



P.- 51.563

Case 5/497 II

Div.

Int. Cl. 2: C07C//A61K

406527

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

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

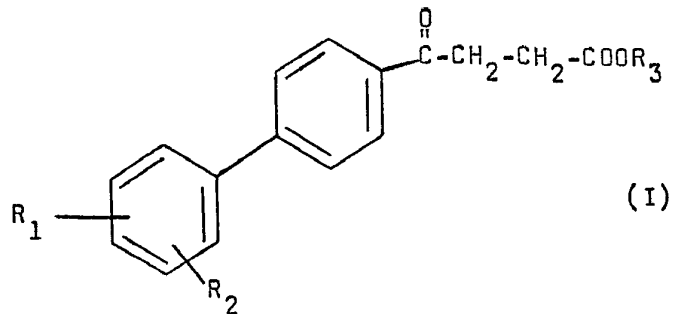
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
4-(4-BIFENILIL)-4-OXOBUTIRICOS Y SUS ESTERES"

(Clase Internacional C07c)



El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-
-bifenilil)-4-oxobutíricos de la fórmula general I

5



10

a sus sales con bases orgánicas o inorgánicas y a sus
ésteres con alcoholes alifáticos inferiores así como
a procedimientos para su preparación. Los nuevos com-
puestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas
15 propiedades farmacológicas, especialmente un efecto an-
tiflogístico e inhibidor de la proliferación.

En la fórmula general I anterior
el radical R_1 significa un átomo de halógeno, el grupo
ciano, nitro o un grupo amino eventualmente sustituido
20 por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono;
el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno, de haló-
geno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbo-
no; y
el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o un gru-
25 po alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono.

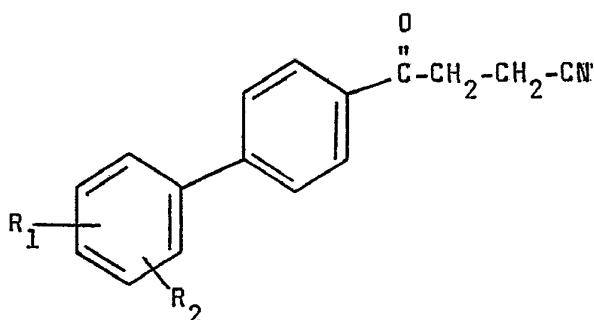
406527



Los nuevos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el siguiente modo de procedimiento:

Saponificación de 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butironitrilos de la fórmula general II

5



10

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente.

15

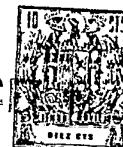
Si la saponificación se lleva a cabo en presencia de ácidos halohídricos tales como por ejemplo cloruro de hidrógeno con alcoholes absolutos tales como por ejemplo etanol, por hidrólisis del producto de reacción formado en primer lugar se obtienen ésteres de la fórmula general I.

20

La saponificación se puede llevar a cabo también por calentamiento de un nitrilo de la fórmula general II con ácidos minerales acuosos tales como ácido clorhídrico eventualmente en presencia de un disolvente, por ejemplo ácido acético; en este

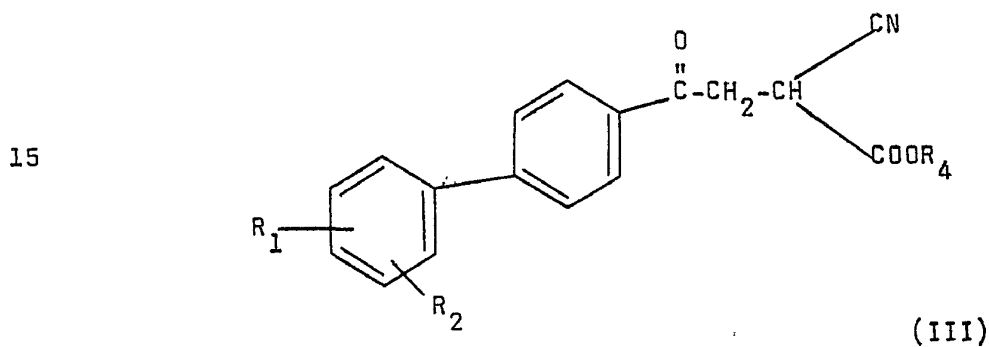
25

406527



caso, en una etapa se obtiene un ácido butírico de la fórmula general I. De igual modo se puede saponificar también en medio alcalino un nitrilo de la fórmula general II, por ejemplo por calentamiento con hidróxido de potasio en un disolvente tal como etilén-glicol. Por subsiguiente acidificación con un ácido diluido, por ejemplo con ácido clorhídrico, se obtiene un ácido de la fórmula general I.

