



9 S

P.- 51.568

Case 5/497 VII

Div.

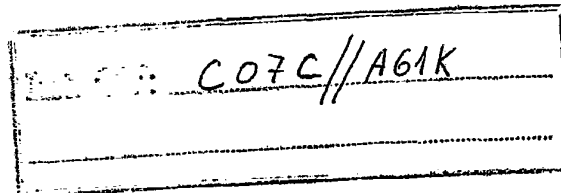
406532

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana



establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

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

1.9.72

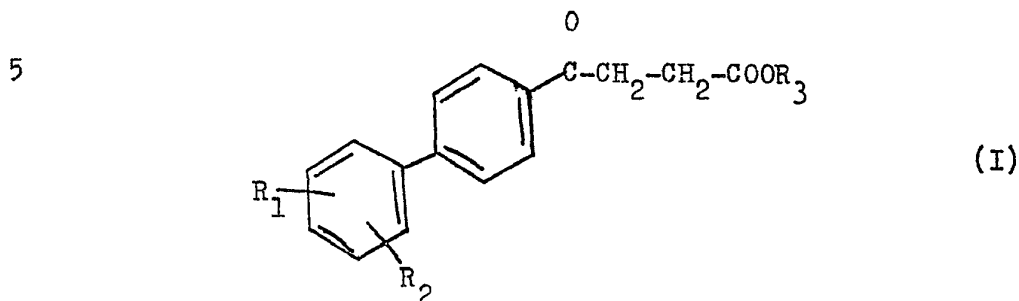
- 1 -

406532

198



El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-bi-
fenilil)-4-oxo-butíricos de la fórmula general I



10

a sus sales con bases orgánicas o inorgánicas y a sus és
 teres con alcoholes alifáticos inferiores así como a pro
 cedimientos para su preparación. Los nuevos compuestos
 de la fórmula general I anterior poseen valiosas propie-
 15 dades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogís-
 tico e inhibidor de la proliferación.

En la fórmula general I anterior
 el radical R_1 significa un átomo de flúor o de cloro o
 un grupo amino eventualmente sustituido por un radical
 20 acilo con 1 a 4 átomos de carbono;
 el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno, de flúor
 o de cloro o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de car-
 bono; y
 el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o un gru-
 25 po alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono.

1.9.72

- 2 -

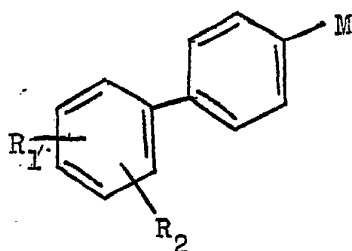
406532



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

Reacción de un compuesto organometálico de la fórmula general II

5



(II)

10

en que R₁ y R₂ son como se han definido inicialmente, y M significa un átomo de litio o el grupo MgHal, en que Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con anhídrido de ácido succínico.

15

Un compuesto organometálico de la fórmula general II, que está disuelto en un disolvente apropiado, por ejemplo en un éter; es mezclado a temperaturas entre -30 y 0°C con anhídrido de ácido succínico y una amina terciaria tal como piridina y es calentado lentamente hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es descompuesta con un ácido y a continuación se extrae un ácido formado de la fórmula general I.

20

25

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

406532

1958



ción 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.

5 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 si conocidos, en sus sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo en las sales de metal alcalino
10 o alcalino-térreo o en sales con bases orgánicas. En cantidad de bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo:

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

15 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)).

25 Los compuestos de partida de la fórmula gene-

406532

1954



5 ral II se obtienen a partir de 4-halógeno-bifenilos.
Así, por ejemplo, el 4-bromo-2'-fluor-bifenilo (punto
de fusión 43°C) puede ser preparado análogamente al mé-
todo descrito por G. Schiemann y Pillarski en Ber. dtsh.
Chem. Ges. 64, 1340 (1931) por bromación de 2-flúor-bi-
fenilo en tetracloruro de carbono en presencia de lima-
duras de hierro. Los compuestos 4-halogeno-bifenílicos
son transformados luego de acuerdo con métodos de por sí
conocidos en la bibliografía en los correspondientes com-
puestos de Li o de Mg-Hal de la fórmula general II.

