

406128

26 A
406128



P.- 51-518

Case 5/499 VI

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.². C07C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años:

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

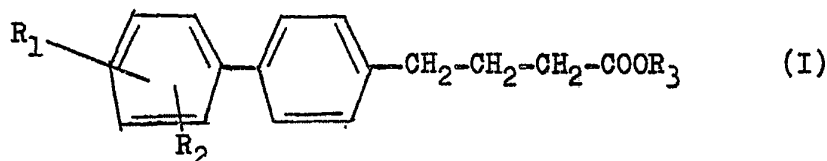
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
4-(4-BIFENILIL)-BUTIRICOS Y SUS ESTERES"
(Clase Internacional C07c)

11.8.72

- 1 -



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;

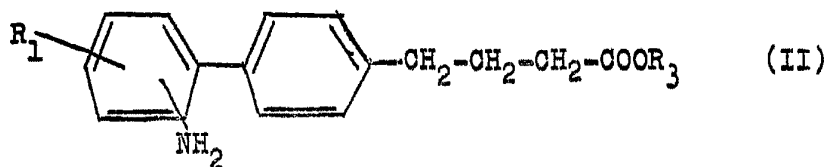
R_2 significa un átomo de halógeno; y

10 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, a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, así como a procedimientos para su preparación. Los compuestos de la

15 fórmula general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de la proliferación muy bueno.

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

20 Intercambio de un grupo amino libre por un átomo de halógeno en compuestos de la fórmula general II



406128

26 AGO



en la que R_1 y R_3 son como se han definido inicialmente.

El intercambio se desarrolla bajo las condiciones de la reacción de Sandmeyer o Schiemann.

Un compuesto de la fórmula general II es transformado
5 en este caso con un ácido halohídrico y con una sal del ácido nitroso, preferiblemente nitrito de sodio, en el correspondiente halogenuro de diazonio; este último es transformado por ejemplo por calentamiento en solución acuosa, en presencia de polvo de cobre o de un halogenuro de cobre, en
10 un compuesto halogenado de la fórmula general I.

Para la introducción de un átomo de flúor se piroliza ventajosamente un correspondiente tetrafluoroborato de diazonio, eventualmente en un disolvente inerte.

Si de acuerdo con los procedimientos precedentemente
15 citados 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
20 en presencia de un ácido.

Por el contrario, si de acuerdo con los procedimientos arriba citados se obtienen compuestos de la fórmula general I, en que el radical R_3 representa un grupo alcohol, estos compuestos pueden ser transformados por saponificación
25 con ácidos o bases, en los ácidos o sales de las fór-



mula general I, tal como por ejemplo, por corto calentamiento en lejía de potasa metanólica, con lo que precipita un ácido de la fórmula general I al efectuar subsiguientemente acidificación.

5 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 alcalinotérreo o en sales
10 con bases orgánicas. Como bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo:

 Ciclohexilamina, isobutilamina, morfina, etanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol.

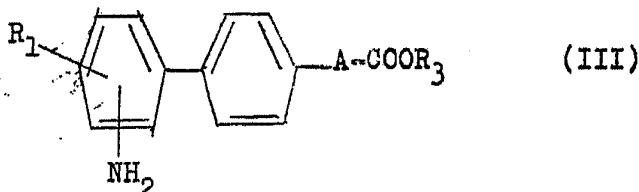
 Tal como ya se ha citado inicialmente, los compuestos
15 de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de la proliferación muy bueno. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, páginas 607 hasta 614 [1954] y por
20 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 Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl). Immun 12, páginas 89-97 [1958]).

 Los compuestos de partida de la fórmula general II se
25 obtienen por reducción de ácidos 4-(4-bifenilil)-butanoi-



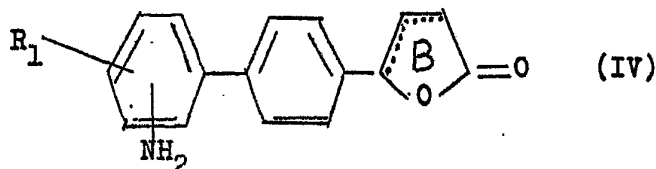
cos o 4-(4-bifenilil)-butenoicos, que en posición gamma pueden estar sustituidos por un grupo hidroxí u o xo, por ejemplo de compuestos de la fórmula general III

5



en que R_1 y R_3 tienen los significados arriba indicados y A significa el grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \end{matrix}$, el grupo $-(\text{CH}_2)_2-\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}- \end{matrix}$, el grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}=\text{CH}- \end{matrix}$; el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}- \end{matrix}$, el grupo $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_2-$, el grupo $-(\text{CH}_2)_2-\text{CHOH}-$, el grupo $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, el grupo $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}$, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ o de compuestos de la fórmula general IV

15



20 en que R_1 tiene significados arriba indicados y el anillo B puede estar saturado o monoinsaturado en posición 3 ó 4.

