

406129

406129
26A



Int. Cl.: <u>CO7C//A61K</u>
P.- 51.519
Case 5/499 VII

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

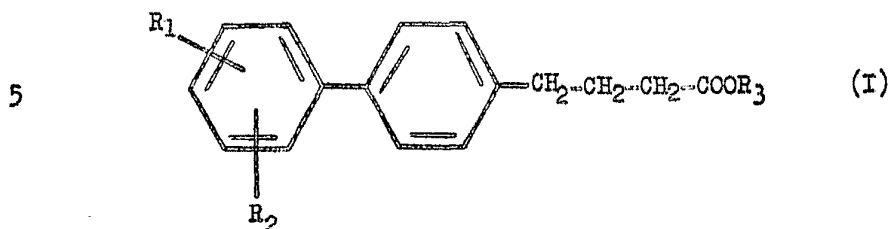
entidad alemana

establecida 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 CO7c)



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



en la que

R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

R_2 significa un átomo de halógeno, un grupo amino eventual-
10 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, a sus sales fisiológicamente compati-
15 bles con bases orgánicas o inorgánicas, así como a proce-
dimientos para su preparación. Los compuestos de la fórmu-
la general I anterior poseen valiosas propiedades farmacoló-
gicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de
la proliferación muy bueno.

20 Los nuevos compuestos de la fórmula general
I se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimien-
to:

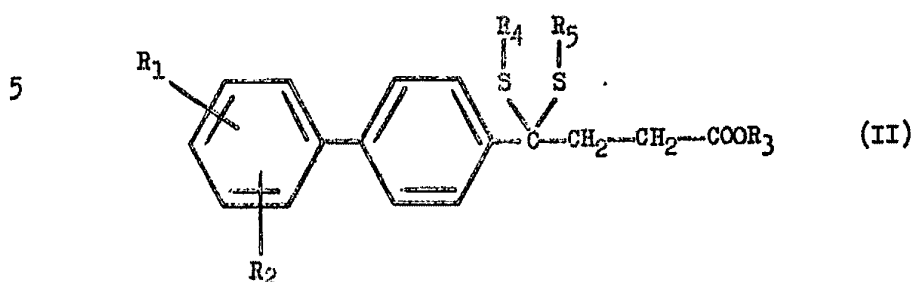
406129

18 NOV 1972



Desulfuración de ditiocetales de ésteres de
ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico de la fórmula general

II



en la que R_1 , R_3 y R_2 son como se han definido inicialmente;

R_4 y R_5 significan radicales alcohilo infe-

10 rior o R_4 y R_5 significan conjuntamente un grupo alcohileno.

La desulfuración se efectúa por ejemplo en

una solución alcohólica con níquel Raney a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

Si de acuerdo con los procedimientos prece-

15 dentemente citados se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que el radical R_3 es un átomo de hidrógeno, es-

tos compuestos pueden ser transformados en caso deseado posteriormente en sus ésteres mediante uno de los métodos de

esterificación habituales, por ejemplo por reacción con al-

20 coholes en presencia de un ácido.

Por el contrario, si de acuerdo con los proced-

imientos arriba citados se obtienen compuestos de la fórmula

general I, en que el radical R_3 representa un grupo al-



cohilo, estos compuestos pueden ser transformados por saponificación con ácidos o bases, en los ácidos o sales de las fórmulas general I, tal como por ejemplo, por corto calentamiento en lejía de potasa metanólica, con lo que precipita
5 un ácido de la fórmula general I al efectuar subsiguientemente acidificación.

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 con bases orgánicas. Como bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo:

Ciclohexilamina, isobutilamina, morfina,
15 lina, 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
20 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 Cerletti (Int. Arch.
25 Allergy and Appl. Immun. 12, páginas 89-97 [1958]).

406129

26 AG



Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados con facilidad a partir de los correspondientes ésteres de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos por reacción con un correspondiente mercaptano. La reacción se efectúa por ejemplo en presencia de eterato de trifluoruro de boro a temperaturas entre 30 y 60°C.

Ejemplo de la preparación de sustancias de partida

10

Ejemplo

Etilétiocetal de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

6,00 g (0,02 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son disueltos bajo calentamiento sobre baño María en 8 ml de etanditiol. Se agregan a esto 8 ml de eterato de trifluoruro de boro y se mantiene durante 12 horas más a 40°C. La mezcla de reacción enfriada a 0°C se mezcla con 12 ml de lejía de sosa 1 N y se extrae hasta agotamiento con éter. Los extractos en éter son lavados a fondo con lejía de sosa 1 N y luego con agua, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El aceite incoloro y viscoso que queda como residuo, según el análisis, el espectro de IR y de RMN, el etilétiocetal de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, puede ser

406129



transformado ulteriormente sin purificación, Rendimiento:

7,0 g.

