

406534



49 SE

406534

P.- 51.570

Case 5/497 IX  
Div.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C//A61K

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.

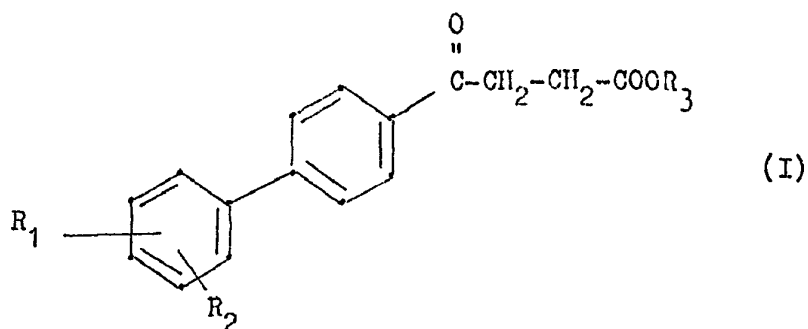
por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
4-(4-BIFENILIL)-4-OXOBUTIRICOS Y SUS ESTERES "  
(Clase Internacional C07c)

4.9.72



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

5



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 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 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.

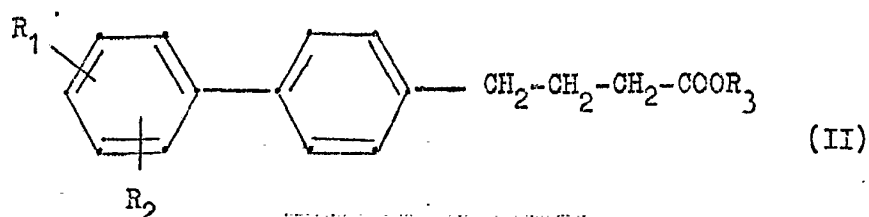
25



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

Oxidación de ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos, sus sales o ésteres de la fórmula general II

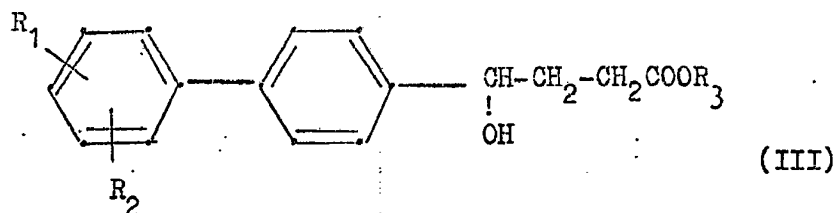
5



10

o de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butíricos, sus sales o ésteres de la fórmula general III

15



en la que  $R_1$  a  $R_3$  son como se han definido inicialmente, y, caso de que  $R_3$  sea un átomo de hidrógeno, sus lactonas.

20

Para la oxidación de ácidos butíricos de la fórmula general II entran en consideración especialmente óxido de cromo hexavalente/ácido acético glacial, óxido de cromo hexavalente/ácido sulfúrico, óxido de cromo hexavalente/piridina o bicromatos en presencia de ácidos. Para la oxidación de ácidos hidroxibutíricos de la fórmula ge-

25



neral III son apropiados los agentes oxidantes citados, y además también la oxidación, por ejemplo, con dióxido de manganeso, ferratos (VI), bromo, en presencia de álcalis, o con una cetona en presencia de un alcoholato, por ejemplo con acetona en presencia de isopropilato de aluminio.

5

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.

10

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.

15

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:

20

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

25

Tal como ya se ha indicado inicialmente, los

406534



compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen un efecto antiflogístico especialmente bueno.

5 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)).

10 Los ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos de la fórmula general II se preparan por ejemplo del siguiente modo:

Bifenilos adecuadamente sustituidos son hechos reaccionar con anhídrido de ácido maleico en presencia de 15 cloruro de aluminio anhidro (véase H.G. Oddy, J. Amer. Chem. Soc., 45, 2.156 (1923)) para formar los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónicos adecuadamente sustituidos y estos últimos son reducidos a continuación mediante hidrógeno activado catalíticamente en ácido acético glacial y 20 en presencia de un ácido fuerte tal como por ejemplo ácido fosfórico entre 0 y 50°C a una presión de hidrógeno de 1 hasta 5 atmósferas. En calidad de catalizadores son apropiados paladio sobre sulfato de bario o carbón animal.

25 Los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butíricos de la fórmula general III se obtienen por ejemplo a partir de

406534



5 ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónicos por reducción  
mediante hidrógeno activado catalíticamente en una mezcla  
de alcohol y agua en calidad de disolventes. Como cataliza-  
dores sirven níquel Raney, catalizadores de platino o de  
paladio. La reducción se efectúa a temperaturas entre 0°C  
y 80°C y a una presión de hidrógeno de 1 hasta 5 atmósfe-  
ras. Los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónicos pue-  
den ser preparados a partir de los ácidos 4-(4-bifenilil)-  
4-oxo-crotónicos arriba indicados por reducción con iso-  
propilato de aluminio e isopropanol a la temperatura de  
10 ebullición del disolvente, siendo separada continuamente  
por destilación desde la mezcla de reacción la acetona que  
resulta de este modo.

