

406529

19 SET.



P.- 51.565

Case 5/497 IV
Div.

Int. Cl.:	C07C//A61K
-----------	------------

406529

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

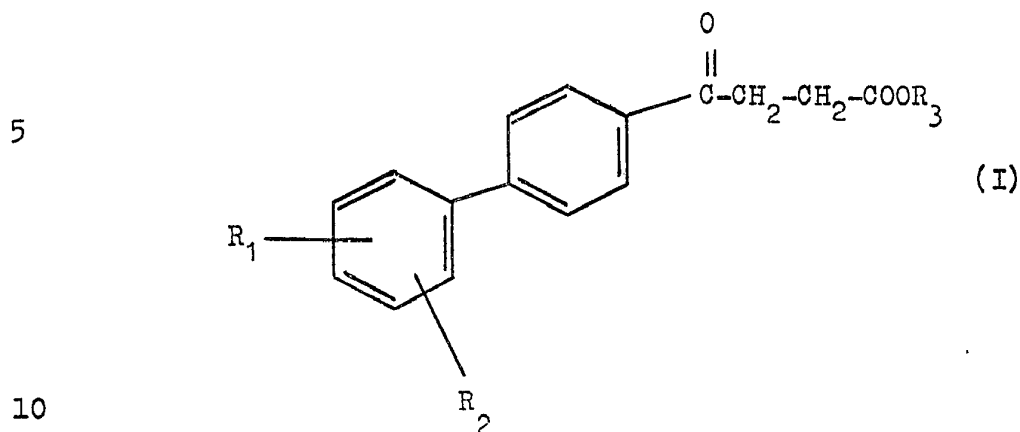
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

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

28.8.72



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



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 poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de la proliferación.

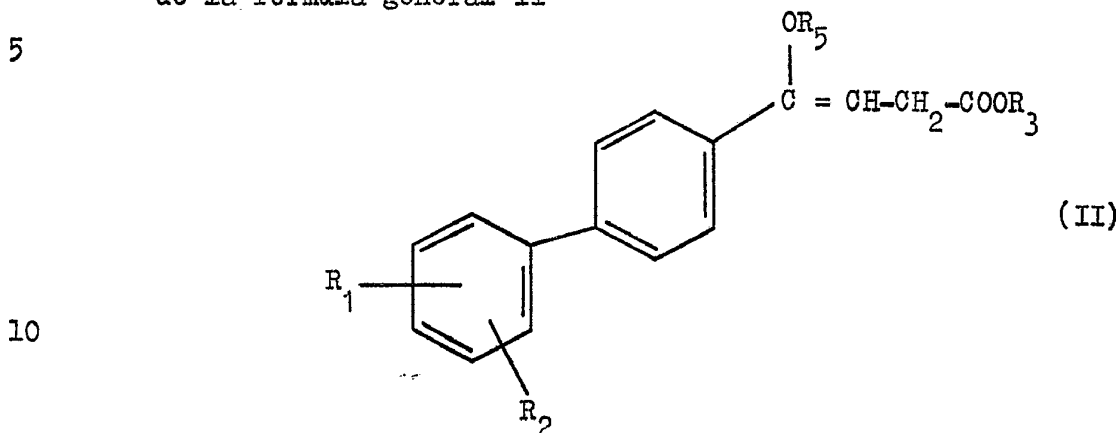
En la fórmula general I anterior el radical R_1 significa un átomo de halógeno, el grupo ciano, nitro o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono; el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono.

406529



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

Hidrólisis catalizada por protones de enoléteres de la fórmula general II



15 en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente y R_5 representa un grupo alcohol inferior con 1 a 3 átomos de carbono.

20 Un compuesto de la fórmula general II es mezclado en este caso con un ácido fuerte y es dejado reposar durante algunas horas a la temperatura ambiente. En calidad de ácidos fuertes entran en consideración sobre todo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. La utilización de un disolvente es ventajosa, y en calidad de disolventes sirven de modo preferible ácidos orgánicos tales como por ejemplo ácido acético glacial.

25 Los ácidos de la fórmula general I así obtenidos pueden ser transformados en caso deseado a continuación en

406529



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.

