



P.- 51.564

Case 5/497 III
Div.

406528

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAS GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

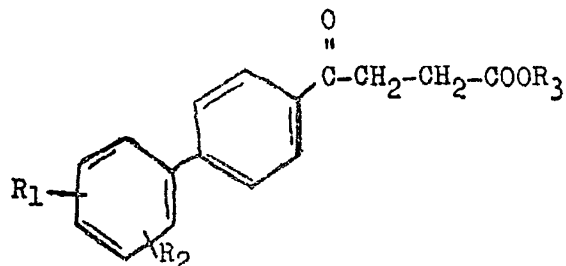
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
4-(4-BIFENILIL)-4-OXOBUTIRICOS Y SUS ESTERES"

(Clase Internacional C07c)

Int. Cl.²: C07C//A61K

2-9-72

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



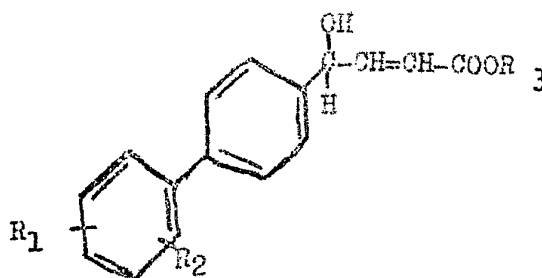
10 a sus sales con bases orgánicas o inorgánicas y a sus ésteres con alcoholes alifáticos inferiores así como a procedimientos para su preparación. Los nuevos compuestos de la fórmula general I anterior pose en valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de 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 por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono;
 15 el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y
 el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono.
 20

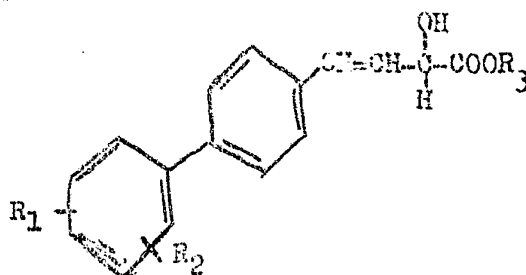
Los nuevos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el siguiente modo de procedimiento:

25 Isomerización de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotonícos o de sus ésteres de la fórmula general II

406528

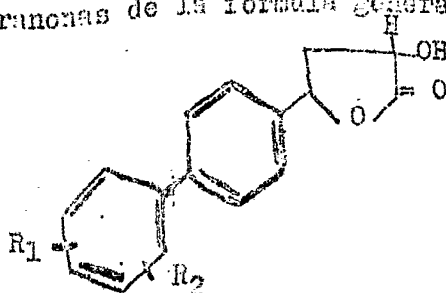


5 o de ácidos 4-(4-bifenilil)-2-hidroxi-3-butenóicos o de sus ésteres de la fórmula general III



10

o de sus furanonas de la fórmula general IV



15

en los que R_1 , R_2 , y R_3 son como se ha definido inicialmente, por acción de ácidos o de álcalis.

La isomerización catalizada por protones de compuestos de las fórmulas generales II y III se efectúa eventualmente en un disolvente, por ejemplo en ácido acético-glacial, en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, y a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

La isomerización de compuestos de las fórmulas generales II y III por medio de álcalis se efectúa ya a la temperatura ambiente, pero también se puede llevar a cabo en el punto de ebullición de un disolvente utilizado, por



ejemplo un alcohol inferior. Si se parte de ésteres de las fórmulas generales II ó III y se trabaja bajo condiciones anhidra por ejemplo en etanol absoluta en presencia de metilato de sodio, resultan exclusivamente ésteres de la fórmula general I; en presencia de agua, por ejemplo en el caso de hidróxido de sodio en etanol acuoso, resultan sales de ácidos de la fórmula general I.

Apertura de anillo e isomerización catalizada por protones de una butirolactona de la fórmula general IV, se efectúan en una única etapa de trabajo calentando un compuesto de la fórmula general IV con un ácido fuerte. En calidad de ácido fuerte se pueden utilizar por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

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.

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.

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 -

406528



por si 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 por ejemplo :

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

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

15 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 - 97 (1958)).

