

40653 1 9 SE



Int. Cl.^a CO7C//A61K

P.- 51.567

Case 5/497 VI
Div.

Memoria descriptiva

40653 1

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 Fe-
deral Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
4-(4-BIFENILIL)-4-OXOBUTIRICOS Y SUS ESTERES"
(Clase Internacional CO7c)

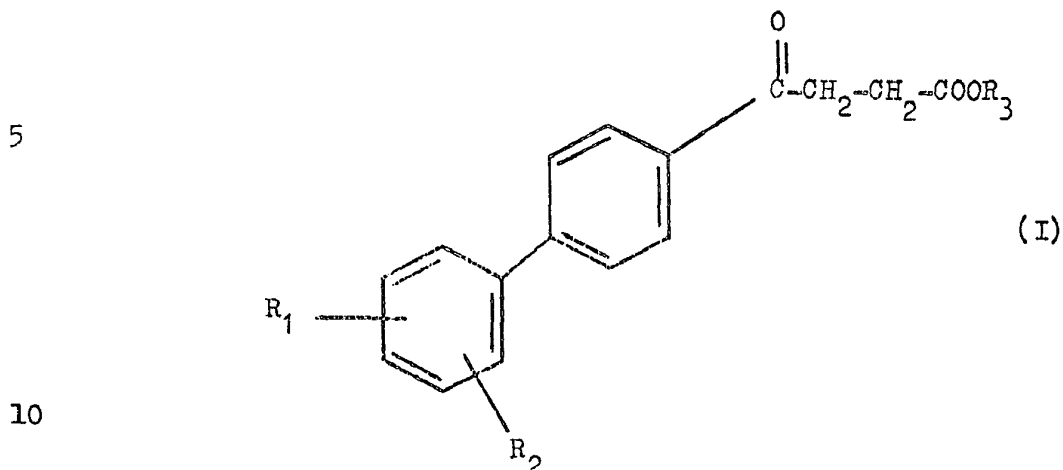
29.8.72

- 1 -

406531



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.

15

En la fórmula general I anterior el radical R_1 significa un grupo amino; el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; y el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono.

20

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

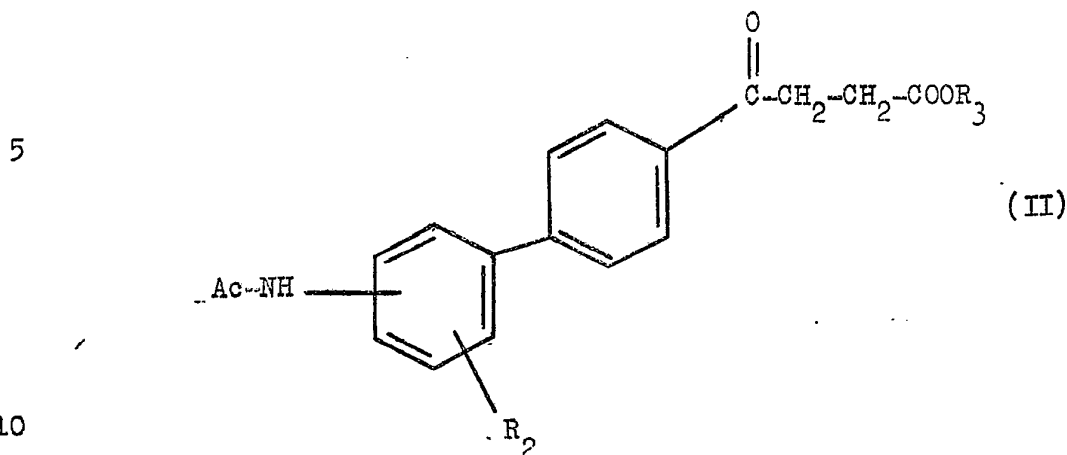
25

29.8.72

406531



Desacilación de un compuesto de la fórmula general II



en la que R_2 y R_3 son como se han definido inicialmente y Ac representa un grupo acilo cualquiera.

15 La desacilación se efectúa por acción de ácidos o bases a temperaturas entre 50°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, pero preferiblemente a la temperatura del baño María hirviendo. Se ha mostrado como ventajosa la utilización de lejía de potasa en presencia de un alcohol o un alcohol acuoso en calidad de disolvente, en

20 que después de haber tenido lugar la reacción se aísla por acidificación un ácido de la fórmula general I.

25 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 fuer

406531



te, por ejemplo de ácido sulfúrico concentrado, con un correspondiente alcohol.

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 partida de la fórmula general II se obtienen por ejemplo haciendo reaccionar un acilamino-bifenilo, por ejemplo 2-acetamido-bifenilo (punto de

406531



5 fusión 120-121°C) con anhídrido de ácido succínico en presencia de cloruro de aluminio anhidro. De este modo se preparó por ejemplo el ácido 4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, punto de fusión: 205-206°C.; punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 209-210°C.