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

10 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 por ejemplo:

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

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

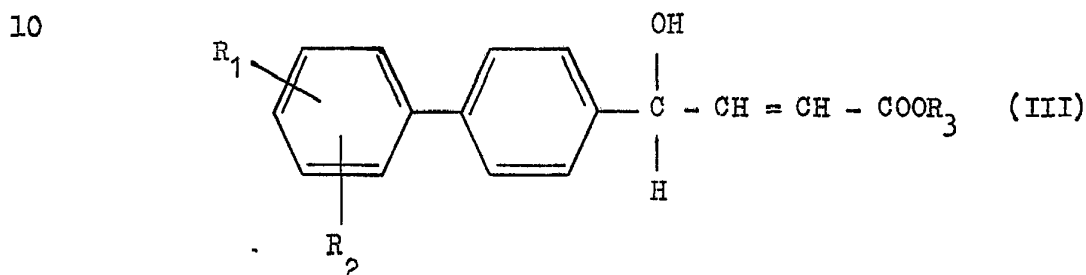
25 En ensayo en cuanto al efecto antiflogístico se efectuó de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, 607-614 (1954)) y por Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 -547

406529



(1962)), efectuándose la medición de acuerdo con el método indicado por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, 89 - 97 (1958)).

5 Los enoléter-ácidos de la fórmula general II que sirven como sustancias de partida se pueden obtener con facilidad por alcoholación de los correspondientes ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónicos de la fórmula general III



15 La alcoholación se efectúa por ejemplo por medio de un alcohol en presencia de ácido sulfúrico concentrado por largo reposo a la temperatura ambiente. El éster que resulta en este caso es saponificado a continuación en caso deseado, por ejemplo con hidróxido de sodio en solución

20 alcohólica, para formar el enoléter-ácido de la fórmula general II.

Los compuestos de partida de la fórmula general III, los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónicos, se pueden preparar por reducción de correspondientes ácidos

25 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónicos, por ejemplo con borohi-

406529



druro de sodio o alcoxi-hidruros de aluminio complejos, en disolventes apropiados, por ejemplo en éter o tetrahydrofurano, a temperaturas entre -20° y $+60^{\circ}\text{C}$. Así, por ejemplo, se preparó: ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico, p. de f. $109-111^{\circ}\text{C}$, sal de Na; p. de f. $230-232^{\circ}\text{C}$. 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)).

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplos de preparación de compuestos de partida:

Ejemplo A

Ester metílico de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-metoxi-crotónico

23,0 g (0,085 moles) de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico anhidro (punto de fusión $109-111^{\circ}\text{C}$), disueltos en 500 cm^3 de metanol, se mezclan con 6 cm^3 de ácido sulfúrico concentrado, y se mantienen en estado cerrado durante tres días a la temperatura ambiente.

406529



5 La carga es concentrada por evaporación en vacío, es reco-
gida en metanol de nueva aportación y es mezclado de nuevo
con 6 cm³ de ácido sulfúrico y es dejado reposar nuevamen-
te durante 2 días. A continuación se concentra, se reparte
10 el residuo entre agua helada y acetato de etilo. La fase
en acetato de etilo es concentrada por evaporación y el re-
siduo es cromatografiado sobre 1000 g de gel de sílice (ta-
maño de granos 0,05-0,2 mm, etapa de actividad 1) con ben-
ceno-acetato de etilo 4:1. Se obtienen 15,8 g (62% de la
teoría) en forma de aceite incoloro. En el sistema benceno-
acetato de etilo 4:1 sobre placas terminadas de gel de sí-
lice, el producto de reacción muestra el valor de RF: 0,8.

Ejemplo B

15

Acido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-metoxi-3-butenico

15,8 g (0,0527 moles) de éster metílico de ácido
4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-metoxi-crotónico, disueltos en
280 cm³ de metanol, son mezclados con una solución de 2,55
20 g (0,0638 moles) de hidróxido de sodio y son dejados repo-
sar a la temperatura ambiente durante 24 horas. Después de
concentrar por evaporación en vacío se reparte el residuo
entre ácido clorhídrico y acetato de etilo. Después de la-
var y secar la fase en acetato de etilo, se precipita a par-
25 tir de ésta la sal de ciclohexilamina, la cual es purifica-

406529



da por recristalización en isopropanol.

Rendimiento: 10,0 g (49,2% de la teoría). Punto de fusión: 164-166°C.

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos finales.