20 Los compuestos de partida de la fórmula general II, los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónicos, se pueden preparar por reducción de correspondientes ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónicos, por ejemplo con corohidruro de sodio o alcoxihidruros de aluminio complejos, en disolventes apropiados, por ejemplo en éter o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20° y + 60°C. Así, por ejemplo, se preparó: ácido
25 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico, p. de F. 109-

2-9-72



111°C, sal de Na; p. de f. 230-232°C. Los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónico se pueden obtener de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, por acilación según Friedel-Crafts de los correspondientes bifenilos con anhídrido de ácido maleico en presencia de cloruro de aluminio anhidro (véase también H. G. Oddy, J. Amer. Chem. Soc. 45, 2156 (1923)).

Las sustancias de partida de la fórmula general III pueden ser preparadas, por ejemplo, haciendo reaccionar un bifenilcarbaldehído, que se ha obtenido de acuerdo con el método descrito por A. Rieche, H. Gross y E. Höft en Ber. dtsch. chem. Ges. 93, 88 (1960) o de acuerdo con métodos similares conocidos en la bibliografía, tal como por ejemplo haciendo reaccionar el 4-(4-fluorofenil)-benzaldehído de p. de eb. - 0,2 mm. de Hg 123-126°C con ácido pirúvico en presencia de lejía de sosa para formar los correspondientes ácidos 2-oxo-3-butenóicos y reduciendo a continuación por ejemplo con borohidruro de sodio.

Los compuestos de partida de la fórmula general IV, las 4-(4-bifenilil)-alfa-hidroxi-gamma-butirolactonas, se pueden obtener por reducción, pasando por los correspondientes ácidos 4-(4-bifenilil)-2,4-dioxobutíricos. Si estos últimos son hechos reaccionar a la temperatura ambiente por ejemplo con borohidruro de sodio en un disolvente, por ejemplo en mezclas de metanol y agua, y después de esto son mezclados con agua

2-9-72

406528 y s



5 acídificad^{os} y extraídos por ejemplo con éter, se obtienen las lactonas de la fórmula X. Los ácidos 4-(4-bifenilil)-2,4-dioxobutíricos se pueden preparar por su parte a partir de los correspondientes 4-acetil-bifenilos por reacción de los mismos con ésteres dialcohólicos de ácido oxalíco en presencia de alcoholatos de metal alcalino.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplos de preparación de compuestos de partida:

Ejemplo A

10 Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil) -2-hidroxi-3-butenico

A una solución de 16 g (0,08 moles) de 4-(4-fluorofenil)-benzaldehido y 7,05 g (0,08 moles) de ácido pirúvico en 100 ml de etanol se añade gota a gota bajo agitación a la temperatura de 30-35°C una solución de 4,8 g de hidróxido de sodio en 50 ml de agua. A la sal sódica del ácido 4-(4'-fluor-4-(bifenilil)-2-oxo-3-butenico que resulta en forma de papilla cristalina espesa de color amarillo, la cual es calentada durante aproximadamente 30 minutos más a 35-40°C se añaden 200 ml de metanol y 200 ml de agua y luego se agregan en porciones, bajo agitación y calentamiento a 50°C, 6 g de borohidruro de sodio. Después de 2 horas se filtra con succión. El residuo de la filtración con succión se suspende en agua, se pone en libertad el hidroxiaácido mediante ácido clorhídrico diluido y se le recoge en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es lavada y concentrada a un pe



queño volumen. El producto cristalino que precipita en este caso es filtrado con succión y recristalizado en etanol.

De este modo se obtienen 9,8 g (45% de la teoría) de ácido 4-(4-fluor-4-bifenilil)-2-hidroxi-3-butenico de punto de fusión 203°C (con descomposición), cuya sal de ciclohexilamina funde a 191°C.

Ejemplo B

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-2,4-dioxo-butírico

Se incorporan 19,3 g (0,09 moles) de 4-acetil-2'-fluor-bifenilo (punto de fusión 82-83°C) en una solución de 4,14 g (0,18 átomos-gramo) de sodio en 150 ml de etanol absoluto y luego se incorpora gota a gota a ~~gotita~~ agitación en el espacio de aproximadamente 15 minutos una solución de 13,1 g (0,09 moles) de éster dietílico de ácido oxálico en 50 ml de etanol absoluto. Una vez terminada la adición se calienta la mezcla de reacción durante 60 minutos bajo reflujo. Después de reposar a la temperatura ambiente durante varias horas se filtra con succión el precipitado formado y se le lava con etanol y éter.

Se obtienen 27,5 g (99% de la teoría) de sal sódica de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-2,4-dioxo-butírico de punto de fusión 220°C (con descomposición).