Saponificación y descarboxilación de ácidos 4'-fenil-fenacilcianacéticos o sus ésteres de la fórmula general III



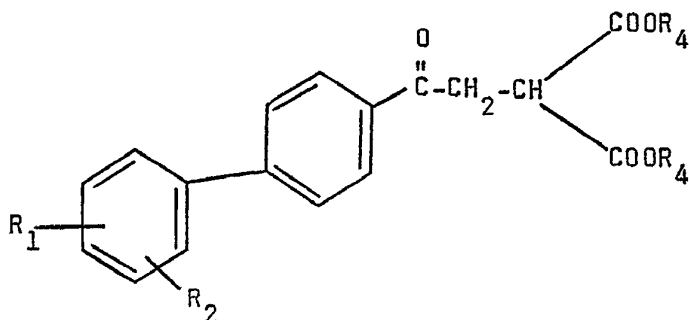
20 o de ácidos 4'-fenil-fenacilmalónicos o de sus ésteres de la fórmula general IV

25

28.8.72

406527

195



5

(IV)

en las que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, obteniéndose los ácidos libres de la fórmula general I.

La saponificación de los ésteres de las fórmulas generales III y IV se efectúa ventajosamente por medio de álcalis, por ejemplo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o carbonato de sodio, en presencia de un disolvente, por ejemplo en un alcohol y/o agua, por calentamiento durante varias horas a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado. Las sales de metal alcalino de ácidos de las fórmulas generales III y IV, que resultan en este caso, son descarboxiladas a continuación, de modo ventajoso por calentamiento de sus soluciones, por ejemplo de sus soluciones alcohólicas, en presencia de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico concentrado, o en presencia de bases orgánicas

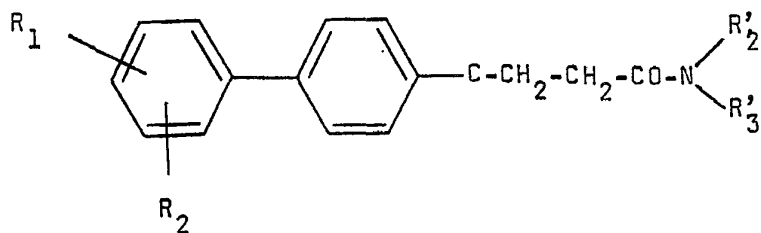
406527



terciarias, por ejemplo de piridina y quinoleína. El grupo nitrilo presente en compuestos de la fórmula general III es saponificado antes de la descarboxilación por medio de la misma medida para formar el grupo carboxilo.

La reacción, sin embargo, se puede llevar a cabo también por calentamiento de los ésteres de las fórmulas generales III y IV con ácidos acuosos, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado; en este caso se obtienen directamente ácidos de la fórmula general I.

La saponificación de un compuesto de la fórmula general II se desarrolla generalmente pasando por amidas de ácido de la fórmula general V. Por tanto, los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados igualmente por hidrólisis de una amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico de la fórmula general V



(V)

28.8.72

9 SET. 1972



406527

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y R'_2 y R'_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo, aralcohilo o arilo cualesquiera.

5 La hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente mediante ácidos fuertes, tal como por ejemplo por medio de ácido sulfúrico al 50% o mediante lejías alcalinas a temperaturas entre 50 y 120°C.

10 Los ácidos de la fórmula general I así obtenidos pueden ser transformados en caso deseado a continuación en sus ésteres de la fórmula general I. La esterificación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo de ácido sulfúrico concentrado, con un correspondiente alcohol.

15 Si se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que R_3 significa un grupo alcohilo, este grupo alcohilo puede ser separado por saponificación con ácidos o bases.

20 Los compuestos obtenidos de la fórmula general I en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno, pueden ser transformados en caso deseado, de acuerdo con 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. En calidad de bases orgánicas se pueden utilizar

25

406527



por ejemplo:

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

5 Tal como ya se ha indicado inicialmente, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen un efecto antiflogístico especialmente bueno.

10 El ensayo en cuanto al efecto antiflogístico se efectuó de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, 607-614 (1954) y por Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 - 547 (1962)), efectuándose la medición de acuerdo con el método indicado por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, 89 - 15 97 (1958)).

