

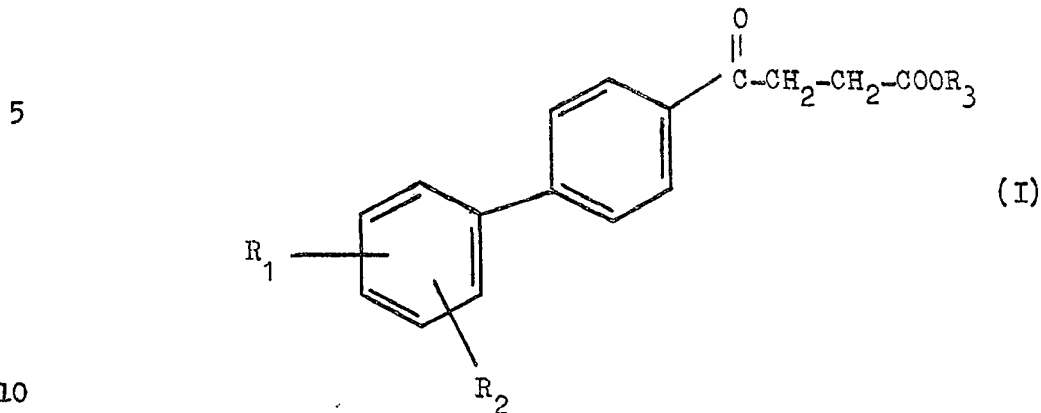


406530

19 SET



El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-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

15

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 el grupo nitro en posición 4;

20

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.

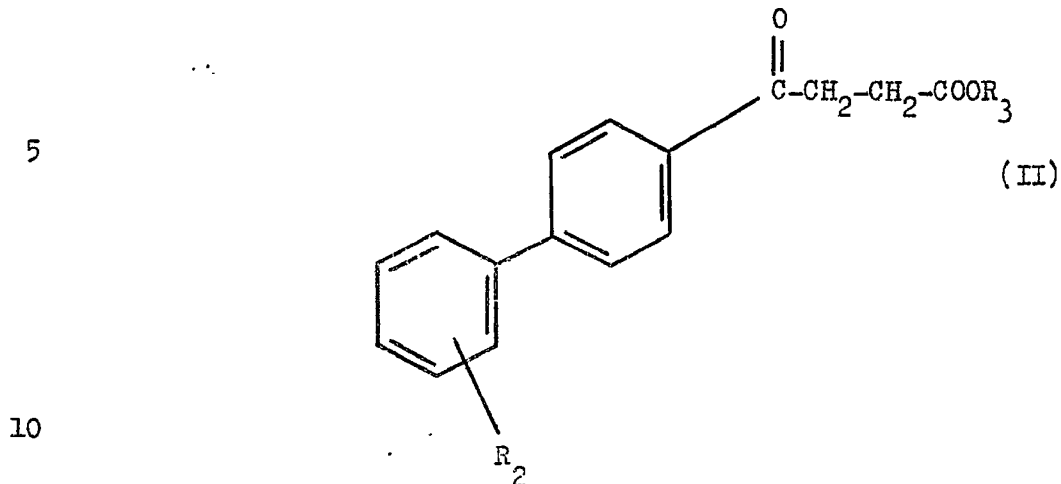
Los nuevos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el siguiente modo de procedimiento:

25



## Nitración de un compuesto de la fórmula general

II



en la que  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido inicialmente.

La nitración se efectúa con mezclas de nitración usuales, por ejemplo con mezclas de ácido sulfúrico y ácido nítrico, a temperaturas entre  $-30$  y  $+30^\circ\text{C}$ .

15

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.

20

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.

25

406530



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.

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

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)).

Los compuestos de la fórmula general II que sirven como sustancias de partida se preparan de modo análogo a las prescripciones indicadas por D. H. Hey y R. Wilkinson en J. Chem. Soc. (Londres) 1940, 1030.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento



to con más detalle.

Ejemplo 1

5 Acido 4-(4'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Se disuelven 16 g (0,06 moles) de ácido 4-(4-bi  
fenilil)-4-oxo-butírico en 300 ml de ácido sulfúrico concen  
trado y se añaden gota a gota bajo agitación a 0°C 6 g  
(0,065 moles) de nitrato de potasio, que están disueltos  
10 en 60 ml de ácido sulfúrico concentrado, luego se agita  
durante 2 horas más a la temperatura ambiente, se incorpo  
ra a continuación la mezcla de reacción en agua helada y  
se filtra con succión el precipitado formado, que se recris  
taliza en acetato de etilo.

15 De este modo se obtienen 4 g de ácido 4-(4'-nitro-  
4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 173°C, cuya  
sal de ciclohexilamina funde a 207°C con descomposición.