Ejemplo de la preparación de los productos

finales

5

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butirico

La solución de 6,50 g (0,01718 moles) de etilántiocetal de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxobutírico en 450 ml de etanol absoluto es puesta en ebullición a reflujo durante 16 horas después de añadir 5 g de níquel Raney. Se deja enfriar, se separa por filtración del níquel Raney y se concentra el filtrado hasta un volumen de 200 ml. Se añaden 3,4 g de lejía de sosa al 40% y se pone en ebullición de nuevo durante 5 horas a reflujo. La solución es filtrada, es liberada del alcohol por destilación, es recogida en agua y es acidificada con ácido clorhídrico al 5%. El producto de reacción es recogido en acetato de etilo, la solución es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada por evaporación en vacío. El aceite de color pardo amarillo remanente (5,0 g) es cromatografiado sobre gel de sílice, utilizando primero benceno y luego benceno/acetato de etilo (5:1) en cantidad de agentes eluyentes. Se obtienen 1,84 g de cristales incoloros de punto de fusión 66-67°C (en tetracloruro de carbono).

25

Análogamente se prepararon todavía los

20.8.72
FC

406129

26



siguientes compuestos:

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-butirico; punto de fusión 119-120°C (en ciclohexano).

5 Acido 4-(2'-cloro-4-fluor-4-bifenilil)-butirico; punto de fusión 81-82°C (en éter de petróleo/ciclohexano).

Acido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-butirico; punto de fusión 137-139°C.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, 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
15 100 hasta 1000 mg.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1.971, bajo el número P 21 12 840.5, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de
20 la Propiedad Industrial.

20.8.72
FC

406129

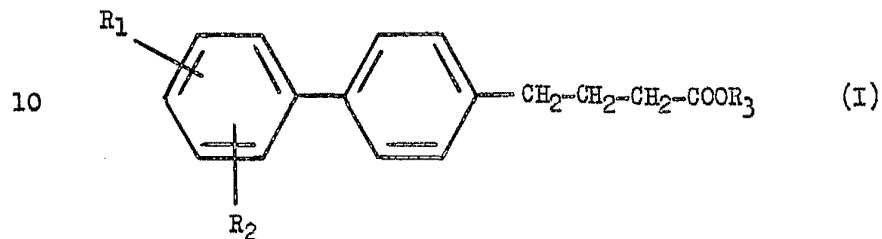
26



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva
que se presentan para que sean objeto de la presente soli-
citud de Patente de Invención en España, por VEINTE años,
5 son los siguientes:

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



20.8.72
FC

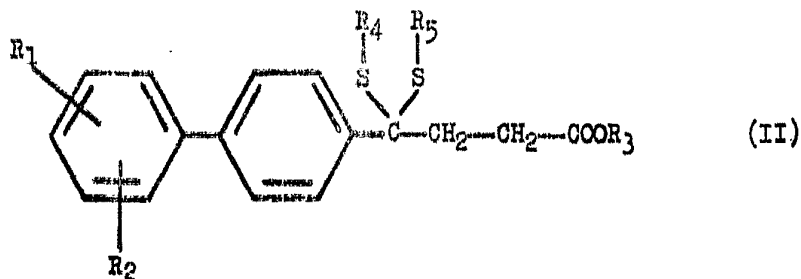
- 8 -



406129



en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de haló-
 geno; 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
 5 de carbono; y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un ra-
 dical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono y, caso de que
 R_3 represente un átomo de hidrógeno, de sus sales fisioló-
 gicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas,
 caracterizado porque se somete a desulfuración un ditiocet-
 10 tal de éster de ácido-4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico de la
 fórmula general II



15

en la que R_1 , R_3 y R_2 son como se han definido inicialmente
 R_4 y R_5 significan radicales alcohilo inferior o R_4 y R_5
 significan conjuntamente un grupo alcohileno; y, caso de
 que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que
 20 R_3 representa un radical alcohilo, se hidroliza éste en ca-
 so deseado posteriormente en medio alcalino o ácido y/o, ca-
 so de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I,

12.11.72
PC

406129

26



2

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.

5

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

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 4-(4-BIFENILIL)-BUTIRICOS Y SUS ESTERES.

10

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

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

Madrid, 26 AGO. 1972

15

P.A.

Alberdo de Elizaburu
Por poder.

20.8.72 FC

- 10 -