Los butironitrilos de la fórmula general II se pueden preparar por ejemplo del siguiente modo:

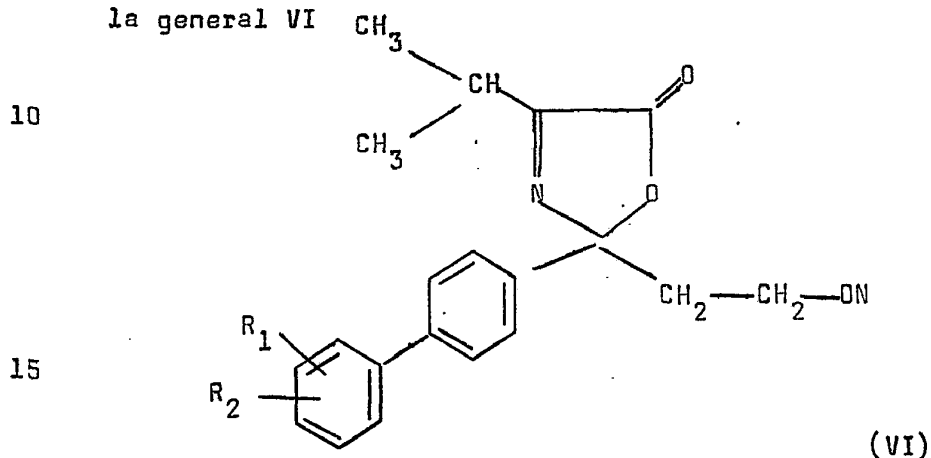
20 De acuerdo con el método de Friedel-Crafts se preparan en primer lugar 4-acetil-bifenilos adecuadamente sustituidos, a partir de bifenilos adecuadamente sustituidos, por acilación. De este modo se obtuvo por ejemplo el 4-acetil-2'-cloro-bifenilo de p. de f. 47-50°C y el 4-acetil-2'-fluor-bifenilo de p. 25 de f. 82-83°C. Estos 4-acetil-bifenilos son hechos

406527



reaccionar a continuación con un halohidrato de dial-
 cohilamina y paraformaldehído para formar la corres-
 pondiente 4-(4-bifenilil)-3-dialcohilaminopropiofen-
 na y esta última es transformada luego con un cianuro
 5 de metal alcalino en un nitrilo de la fórmula II.

Sin embargo, estos nitrilos se pueden ob-
 tener también hidrolizando oxazolinonas de la fórmula
 la general VI



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmen-
 te. Estas oxazolinonas se obtienen de acuerdo con el
 20 método indicado por Steglich y Gruber (Angew. Chem.
83, 727 (1971)) a partir de 2-(4-bifenilil)-4-isopro-
 pil-2-oxazolin-5-onas adecuadamente sustituidas y acri-
 lonitrilo.

Las sustancias de partida de la fórmula ge-
 25 neral III se pueden preparar por ejemplo del siguiente

406527

19 SEP



modo:

Por acilación según Friedel-Crafts de bi-
fenilos adecuadamente sustituidos se preparan en pri-
mer lugar 4'-fenil-2-halógeno-acetofenonas, por ejem-
5 plo la 2-cloro-4'-(2-fluorofenil)-acetofenona de p.
de eb. 0,04 mm de Hg 148-153°C y p. de f. 87-88°C y
la 2-bromo-4'-(4-fluorofenil)-acetofenona de p. de f.
102-103°C (véase ejemplo Ha). Estos compuestos son
hechos reaccionar a continuación con ésteres alcohó-
10 licos de ácido cianacético en presencia de sodio, resul-
tando un compuesto de la fórmula general III.

Las sustancias de partida de la fórmula
general IV se obtienen por ejemplo del siguiente mo-
do: por cloroacetilación de acuerdo con el método
15 de Friedel-Crafts de bifenilos adecuadamente susti-
tuidos resultan en primer lugar 4-(cloro-acetil)-bi-
fenilos adecuadamente sustituidos, por ejemplo el 2'-
-cloro-4-(cloroacetil)-bifenilo de p. de eb. 0,003 mm de Hg
153-154°C. Estos compuestos son hechos reaccionar a
20 continuación con un éster dialcohílico de ácido ma-
lónico y sodio en un disolvente inerte para formar
los ésteres de la fórmula general IV.