Ejemplo 2

20

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

A una solución enfriada de 27,0 g de ácido 4-(2'-  
flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 500 ml de ácido sul  
fúrico concentrado se añade gota a gota bajo agitación a  
25 0 hasta 5°C una solución de 12,5 g de nitrato de potasio

28.8.72

406530 19 SE



5 en 150 ml de ácido sulfúrico concentrado. Una vez termina-  
da la adición se prosigue la agitación a la temperatura am  
biente durante 2 horas más, se vierte a continuación la  
carga de reacción sobre hielo y se extrae con acetato de  
etilo. La solución en acetato de etilo es lavada con agua  
y es filtrada sobre carbón. El residuo que queda después  
de separar por destilación el disolvente es recristalizado  
en isopropanol. El ácido 4-(2'-flúor-4'-nitro-4-bifenilil)-  
-4-oxo-butírico así obtenido funde a 162-164°C. La sal de  
10 ciclohexilamina funde a 166°C con descomposición.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se  
pueden incorporar para la administración farmacéutica, even  
tualmente en combinación con otras sustancias activas, en  
las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis  
15 individual es de 50 hasta 400 mg, preferiblemente de 80  
hasta 300 mg, y la dosis diaria es de 100 hasta 1000 mg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal Alemana, el día 17 de Marzo de 1971,  
con el N° P 21 12 716.2, se acoge a los beneficios del ar-  
tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.  
20

25

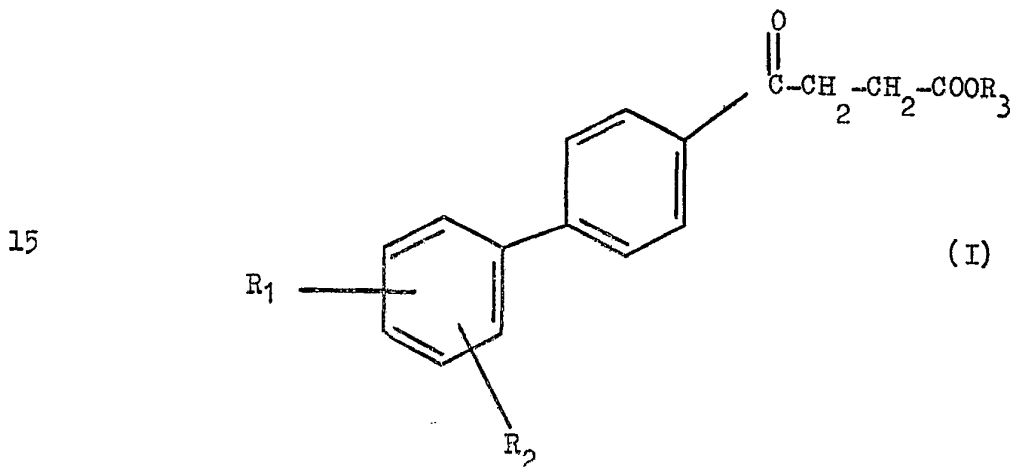
29.8.72



## Reivindicaciones

Los puntos de invención propia y nueva que se  
 5 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-  
 tente 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  
 10 fórmula general I



20 en la que  $R_1$  significa el grupo nitro en posición 4;  $R_2$   
 significa un átomo de hidrógeno, halógeno o un radical al  
 cohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y  $R_3$  significa un áto  
 mo de hidrógeno o un grupo alcohol con 1 a 3 átomos de  
 carbono, y, caso de que  $R_3$  represente un átomo de hidróge  
 25 no, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases o

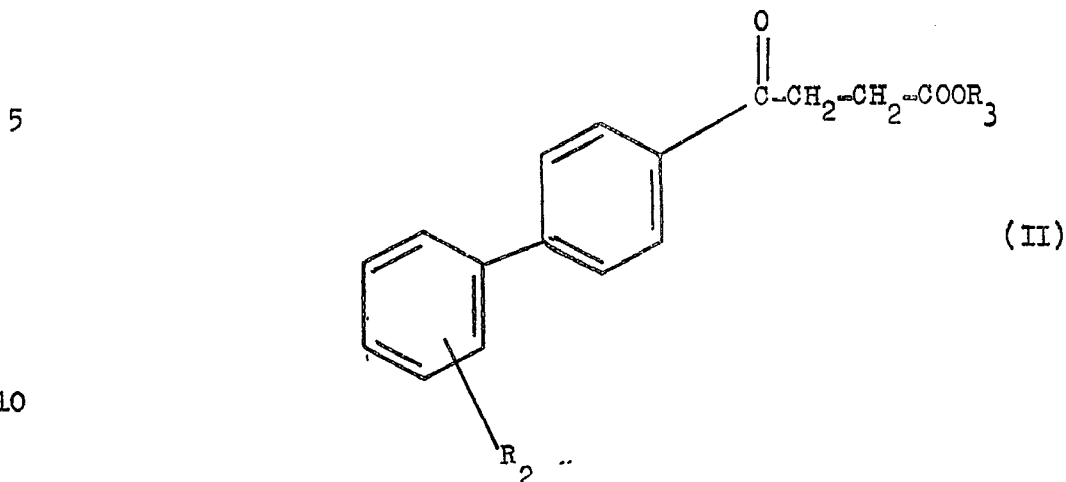
*Rej*

406530

9.87



ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se somete a nitración un compuesto de la fórmula general II



en la que  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido inicialmente; 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 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.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la nitración se lleva a cabo mediante ácido nítrico o mezclas de ácido sulfúrico y ácido nítrico.

3.- Procedimiento para la preparación de nuevos

29.8.72

- 8 -

406530



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.

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

Madrid,

9 SET. 1972

P. A.

Alberto de Eizaburu  
Por Poder

Rg

29.8.72

A.R.A.

- 9 -