Ejemplo de preparación de las sustancias de partida.

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

10 Por reacción de 2-acetamido-bifenilo (punto de fusión 120-121°C) con anhídrido de ácido succínico en cloruro de etileno de acuerdo con Friedel-Crafts con cloruro de aluminio del mismo modo que en el Ejemplo 2 se obtiene ácido 4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto
15 de fusión 205-206°C. [sal de ciclohexilamina, punto de fusión: 209-210°C].

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos finales.

20 Ejemplo 1

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

25 Se calientan 1,5 g de ácido 4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-4-oxo-butírico con 15 ml de lejía de potasa al 15% durante 2 horas sobre baño María hirviendo, luego se

406531



incorpora en agua, se acidifica ligeramente con ácido acético diluido y se extrae con éter. El residuo, obtenido después de concentrar por evaporación la solución en éter, es disuelto en éter, a partir de lo cual, agregando ácido clorhídrico en éter se obtiene el clorhidrato de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 217°C (con descomposición).

La sal de ciclohexilamina de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico funde a 151°C con descomposición.

Ejemplo 2

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 184-185°C (con descomposición).

La sal de ciclohexilamina recristalizada en etanol absoluto funde con descomposición a 169-170°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.

Esta solicitud que corresponde a la presentada

29.8.72

496531

9 SET



en la República Federal Alemana, el día 17 de Marzo de 1971, con el N^o P 21 12 716.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

Reivindicaciones

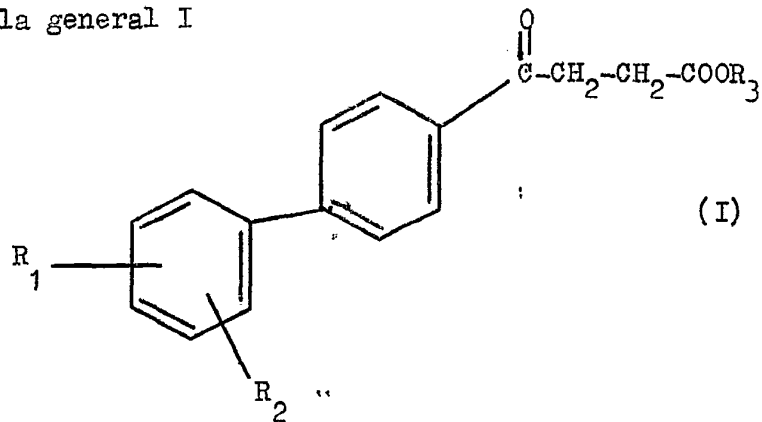
10

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:

15

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

20



25

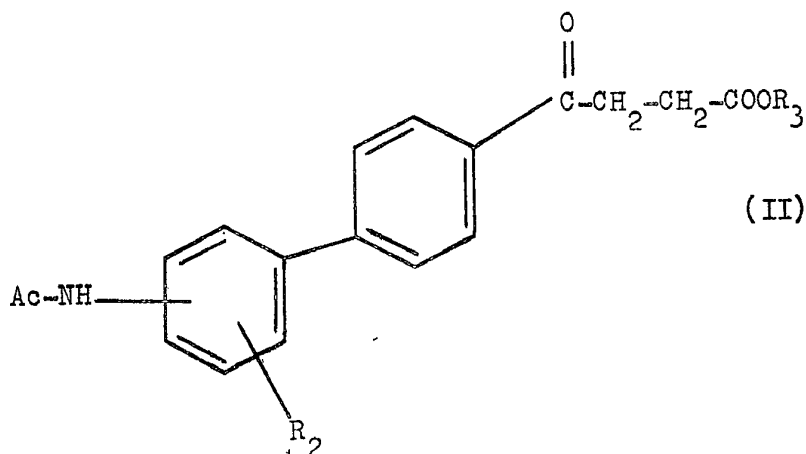
29.8.72

406531

9 SET



en la que R_1 significa un grupo amino; 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 separa por hidrólisis el grupo acilo, en presencia de una base o de un ácido, de un compuesto de la fórmula general II



en la que R_2 es como se ha definido inicialmente y Ac representa un grupo acilo cualquiera; y se transforma un compuesto de la fórmula general I así obtenido, en la que R_3 significa un átomo de hidrógeno, en caso deseado en una sal con una base orgánica o inorgánica o en un éster de la fórmula general I.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca

29.8.72

- 8 -

RS

406531



racterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo a temperaturas entre 50°C y la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5 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 antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 9 SET. 1972

P. A.

Elberio de Eizaburo
Per Poder.

29.8.72 A.R.A.

- 9 -

27