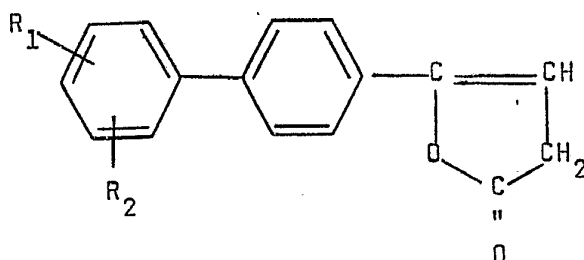
Los compuestos de partida de la fórmula
general V pueden obtenerse a partir de 5-(4-bifenilil)-
25 -2(3H)-furanonas de la fórmula general VII con corres-

406527



pendientes aminos.

5

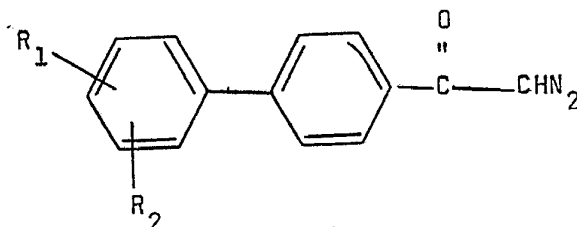


(VII)

10

Las 5-(4-bifenilil)-2(3H-furononas de la fórmula general VII se obtienen a partir de las diazocetonas adecuadamente sustituidas de la fórmula general VIII

15



(VIII)

20

en la R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, por reacción con cetena (véase W. Ried y H. Mengler, Liebigs Ann. Chem. 678, 113 (1964)). La preparación

25

28.8.72

406527



1972

de las diazocetonas de la fórmula general VIII se efectúa de modo análogo a modos de procedimiento usuales conocidos en la bibliografía, por ejemplo por reacción de ácidos 4-(4-bifenilil)-carboxílicos con cloruro de tionilo y subsiguiente reacción de los cloruros de ácido con diazometano.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplos de preparación de compuestos de partida:

Ejemplo A

4-acetil-2'-cloro-bifenilo

Se añaden gota a gota, bajo agitación y enfriamiento a 9°C, 15,7 g (0,2 moles) de cloruro de aceto a 37,4 g (0,2 moles) de 2-cloro-bifenilo y 79,9 g (0,6 moles) de cloruro de aluminio en 400 ml de cloruro de etileno, luego se calienta a 40°C, iniciándose la reacción y permaneciendo la temperatura en 40°C sin aportación adicional de calor. Una vez terminada la reacción se prosigue la agitación durante 3 horas más a la temperatura ambiente. Luego se incorpora la carga de reacción en hielo/ácido clorhídrico, la capa en

400527



disolvente se separa, se lava ésta con agua, se filtra sobre carbón animal y se separa el disolvente por destilación. El residuo oleoso remanente proporciona 33,2 g (72% de la teoría) de 4-acetil-2'-cloro-bifenilo de p. de eb. $0,1 \text{ mm}$ 130-132°C (punto de fusión 47-50°C).

Ejemplo B.

10 4'-(2-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propiofenona

Se calientan bajo agitación 33 g (0,143 moles) de 4-acetil-2'-cloro-bifenilo, 12,8 g (0,157 moles) de clorhidrato de dimetil-amina y 6,72 g de paraformaldehído en 80 ml de etanol absoluto con adición de 4 gotas de ácido clorhídrico concentrado durante 24 horas a reflujo. Después del enfriamiento del producto de reacción se filtra con succión el clorhidrato separado y se recristaliza en etanol anhidro.

Se obtienen 28,5 g (60,5% de la teoría) del clorhidrato de 4'-(2-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propiofenona incoloro de punto de fusión 187-188°C.

25

406527



Ejemplo C.

4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butironitrilo

5 Se calientan 16,2 g (0,05 moles) de clor-
hidrato de 4'-(2-cloro-fenil)-3-dimetilamino-propio-
fenona en 100 ml de agua y 150 ml de etanol con 9,75
g (0,15 moles) de cianuro de potasio durante 2 horas
bajo agitación a reflujo, luego se incorpora la car-
10 ga de reacción en 500 ml de agua y se extrae con éter.
El residuo sólido de 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-
-butironitrilo (11 g), que queda después de separar
por destilación la solución en éter, funde después
de recristalización en etanol a 98-99°C.

