



406535

P.- 51.571
Case 5/497 X
Div.

406535

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

Int. Cl.ª: C07C//A61K

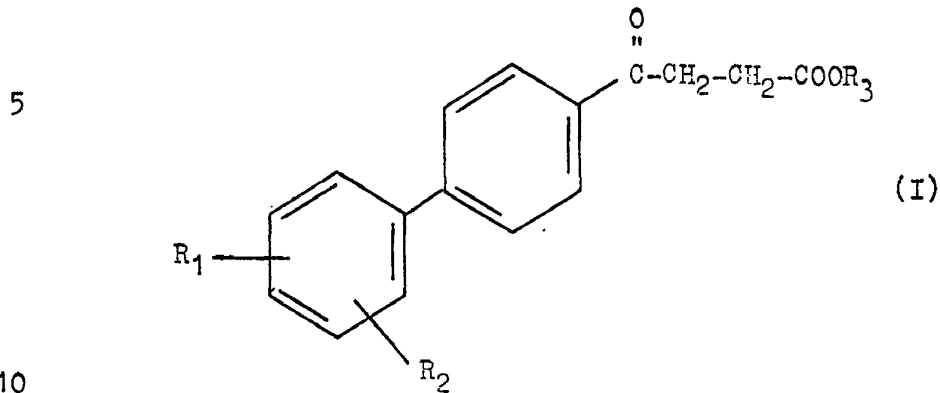
con domicilio en Biberach an der Riss, República Fe-
deral Alemana.

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

(Clase Internacional C07c)



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 compues
15 tos 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
20 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 ha-
lógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de car-
bono; y
25 el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o un gru-

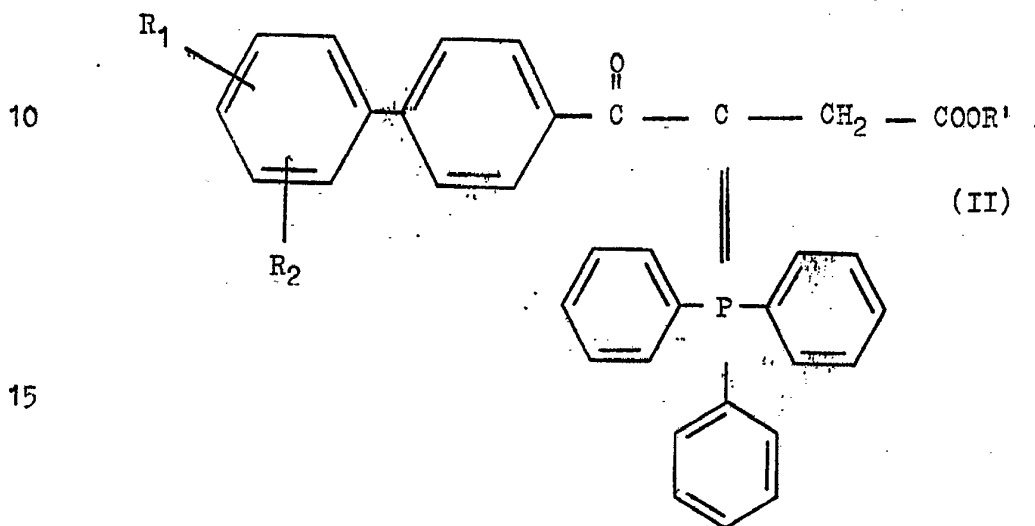
406535



po alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono.

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

5 Por hidrólisis alcalina de trifenilfosfin-acilalcoxicarbonilmetil-metilenos de la fórmula general II



20 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y R' significa un grupo alcoholo inferior.

La hidrólisis alcalina se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio en un disolvente, por ejemplo metanol, agua o metanol/agua, y a tempera-

25



turas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

Resultan en este caso las sales de los ácidos de la fórmula general I. Por adición de un ácido mineral se pueden precipitar con facilidad desde la solución de reacción los ácidos de la fórmula general I.

Las sales de ácidos de la fórmula general I así obtenidos pueden ser transformadas en caso deseado a continuación en los ácidos y 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.

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 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

406535



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 (Atzneimittelforschung 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 trifenilfosfin-acil-alcoxicarbonil-metil-metilenos de la fórmula general II son preparados por ejemplo a partir de trifenilfosfin-(4-bifenilil)-carbonil-metilenos adecuadamente sustituidos y éteres de ácido bromoacético, en solución bencénica.

15 Los necesarios trifenilfosfin-(4-bifenilil)-carbonil-metilenos se obtienen a su vez por ejemplo por reacción de 4-halofenoacetil-bifenilos apropiadamente sustituidos con trifenilfosfina y subsiguiente tratamiento de la sal de fosfonio que resulta en primer lugar, con álcalis (véase H. J. Bestman y otros, Liebigs Ann. Chem. 706, 68 (1967)).