Ejemplo C

Gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-alfa-hidroxi-gamma-butirolactona

25
2-9-72

A una suspensión de 10 g de sal sódica de ácido 4-

406528.9 SE7



(2'-fluor-4-bifenilil)2,4-dioxo-butírico en 150 ml de metanol/agua (1:1) se añaden en porciones 2,66 g de borohidruro de sodio y se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente y luego se agregan nuevamente 0,8 g de borohidruro de sodio. Después de 3 horas más se incorpora en agua el producto de reacción, se filtra de algo de producto no disuelto, se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico al 15% y se extrae con éter.

A partir de la solución en éter, después de separar por destilación el disolvente, se obtienen 1,8 g de gamma-(2'-fluor-4-bifenilil-alfa-hidroxi-gamma-butirolactona de punto de fusión 112-114°C.

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos finales.

15

Ejemplo 1

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

20 g de sal sódica de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico fueron disueltos en agua. Por adición de ácido fórmico se puso en libertad el ácido, se filtró con succión, se disolvió en 100 cm³ de ácido acético glacial y se mezcló con 30 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. La solución, inicialmente transparente, dejó separarse en el transcurso de 5 días 16 g (88% de la teoría) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 157-161°C. Después de recristalización en ácido acético glacial: 14,7 g (80% de la

25
2-9-72

406528



teoría) de punto de fusión, 161-163°C.

Ejemplo 2

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

5 2 g (0,00736 moles) de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-2-hidroxi-3-butenóico son calentados a reflujo bajo agitación durante 5 horas con 50 ml de ácido clorhídrico al 20%. Después del enfriamiento se filtra con succión el producto amarillento, se le disuelve en 150 ml de acetato de etilo y se concentra a un volumen de 30 ml. Los cristales separados son filtrados con succión y lavados con un poco de éter.

10

De este modo se obtienen 1,85 g (92,5% de la teoría) de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 179-180°C, cuya sal de ciclohexilamina funde a 172-173°C.

15

Ejemplo 3

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

1,5 g de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-alfa-hidroxi-gamma-butirolactona son calentados a ebullición durante 2 horas con 70 ml de ácido clorhídrico al 25%. Luego se incorpora la solución en agua y se extrae con acetato de etilo. A partir de la solución en acetato de etilo se separa por destilación el disolvente, quedando un residuo, que después de la recristalización en acetato de etilo proporciona 0,85 g de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 162°C.

20

25

2-9-72

406528



Ejemplo 4

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

5 Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 208-209°C (en acetato de etilo/acetona 1:1). Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 155-156°C, (en acetona)

Ejemplo 5

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

10 Preparado análogamente al Ejemplo 2. Rendimiento: 84% de la teoría. (Punto de fusión: 208-209°C (en acetato de etilo/acetona: 1:1).

Ejemplo 6

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

15 Preparado análogamente al Ejemplo 2. Punto de fusión: 159-160°C (en isopropanol).

Ejemplo 7

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

20 Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 184-185°C.

Ejemplo 8

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

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1,2 y 3. Punto de fusión: 174-175°C.

Ejemplo 9

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

2-9-72

406528

9 SET.



5 A la solución de 2,0 g (0,05 moles) de hidróxi-
do de sodio en 100 ml de metanol se añaden 6,0 g (0,0191
moles) de éster isopropílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bife-
nilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 78-80°C y -
se agita la mezcla durante 20 horas a la temperatura am-
biente. Se incorpora con agitación en 500 ml de agua, se
recoge el producto de reacción precipitado en éter, la fa-
se en éter se lava con agua a neutralidad, se la trata con
sulfato de sodio y carbón animal y se concentra por evapo-
10 ración en vacío . El éster metílico de ácido 4-(2'-fluor-
4-bifenilil)-4-oxo-butírico obtenido funde, después de re-
cristalización en diisopropiléter/éter de petróleo (2:1),
a 78-79°C. Rendimiento: 0,96 g (18% de la teoría).

15 La fase acuoso-alcalina que ha resultado arriba
es acidificada con ácido acético y el producto cristalino
separado es recogido en acetato de etilo. Se lava con agua
la solución en acetato de etilo, se trata ésta con carbón
animal y sulfato de sodio, se filtra y se concentra por eva-
poración el filtrado.

20 Se recrystaliza en acetato de etilo el ácido 4-
(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico obtenido y se obtie-
nen 2,47 g (48% de la teoría) de cristales incoloros de -
punto de fusión 161-162°C. Si el éster metílico de ácido -
4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico arriba obtenido es
25 agitado a la temperatura ambiente durante 24 horas con 10

2-9-72

406528



5 ml de ácido acético glacial y 3 ml de ácido clorhídrico con centrado, se forma un precipitado cristalino, que igualmente consiste en el ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico buscado. Rendimiento: 0,81 g (16% de la teoría) de punto de fusión: 161-162°C.