5

Ejemplo 1

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

10

3,0 g de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-metoxi-3-butenico, obtenido a partir de su sal de ciclohexilamina por acidificación, extracción por agitación con acetato de etilo y concentración por evaporación, son recogidos en 10 cm³ de ácido acético glacial y son mezclados con 2 cm³ de ácido clorhídrico concentrado. Después de reposar durante la noche, el producto de reacción precipitado es filtrado con succión y es recristalizado en un poco de acetato de etilo. Rendimiento: 1,8 g; punto de fusión 160-162°C.

15

20

Ejemplo 2

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 por hidrólisis ácida. Punto de fusión 99-100°C (en metanol).

25

28.8.72

406529



Ejemplo 3

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

5 Preparado análogamente al Ejemplo 1 por hidrólisis ácida mediante ácido bromhídrico. Punto de fusión: 184-185°C.

Ejemplo 4

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 por saponificación de la sal de ciclohexilamina de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-metoxi-3-butenico de punto de fusión 158-160°C.

15 Punto de fusión: 174-175°C.

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.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 17 de Marzo de 25 1971, con el N° P 21 12 716.2, se acoge a los beneficios

28.8.72

406529



del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

Reivindicaciones

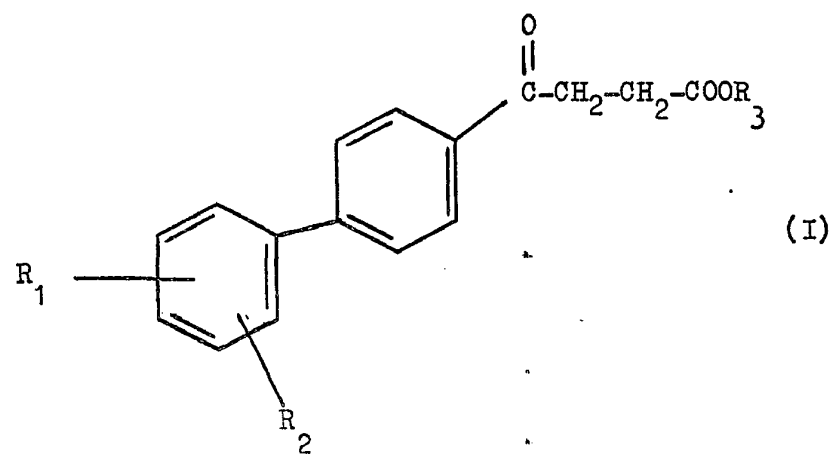
10

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:

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

15

20



25

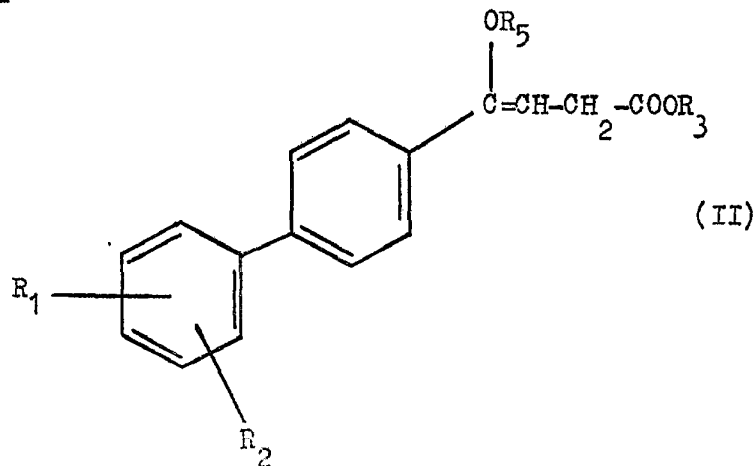
en la que R₁ significa un átomo de halógeno, el grupo cia

28.8.72
Re

406529 98



no, 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 alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo 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 e isomeriza, en presencia de un ácido, un enoléter de la fórmula general II



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente y R_5 representa un grupo alcoholo inferior con 1 a 3 átomos de carbono; y, caso de que 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 se obtenga un

28.8.72

3529



compuesto 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.

5 2.- 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 antecede y con los fines que se han especificado.

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

9 SET. 1972

Madrid,

P. A. Alberto de Eizaburu
Por Poder

A large, stylized handwritten signature or set of initials, possibly 'Ae'.

28.8.72

A.R.A.

- 12 -