15

Ejemplo D

Ester etílico de ácido 2-ciano-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-4-oxobutírico

20

A 2,3 g (0,1 átomos-gramo) de sodio finamen-
te cortado en 150 ml de tolueno absoluto se añaden 12,5
g (0,11 moles) de éster etílico de ácido cianacético, y
se calienta hasta que se haya disuelto el sodio. Luego
25 se añade gota a gota en el transcurso de aproximadamen-

406527

19



te 2 horas una solución de 24,8 g (0,1 moles) de
2-cloro-4'-(2-fluorofenil)-acetofenona en 250 ml de
tolueno absoluto en la mezcla hirviendo y se mantie
ne bajo reflujo durante $4\frac{1}{2}$ horas más después de la
5 incorporación gota a gota de aquella. Se enfría en
baño de hielo, se añaden cuidadosamente gota a gota
150 ml de agua y luego se separan las capas. A par
tir de la fase orgánica se obtiene éster etílico de
ácido 2-ciano-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-oxo-butírico
10 bruto con un rendimiento casi cuantitativo.

Ejemplo E.

Acido 2-ciano-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

15 Se disuelve todo el éster obtenido de
acuerdo con el Ejemplo D en 120 ml de etanol, se añ
de una solución de 13,8 g (0,1 moles) de carbonato
de potasio en 50 ml de agua y se calienta durante 6
20 horas bajo reflujo. Se concentra en vacío y se trata
el residuo remanente con éter y agua. En este caso que
dan 10,3 g de sal de potasio de ácido 2-ciano-4-(2'-
-flúor-4-bifenilil)-4-oxobutírico, en su mayor parte
no disuelto. Después de recristalización en etanol di
25 luido, la sal potásica pura funde a 185°C (con descom-

406527



posición).

Ejemplo F.

5 Ester metílico de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-
metoxicarbonil-4-oxo-butírico

A una suspensión de 3,5 g de arena de so-
dio (0,152 átomos-gramo) en 100 ml de tolueno se aña-
10 den a 40°C 20,0 g (0,152 moles) de éster dimetílico
de ácido malónico. Después de agitar bajo reflujo du-
rante media hora se añade gota a gota una solución
de 30 g de 2'-cloro-4-(cloroacetil)-bifenilo (punto de
ebullición 0,03 mm 153-154°C) en 180 ml de tolueno y
15 la mezcla se pone en ebullición a reflujo durante 6
horas más. Después del enfriamiento se mezcla con agua,
se acidifica débilmente con ácido clorhídrico diluido
y se lava a neutralidad la solución en tolueno.

El residuo seco (34,3 g) es cromatografía-
20 do sobre una columna de gel de sílice; el éster puede
ser eluido en forma de aceite incoloro con ciclohexa-
no-benceno y con benceno.

Valor Rf: 0,13 (placas terminadas de gel de
sílice (Merck), ciclohexano-acetato de etilo 8:2 en
25 calidad de agente eluyente).

406527.



Ejemplo G.

Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-carboxi-4-oxo-butírico.

5 Una solución de 11,0 g (30 milimoles) de éster metílico de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-metoxi carbonil-4-oxo-butírico en 50 ml de etanol (al 96%) es puesta en ebullición a reflujo durante 14 horas con 6 g de hidróxido de potasio (al 85%) en 20 ml de agua. La
10 mezcla se lleva a sequedad en vacío, se recoge en agua y en éter y se extrae varias veces con éter. El extracto en éter es extraído por agitación con lejía de potasa. Los extractos alcalinos son acidificados bajo enfriamiento; el precipitado es recogido en acetato de
15 etilo y la solución es secada. Con cuidadosa concentración se obtienen 6,8 g del ácido malónico libre; punto de fusión 164-165°C (con descomposición).

20 La sal de bis-ciclohexil-amina es precipitada en acetato de etilo; recristalizada en isopropanol, funde a 166-167°C (con descomposición).

Ejemplo H.

25 Ester etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-
-crotónico

406527

195



a) 2-bromo-4-(4-fluorofenil)-acetofenona.

5 A una solución de 51,7 g (0,3 moles) de 4-
-fluor-bifenilo y de 66,6 g (0,33 moles) de bromuro
de bromoacetilo en 150 cm³ de cloruro de etileno se añaden
den bajo agitación con sal común-hielo, en porciones,
44 g (0,33 moles) de cloruro de aluminio.

10 Después de agitar durante dos horas a la
temperatura ambiente se descomponen con hielo y ácido
clorhídrico, se separa la fase orgánica, se lava, se
seca y se concentra por evaporación. El residuo es re-
cristalizado en 250 cm³ de tetracloruro de carbono,
rendimiento: 53 g (60% de la teoría). Punto de fusión:
102-103°C.