Ejemplo 10

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

10 A la solución de 1,0 g (0,044 átomos-gramo) de sodio en 100 ml de metanol anhidro se añaden 5,0 g (0,0159 moles) - de éster isopropílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 78-80°C y se agita la mezcla durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es incorporada con agitación en 700 ml de ácido clorhídrico al 1%, el precipitado separado es recogido en -
15 éter, el extracto obtenido, después de secar sobre sulfato de sodio y de tratar con carbón animal, es concentrado por evaporación en vacío. El residuo es recristalizado en diisopropiléter/éter de petróleo (2:1) y funde a 78-79°C. Rendimiento: 3,45 g (82% de la teoría).

20 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.

25
2-9-72

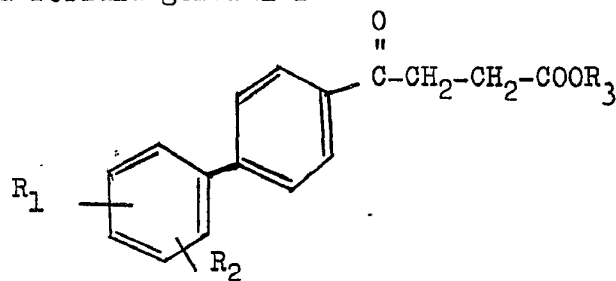


La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1971, bajo el número P21 12 716.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

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



20 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

25
2-9-72

13

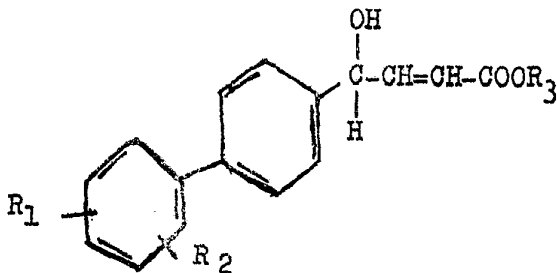
406528

17



que R_3 represente un átomo de hidrógeno, de sus sales -
 fisiológicamente compatibles con bases ó ácidos orgánicos
 o inorgánicos, caracterizado porque un ácido 4-(4-bifenil-
 lil)-4-hidroxi-crotónico o sus ésteres de la fórmula gene
 ral II

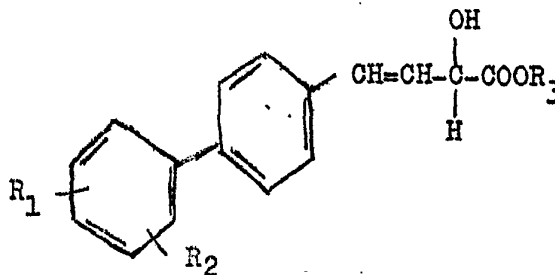
5



10

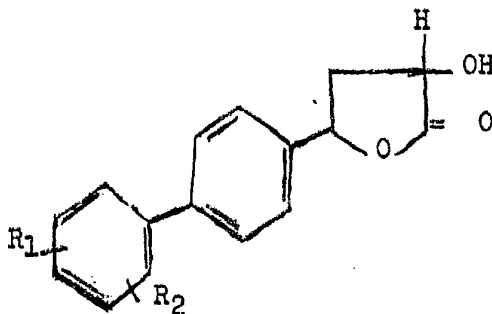
o un ácido 4-(4-bifenilil)-2-hidroxi-3-butenoico o sus
 ésteres de la fórmula general III

15



o su forma ciclizada de la fórmula general IV

20



25

Be

496528

9 SET



5 en los cuales R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicial-
mente, es hecho reaccionar o isomerizado en presencia de un
ácido o de una base, el compuesto de la fórmula IV únicamen-
te en presencia de un ácido y, caso de que se obtenga un com-
puesto de la fórmula general I en la que R_3 representa un ra-
dical alcohilo, se transforma éste en caso deseado por medio
de hidrólisis en el ácido libre y, caso de que se obtenga un
compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 significa un
átomo de hidrógeno, se transforma éste en caso deseado en una
10 sal con una base orgánica o inorgánica o en un éster de la -
fórmula general I.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
terizado porque la isomerización se lleva a cabo a tempera-
turas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

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

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 9 SET. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

2-9-72 CAL.

1
22