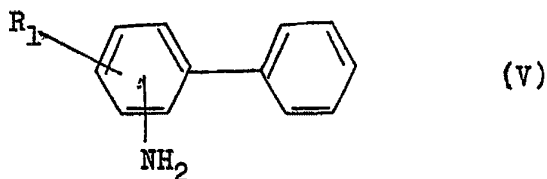
La reducción, según el grupo a reducir, se lleva a cabo convenientemente en un disolvente con hidrógeno activado catalíticamente, hidrógeno nascente, hidrato de hidrazina, etc., en presencia de un hidróxido de metal al-

25



calino o ácido yodhídrico.

Las sustancias de partida de la fórmula general III,
 en las cuales A significa el grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{CH}_2)_2- \end{matrix}$ pueden ob-
 tenerse por ejemplo mediante acilación de acuerdo con
 5 Friedel-Crafts de compuestos bifenílicos adecuadamente sus-
 tituidos de la fórmula general V



10

con anhídrido de ácido succínico en presencia de ácidos
 de Lewis tales como por ejemplo trifluoruro de boro o clo-
 ruro de aluminio anhidro. Los ácidos de la fórmula general
 III, que resultan de este modo, pueden ser transformados
 15 luego en sus ésteres, caso de que esto se desee, de acuer-
 do con métodos de por sí usuales. De este modo se obtuvo
 por ejemplo, el siguiente compuesto:

Acido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico; p. de f.:
 234°C (con descomposición).

20

Ejemplo A

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

4 g de ácido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son
 disueltos en 240 ml de ácido acético glacial y 1 ml de
 ácido perclórico, y son hidrogenados con 1 g de paladio
 25 sobre sulfato de bario en calidad de catalizador a 40°C

406128

26



y 5 atmósferas de presión. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra con succión el catalizador y se separa el disolvente por destilación en vacío, quedando un residuo, que se disuelve en acetato de etilo bajo ligero calentamiento. La solución en acetato de etilo es lavada luego con agua, es secada y es liberada del disolvente. De este modo se obtiene el ácido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-butírico, que se transforma en acetato de etilo, por adición de ciclohexilamina, en su sal de ciclohexilamina, la cual después de recristalización en isopropanol funde a 188-190°C. El rendimiento es de 4g.

Ejemplo B

Acido 4-(4'-amino-3'-bromo-4-bifenilil)-butírico.

A 8 g de zinc amalgamado se añaden 6 ml de agua, 14 ml de ácido clorhídrico concentrado, 20 ml de tolueno y 4 g de ácido 4-(4'-amino-3'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico y se calienta a reflujo durante 6 horas bajo agitación. Luego se agregan 10 ml de dioxano y se separa la capa en tolueno/dioxano. El residuo que queda después de separar por destilación el disolvente, es mezclado con agua, es cubierto con éter y es llevado a pH 6 con solución de bicarbonato de sodio. Se separa la solución en éter, se lava ésta con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente.

El ácido 4-(4'-amino-3'-bromo-4-bifenilil)-butírico

406128

26



/2

remanente es disuelto en acetato de etilo y por adición de ciclohexilamina es transformado en la sal de ciclohexilamina.

Rendimiento: 25% de la teoría.

5 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 182°C (con descomposición).

Ejemplos para la preparación de productos finales:

Ejemplo 1

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

10 Se mezcla una solución de 12,2 g (0,048 moles) de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-butírico en 60 ml de tetrahidrofurano bajo agitación con 70 ml de ácido fluobórico al 35%. La mezcla es diazotada a 0°C con una solución de 3,70 g (0,055 moles) de nitrito de sodio en aproximadamente 5 ml

15 de agua. Se agita posteriormente durante una hora a 0 hasta + 5°C, se filtra con succión el precipitado obtenido y se le lava con etanol frío y con éter. El producto secado en aire es descompuesto en un matraz cónico, bajo agitación, por incorporación en porciones en 90 ml de tetralina precalentada (temperatura del baño 190°C). Se calienta la mezcla durante una hora más a 200°C, se deja enfriar, se mezcla con agua y se ajusta a aproximadamente pH 6. La sustancia obtenida es filtrada con succión, lavada y secada.