15 b) Ester etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bi-
fenilil)-4-oxo-crotónico

18,5 g (0,0538 moles) de trifenil-carboeto-
xi-metilenfosforano son calentados a ebullición en 260
20 cm³ de benceno absoluto, son mezclados con 7,6 g (0,026
moles) de 2-bromo-4'-(4-fluorofenil)-acetofenona y son
puestos en ebullición bajo agitación durante 2 horas.
Luego se filtra con succión del bromuro de trifenilcar-
boetoximetilfosfonio separado, se mezcla el filtrado
25 transparente para la fijación de la trifenilfosfina con

406527

[9 SEP 1972]



4,35 g (0,026 moles) de éster etílico de ácido bromoacético y se pone nuevamente en ebullición durante 2 horas.

5 Después del enfriamiento se filtra, se concentra el filtrado y se recristaliza el residuo en metanol y luego en ciclohexano. Rendimiento: 4,2 g (54% de la teoría). Punto de fusión: 115-117°C.

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos finales.

10

Ejemplo 1

a) Ester etílico de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

15

4,5 g de 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butirónitrilo son disueltos en 50 ml de etanol absoluto, son saturados en frío con ácido clorhídrico gaseoso y luego son calentados a reflujo bajo agitación durante 2 horas. Después de reposar durante 10 horas a la temperatura ambiente se incorpora el producto de reacción en agua y se extrae con éter. La solución en éter es lavada con solución de bicarbonato de sodio y con agua, es secada y luego es liberada del disolvente. El residuo oleoso remanente es destilado en vacío,

20

25



obteniéndose el éster etílico de ácido 4-(2'-cloro-
-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de p. de eb. 0,08 172-173°C.
(p. de f. 50-52°C) con un rendimiento de 3,5 g (64% de
la teoría).

5

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

Si el éster es puesto en ebullición bajo re-
flujo durante 45 minutos con lejía de potasa etanólica,
después de la acidificación se obtiene el ácido 4-(2'-
-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de p. de f. 174-175°C.
Su sal de ciclohexilamina funde a 120-122°C, y su sal
de morfolina funde a 116-117°C.

10

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

Si se calienta 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-
-oxo-butironitrilo con ácido clorhídrico al 25% du-
rante 2 horas en baño María hirviendo, se obtiene áci-
do 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto
de fusión 174-175°C.

15

Si se calienta 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-
-4-oxo-butironitrilo con hidróxido de potasio en for-
ma de polvo, en etilénglicol durante 45 minutos bajo

20

406527



reflujo, se incorpora en agua y luego se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se obtiene también ácido 4-(2'-cloro-4-oxo-butírico de punto de fusión 174-175°C.

5

Ejemplo 2

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

2,0 g (6,0 milimoles) de sal potásica de
10 ácido 2-ciano-4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son puestos en ebullición bajo reflujo durante 8 horas en 50 ml de n-propanol y 12 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se mezcla con 5 ml más de ácido clorhídrico concentrado, se pone en ebullición durante
15 te 5 horas más y luego la mezcla se lleva hasta sequedad en vacío. El residuo es recristalizado en isopropanol; a partir de éste se obtiene el ácido libre con el p. de f. 158-159°C.

20

Ejemplo 3

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

2,3 g (6,6 milimoles) de ácido [(2'-cloro-
25 -4-bifenilil)-2-oxo-etil-(1)]malónico son puestos en

406527

9 SE



ebullición bajo reflujo durante 18 horas en 80 ml de xileno anhidro y 1 ml de piridina. Después del enfriamiento se diluye con éter, se extrae por agitación con ácido clorhídrico diluido, luego con agua, se seca la solución y se la concentra en vacío. Se recristaliza el residuo en cloruro de etileno y se obtiene el ácido 4-oxo-butírico sustituido con el punto de fusión 173-174°C. La sal de morfolina funde a 116-117°C.

Ejemplo 4.

10

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

1,0 g (3,3 milimoles) de éster etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son puestos en ebullición durante 2 horas en 10 cm³ de metanol en presencia de 0,2 g de hidróxido de sodio en 1 cm³ de agua. A continuación se concentra, se diluye con agua, se pone en libertad el ácido por adición de ácido clorhídrico y se recristaliza en ácido acético glacial. Punto de fusión 176-178°C.

15

20

Ejemplo 5.

25 Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

406527



Preparado análogamente al Ejemplo 1 por saponificación de 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butironitrilo (punto de fusión: 136-137°C). Punto de fusión 159-160°C (en isopropanol).

5

Ejemplo 6.