15 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento  
con más detalle.

Ejemplo 1

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

18,0 g (0,0656 moles) de ácido 4-(2'-cloro-4-bi-  
20 fenilil)-butírico (punto de fusión: 61,5-63°C ) son disuel-  
tos en 200 ml de ácido acético glacial y son mezclados bajo  
buena agitación con 8,75 g (0,0875 moles) de óxido de cromo  
hexavalente, después de lo cual se agita durante 3 horas a  
30°C. Después de añadir 11,0 g (0,11 moles) más de óxido de  
25 cromo hexavalente se mantiene durante 4 horas a 50°C, se añ

406534



den nuevamente 11,0 g (0,11 moles) de óxido de cromo hexavalente y se agita a 50°C durante 5 horas más. Después de esto, la mezcla de color negro pardo es vertida sobre 2 litros de agua helada, el producto blanco verdoso que precipita es separado por filtración, es lavado a neutralidad con agua, es secado y es cromatografiado sobre gel de sílice con utilización de acetato de etilo en calidad de agente eluyente. Los eluatos son concentrados por evaporación, el residuo remanente es recristalizado dos veces en acetato de etilo y una vez en etanol, después de lo cual el ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico obtenido funde a 174-175°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
125-127°C. Rendimiento: 15,5 g (82% de la teoría).

Ejemplo 2

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

A la suspensión de 8,229 g (0,03 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (punto de fusión: 120-122°C) en 100 ml de agua se añade gota a gota lejía de potasa 1 N hasta que toda la sustancia sólida ha pasado a disolución y se ha alcanzado un pH de 11,5 (aproximadamente 30,5 ml), se añaden 41,6 g (0,02 moles) de un preparado de ferrato (VI) de potasio al 95,4% y se agita hasta la desaparición de la coloración violeta roja

406534



de la mezcla. A continuación se extrae dos veces cada vez con 100 ml de éter. Los extractos en éter son desechados. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico al 10% hasta pH 3 y es extraída hasta agotamiento con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo son lavados varias veces con agua, son secados sobre sulfato de sodio y son concentrados por evaporación en vacío. El residuo, después de la recristalización en etanol y acetato de etilo, funde a 161-162°C. Rendimiento: 6,44 g (79% de la teoría).

Ejemplo 3

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

A una solución transparente de 3,0 g (0,0117 moles) de gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona (punto de fusión 74-75°C) en 100 ml de una lejía de potasa acuosa 0,4 N se añaden gota a gota a la temperatura ambiente, con lentitud, 1,9 g (0,012 moles) de bromo en 60 ml de agua. Se agita la mezcla durante 1½ horas más, se acidifica con ácido sulfúrico diluido, se separa por filtración el precipitado resultante y se le lava con agua. El producto bruto secado se recoge en xileno; la solución es puesta en ebullición a reflujo durante 2 horas y a continuación es llevada hasta sequedad en vacío. El residuo orgánico es recristalizado en bencina (p. de eb. 80-100°C); se disuelve

406534



el producto cristalizado en acetato de etilo, se mezcla con ciclohexilamina y después de la recrystalización en isopropanol se obtienen 1,95 g de sal de ciclohexilamonio de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, punto de fusión 145-147°C (rendimiento: 44,7 % de la teoría). El ácido libre funde a 160-161°C.

Ejemplo 4

a) Ester etílico con ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Se pone en ebullición una suspensión de 20,0 g de dióxido de manganeso [preparado de acuerdo con E. F. Pratt y otros, J. Org. Chemistry 29, 1540 (1964)] en 150 ml de benceno anhidro durante 2 horas a la temperatura de reflujo y se elimina el agua contenida por destilación azeótropa. A esta mezcla se añaden 8,7 g (0,0288 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-flúor-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (punto de fusión: 60-62°C), se calienta bajo agitación durante 4 horas a 60°C y se pone en ebullición durante 8 horas más en el separador de agua. Se filtra la solución, se lleva hasta sequedad, se recrystaliza el residuo en éter de petróleo y se obtienen 4,7 g (54 % de la teoría) de éster etílico de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 56-57°C).



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

Por saponificación alcalina del éster de modo análogo al Ejemplo 28b se obtiene ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 160-162°C).

5

Ejemplo 5

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

a) Este isopropílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

10

45,3 g (0,143 moles) de éster isopropílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (punto de fusión 60-62°C) son puestos en ebullición bajo reflujo durante 48 horas con 4,5 litros de benceno absoluto, 1,5 litros de acetona anhidra y 200 g (0,81 moles) de ter-butolato de aluminio recientemente destilado en alto vacío. A continuación se concentra en vacío de trompa de agua la mezcla de reacción, y luego se reparte entre éter y ácido clorhídrico diluido. La fase en éter es lavada con ácido clorhídrico al 2%, con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, es secada sobre sulfato de sodio y es concentrada por evaporación. El residuo solidifica en forma cristalina al enfriar y después de la recristalización en ciclohexano/éter de petróleo (4:1) funde a 65-66°C. Rendimiento: 29,1 g (64% de la teoría).