20 A partir de la solución en acetato de etilo, que ha sido

25 filtrada hasta quedar transparente, se precipita la sal ci-

406128

26 AG



clohexilamínica del ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico; se recristaliza en etanol/acetato de etilo y se obtienen 8,1 g de punto de fusión 130-132°C.

Ejemplo 2

5 Acido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-butírico

Una solución de 6,7 g (0,026 moles) de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-butírico en 20 ml de ácido bromhídrico al 48% es diazotada a 0-5°C con 1,8 g de nitrito de sodio en aproximadamente 5 ml de agua. A continuación se incorpora gota a gota la suspensión enfriada en una solución caliente a 10 50°C de 20,0 g (0,139 moles) de bromuro de cobre monovalente en 25 ml de ácido bromhídrico al 48%. La mezcla es calentada a reflujo durante 2 horas y, después de reposar durante la noche, es extraída por agitación varias veces 15 con cloruro de etileno. El residuo seco de la fase orgánica es absorbido sobre 150 g de gel de sílice (Merck); con benceno (1) y acetato de etilo(1) se eluye el ácido carboxílico, que es recogido en acetato de etilo y es transformado en su sal con ciclohexilamina. Se obtienen 5,9 g de la 20 sal ciclohexilamínica de ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-butírico con el punto de fusión 147-148°C.; el ácido libre funde a 62-63°C.

Ejemplo 3

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

25 Se diazotan 6,2 g (0,024 moles) de ácido 4-(2'-amino-4-bi-

406128

26



72

fenilil)-butírico en 20 ml de ácido clorhídrico 5 N a 0°C
con 1,66 g (0,024 moles) de nitrito de sodio en 5 ml de
agua. La suspensión enfriada es incorporada gota a gota,
después de 2 horas bajo agitación, en una solución acuosa
5 0,125 molar en ácido clorhídrico, caliente a aproximada-
mente 50°C, de cloruro de cobre monovalente. La mezcla se
calienta durante 3 horas a reflujo, se enfría y se extrae
varias veces con cloruro de etileno. Se separa el extracto
seco por destilación en alto vacío (p. de eb. 0,02 = 175-
10 178°C; rendimiento 4,9 g, correspondientes a 74,2% de la
teoría) y por recristalización del producto destilado en
bencina se obtiene el ácido carbóxico en forma de cris-
tales incoloros de punto de fusión 61-62°C; la sal de ci-
clohexilamina funde a 140°C (en isopropanol).

15 La presente solicitud, que corresponde a la presen-
tada en República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1971,
bajo el N° P 21 12 840.5, se acoge a los beneficios del
Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

11.8.72

406128

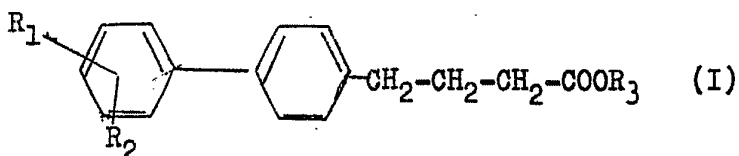
26



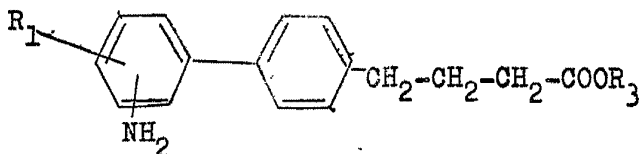
REIVINDICACIONES

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 siguien-
 tes:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos áci-
 dos 4-(4-bifenilil)-butíricos y sus ésteres de la fórmu-
 10 la general I



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halóge-
 15 no; R_2 significa un átomo de halógeno; 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 hidró-
 geno, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases
 orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque se reempla-
 20 za el grupo amino por un átomo de halógeno en un compues-
 to de la fórmula general II



25 en la que R_1 y R_3 son como se han definido inicialmente;



406128 26 A



5 y, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa un radical alcohilo, se hidroliza éste en caso deseado posteriormente en medio alcalino o ácido y/o, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno, se transforma éste en caso deseado en una sal fisiológicamente compatible con una base orgánica o inorgánica o en un éster de la fórmula general I.

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

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

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

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

Madrid,

26 AGO. 1972

P.A.

Aberto de Eizouru
F. A. G. G.

11.8.72

- 12 -

H.M.C.