Ester etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

10

La mezcla de 15,0 g (0,0552 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, 150 ml de etanol y 2,25 ml de ácido sulfúrico concentrado se pone en ebullición bajo reflujo durante 5 horas. Se incorpora la mezcla de reacción, con agitación, en 1 kg de agua helada y se extrae hasta agotamiento con 500 ml de éter en total. Los extractos en éter son lavados con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El residuo, después de la recristalización en éter de petróleo funde a 58°C.

15

20

Rendimiento: 11,55 g (70% de la teoría).

25

406527



Ejemplo 7

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

5 1 g de amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bife-
nilil)-4-oxo-butírico (p. de f. 150-151°C) se calien
ta con 30 ml de ácido sulfúrico al 50% durante 4 ho
ras en baño María hirviendo, se diluye luego con
150 ml de agua y se filtra con succión el precipita
10 do cristalino, que se recristaliza en etanol con
adición de algo de carbón activo. Se obtienen 0,6 g
del ácido de punto de fusión 161°C.

Ejemplo 8

15

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

5,43 g (0,02 moles) de amida de ácido
4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto
20 de fusión 149-150°C (en acetato de etilo con adi-
ción de carbón activo) son calentados a 100°C du-
rante 20 horas con 50 ml de lejía de sosa acuosa
al 20% y 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfria,
se diluye con 300 ml de agua y se extrae con éter.
25 Los extractos en éter son desechados. La fase

406527



acuoso-alcohólica se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y se filtra el producto separado.

Rendimiento: 4,6 g (85% de la teoría). Punto de fusión: 161-162°C (en acetato de etilo con utilización de carbón activo).

Ejemplo 9

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

10 5,79 g (0,02 moles) de etilamida de ácido
4-(2'-fluor-4-bifenilil)-oxo-butírico de punto de fu
sión 110°C (en acetato de etilo/ciclohexano) son pues
tos en ebullición bajo reflujo durante 20 horas con
15 100 ml de agua, 40 ml de ácido sulfúrico concentrado
y 200 ml de etanol. Se concentra la mezcla hasta un
tercio de su volumen original, se diluye con 1 litro
de agua y se deja enfriar. El producto de reacción es
recogido en éter, después de lo cual se extrae hasta
20 agotamiento con lejía de sosa al 5%. A partir del ex
tracto acuoso-alcalino se pone en libertad el ácido
arriba citado por adición de ácido clorhídrico semi-
concentrado. Después de dos recristalizaciones en
acetato de etilo con utilización de carbón activo el
compuesto funde a 161-162°C. Rendimiento: 4,9 g (90%
25 de la teoría).

406527



Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden incorporar 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 100 hasta 1000 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1971, bajo el Nº P 21 12 716.2 se acoge a los beneficios del Artículo 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 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

28.8.72

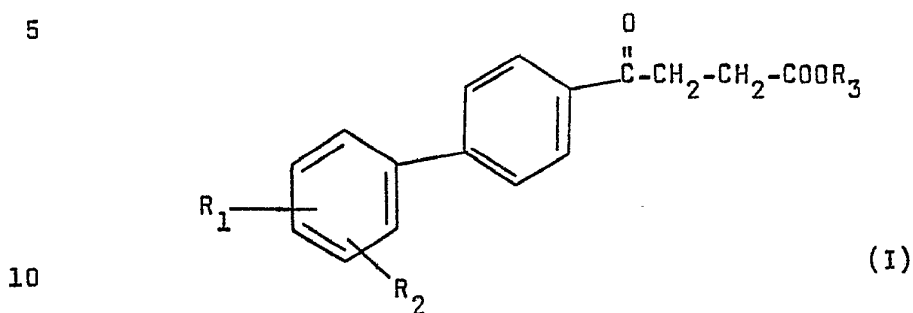
- 26 -

B

406527



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



en la que R_1 significa un átomo de halógeno, el grupo ciano, nitro o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono; R_2 significa un átomo de hidrógeno, halógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo 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 o ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hidroliza en presencia de un ácido o una base un 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butironitrilo de la fórmula general II