10 Los siguientes ejemplos deben explicar el in-
vento con más detalle.

Ejemplo 1

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

15 Se calienta una suspensión de 4,9 g (0,2 áto-
mos-gramo) de virutas de magnesio y 22,7 g (0,085 moles)
de 4-bromo-4'-cloro-bifenilo en 200 ml de éter absoluto
hasta reflujo moderado. A esto se añade gota a gota en el
espacio de 6 horas una solución de 18,8 g (0,1 moles) de
20 bromuro de etileno recientemente destilado en 200 ml de
éter absoluto. Después de esto se pone en ebullición a
reflujo durante 2 horas más. Después de reposar durante
la noche se añade gota a gota la solución de Grignard,
cargada bajo nitrógeno, a una suspensión enfriada a -25
25 hasta -30°C de 10 g (0,1 moles) de anhídrido de ácido suc

406532



cínico, 5 ml de piridina anhidra y 25 ml de éter absoluto. Se deja volver la mezcla lentamente a la temperatura ambiente y se agita durante 6 horas más. Se descompone con ácido clorhídrico diluido y se extrae la porción orgánica con una solución de bicarbonato de potasio. A partir del extracto en bicarbonato se obtiene el ácido deseado con el punto de fusión 186-187°C (en cloruro de etileno). La sal de ciclohexilamina funde a 186-188°C. El punto de fusión mezclado del ácido libre con el compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 5 no muestra ninguna depresión.

Ejemplo 2.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-bromo-4'-flúor-bifenilo. Punto de fusión 99-100°C (en metanol).

Ejemplo 3.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-bromo-2'-flúor-bifenilo. Punto de fusión: 159-160°C (en isopropanol).

Ejemplo 4.

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

A la suspensión de 8,6 g (0,375 moles) de amida de litio en 200 ml de amoníaco líquido, manteniendo una

406532 9 s



temperatura de reacción de -40°C hasta -33°C y una vigorosa agitación, se añade gota a gota la solución de 51,2 g (0,238 moles de 4-acetil-2'-fluor-bifenilo (punto de fusión $83-84^{\circ}\text{C}$) en 100 ml de éter anhidro. Después de agitar durante 2 horas se evapora el amoníaco, y se añaden en su lugar 200 ml de éter anhidro y luego se añade gota a gota a la temperatura ambiente la solución de 16,5 g (0,119 moles) de ácido bromoacético en 50 ml de éter anhidro. Se pone en ebullición durante 15 horas bajo reflujo, se deja enfriar y se descompone por cuidadosa adición de 200 ml de agua. La fase en éter es separada y desechada. La fase acuoso-alcalina es acidificada con ácido clorhídrico al 5%, el producto separado es filtrado y es recristalizado en acetato de etilo con utilización de carbón activo. Punto de fusión: $161-162^{\circ}\text{C}$. Rendimiento (referido a ácido bromoacético): 18,7 g (58% de la teoría).

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

406532



presentada en 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.

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

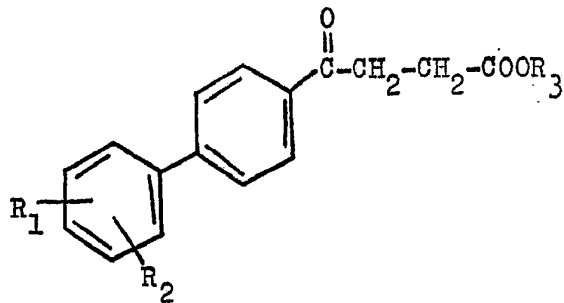
20

1.9.72

- 8 -

13

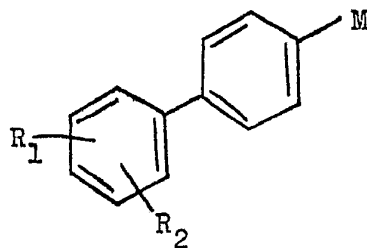
406532



(I)

5
 10
 15
 20
 25

en la que R_1 significa un átomo de flúor o de cloro o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono; R_2 significa un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro 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 átomo 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 hace reaccionar un compuesto organometálico de la fórmula general II



1.9.72

- 9 -

406532



5 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y M significa un átomo de litio o el grupo Mg Hal, en la que Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, en un disolvente con anhídrido de ácido succínico; y se trans-
5 forma 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.

10 2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 4-(4-BIFENILIL)-4-OXOBUTIRICOS Y SUS ESTERES.

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

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

15

Madrid, 19 SET. 1972
P.A. Alberto de Elzoburu
Por Fedate.

1.9.72 C.M.H.