do-
sis individual es de 50 hasta 400 mg, preferiblemente de
10 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,
con el Nº P 21 12 840.5, se acoge a los beneficios del ar-
tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.
15

Reivindicaciones

20

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
te de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
25

12.8.72

406124

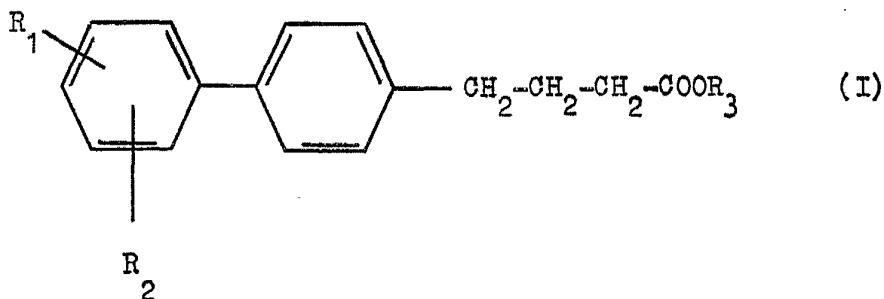
26 AG



güentes:

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

5



10

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 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 compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto organometálico de la fórmula general II

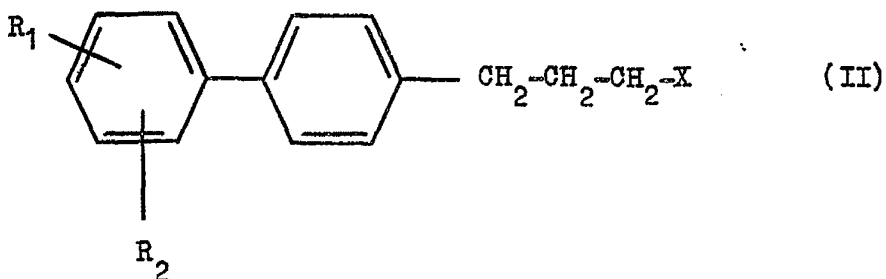
15

20

25
12.8.72

406124

26



10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, y X representa un átomo de litio o un radical de halogenuro de magnesio, con dióxido de carbono; y se transforma un compuesto de la fórmula general I asíobtenido, en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno en caso deseado en una sal fisiológicamente compatible con una base orgánica o inorgánica o en un éster de la fórmula general I.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca
racterizado porque la reacción se lleva a cabo en un di-
solvente.

3.- Procedimiento para la preparación de nuevos
ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos y sus ésteres.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

12.8.72

- 10 -



406124

26



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

Madrid, 26 AGO. 1972

P. A.

Alberto de Lizasoain
Por Poder

12.8.72

A.R.A.

- 11 -