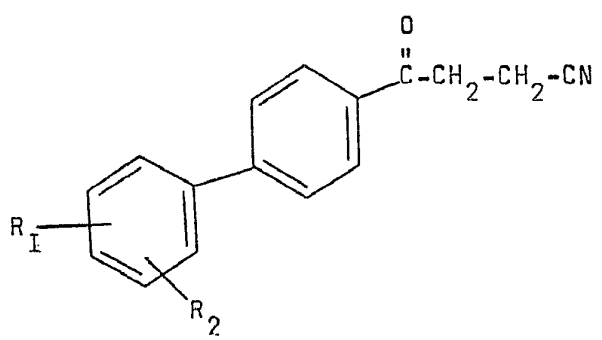
15

20

25



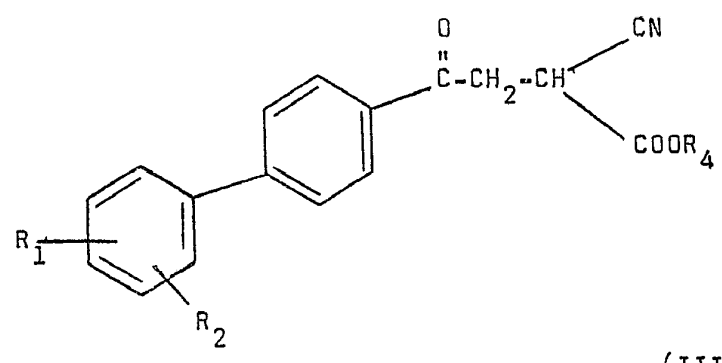
5



(II)

en la que R₁ y R₂ son como se han definido inicialmente; o se saponifica un ácido 4'-fenil-fenacilcianacético o sus ésteres de la fórmula general III

15



(III)

20

o un ácido 4'-fenil-fenacilmalónico o sus ésteres de la fórmula general IV

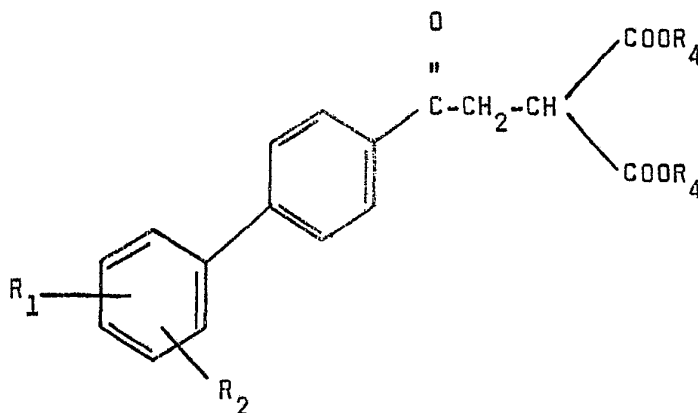
25

Handwritten signature or initials.

406527 16



5

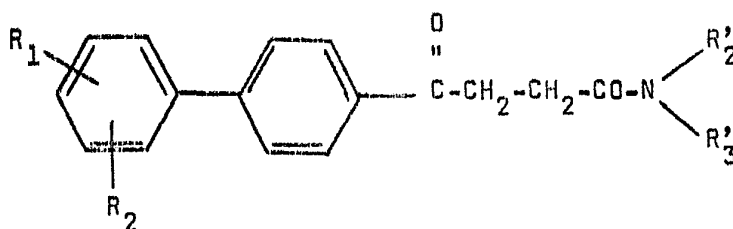


(IV)

10 en las que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo inferior, en presencia de una base o de un ácido, caso de que R_4 represente un radical alcoholo inferior, y a continuación se descarboxila por
 15 calentamiento; o se hidroliza en un disolvente, en presencia de una base o de un ácido, una amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico de la fórmula general V

20

25



(V)

6.11.72

406527



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente; R'_2 y R'_3 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo, aralcoholo o arilo cualesquiera; y, caso de que
5 se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa un radical alcoholo, se transforma éste en caso deseado por medio de hidrólisis en el ácido libre y, caso de que obtenga un compues
10 to de la fórmula general I, en la que R_3 significa un átomo de hidrógeno, se transforma éste en caso deseado en una sal con una base orgánica o inorgánica o en un éster de la fórmula general I.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva
15 a cabo con etanol absoluto en presencia de cloruro de hidrógeno a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, y a continuación se mezcla con agua.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se lleva
20 a cabo en presencia de hidróxido de sodio o con ácido sulfúrico al 50% a temperaturas entre 50 y 120°C.

4.- Procedimiento para la preparación de
25 nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxobutíricos y sus

28.8.72

- 30 -

Rg

406527 9 SET



ésteres.

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

5 Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

9 SET. 1972

Madrid,

P.A.

Alberio de Eizaburu
Por Poder

28.8.72

EAS.-

- 31 -