15

20

25

406534

19 SE



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

29,1 g (0,091 moles) del éster anterior son puestas en ebullición bajo reflujo durante 5 horas con 300 ml de isopropanol y 100 ml de lejía de sosa al 20%. Después del enfriamiento se diluye con 1 litro de agua y se extrae con éter hasta agotamiento. Los extractos en éter son desechados. La fase acuoso-alcalina es acidificada con ácido clorhídrico semiconcentrado, y el producto de reacción separado es recogido en éter. El extracto en éter es lavado con agua, es secado sobre sulfato de sodio y es concentrado por evaporación. Se recristaliza el residuo remanente en acetato de etilo con utilización de carbón activo. Punto de fusión 161-162°C. Rendimiento: 23,7 g (95% 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 presentada en la República Federal Alemana el 17 de Marzo de 1.971, con el número P 21 12 716.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



## N O T A

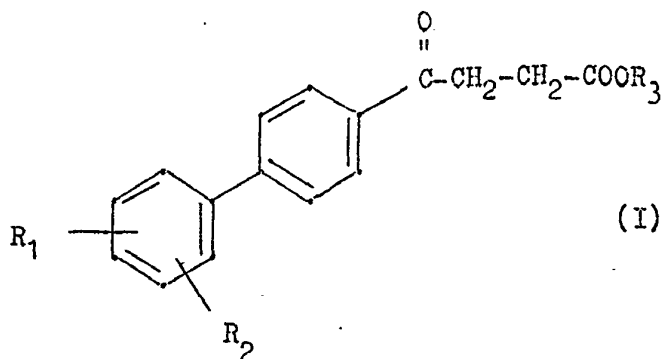
5

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:

10

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

15



20

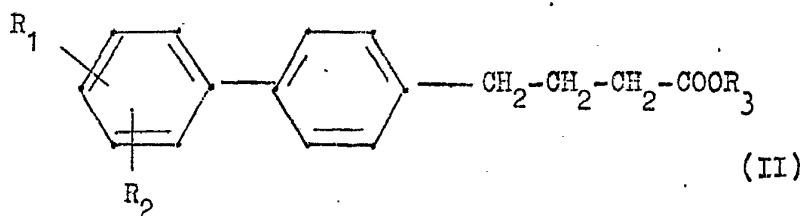
en la que  $R_1$  significa un átomo de halógeno, el grupo ciano, nitro o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, halógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, y, ca-

25 4.9.72

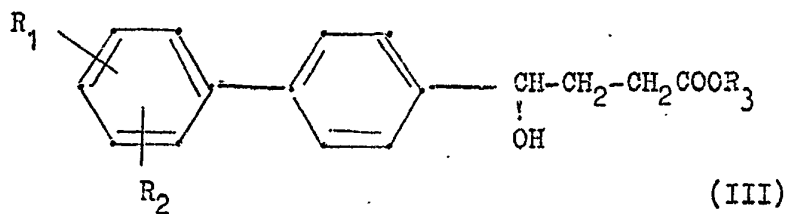
*Py*



so de que  $R_3$  represente un átomo de hidrógeno, de sus sa-  
 les fisiológicamente compatibles con bases o ácidos orgá-  
 nicos o inorgánicos, caracterizado porque se oxida en un  
 disolvente un derivado de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico  
 5 de la fórmula general II



o un derivado de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico  
 de la fórmula general III



20 o, caso de que  $R_3$  sea un átomo de hidrógeno, sus lactonas,  
 en las que  $R_1$  a  $R_3$  son como se han definido inicialmente,  
 o sus sales, caso de que  $R_3$  represente un átomo de hidró-  
 geno; y, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula  
 general I, en la que  $R_3$  representa un radical alcohilo, se  
 25 transforma éste en caso deseado por medio de hidrólisis en

*pe*



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.

5  
2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación de un compuesto de la fórmula general II se lleva a cabo con óxido de cromo hexavalente/ácido acético glacial, óxido de cromo hexavalente/ácido sulfúrico u óxido de cromo hexavalente/piridina a temperaturas entre 0 y 80°C.

10  
3º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación de un compuesto de la fórmula general III se lleva a cabo con óxido de cromo hexavalente/ácido acético glacial, óxido de cromo hexavalente/ácido sulfúrico, óxido de cromo hexavalente/piridina, ferrato (VI) potásico, dióxido de manganeso, bromo en presencia de álcalis o acetona y en presencia de isopropilato de aluminio a temperaturas entre 0 y 80°C.

20  
4º.- 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 para los fines que se han especificado.

Ry

406534

9 S



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

Madrid,

9 SET. 1972

P.A. Alberto de Elizaburu  
For Today

4.9.72  
MTR.