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

25 Ejemplo de preparación de compuestos de

406535



partida:

Ejemplo A

Trifenilfosfin-(2'-fluor-4-bifenilil)-carbonilmetileno

5 41,0 g (0,14 moles) de (2'-fluor-4-bife-
nilil)-bromometilcetona de punto de fusión 75-77°C, di-
sueitos en benceno, son mezclados con 36,7 g (0,14 mo-
les) de trifenilfosfina, disueltos en benceno, con lo
que precipita la sal de fosfonio. Se filtra con succión,
10 se digiere con acetona y se filtra con succión nueva-
mente.

Rendimiento 66,2 g (85% de la teoría),
punto de fusión 130-131°C.

15 Esta sal de fosfonio es disuelta en 150
ml de metanol y es mezclada con una solución de 6,1 g
(0,119 moles) de hidróxido de potasio en 30 ml de meta-
nol. En este caso precipita la ilida deseada además de
bromuro de potasio. Después de secar, el precipitado
fue extraído por ebullición con 500 cm³ de benceno. Por
20 concentración de los filtrados bencénicos se obtuvieron
37,7 g = 67% de la teoría de ilida de punto de fusión
236-238°C.

Los siguientes ejemplos describen la pre-
paración de los productos finales.

25

1-9-72

406535 19 SET.



Ejemplo 1

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

A una solución hirviendo de 27,2 g (0,058 moles) de trifenilfosfin-(2'-fluor-4-bifenilil)-carbonil-
5 -metileno en 300 cm³ de benceno anhidro se añaden 3,8 g (0,029 moles) de éster etílico de ácido bromoacético y se pone en ebullición durante 25 horas a reflujo. Después de esto se filtra con succión del bromuro de (2'-
10 -fluor-4-bifenilil)-carbonilmetil-trifenil-fosfonio que ha precipitado (14 g, de punto de fusión 120-130°C), se concentra por evaporación el filtrado bencénico y se disuelve el residuo consistente en trifenilfosfin-(2'-
15 -fluor-4-bifenilil)-carbonil-etoxicarbonilmetil-metileno con 250 cm³ de metanol, para la hidrólisis se añaden 5 g de hidróxido de sodio en 10 cm³ de agua y se pone en ebullición durante la noche. A continuación se concentra por evaporación, se reparte el residuo entre ácido clorhídrico diluido y benceno y se extrae el ácido
20 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico por medio de KOH 1 N en metanol al 50%. Después de acidificación, el producto deseado es filtrado con succión y recristalizado en etanol.

7,2 g = 46% de la teoría de punto de fusión 158-161°C.

25

1-9-72

Ejemplo 2Acido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo precedente a partir de trifenilfosfin-3'-cloro-4-bifenilil)-carbonil-metileno.

Punto de fusión: 146-147°C (en etanol).

Ejemplo 3Acido 4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 183-185°C (en acetato de etilo).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 139-140°C (en acetato de etilo/metanol 19:1 con utilización de carbón activo):

Ejemplo 4Acido 4-(3'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 149-151°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 147-149°C (en acetato de etilo con adición de metanol).

Ejemplo 5Acido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

406535



Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 146-147°C (en etanol).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 156-157°C (en acetato de etilo con adición de metanol).

5

Ejemplo 6

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de trifenilfosfin-(4'-flúor-4-bifenilil)-carbonil-metileno.

10

Punto de fusión: 179-180°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.

15

20

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1.971, bajo el N° P 21 12 716.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

406535⁹



5

REIVINDICACIONES

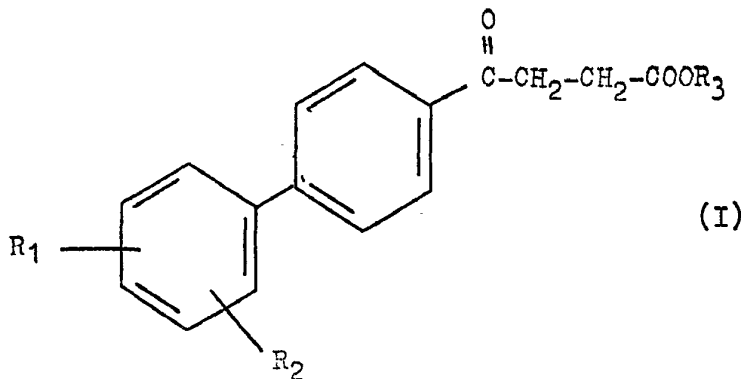
10

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

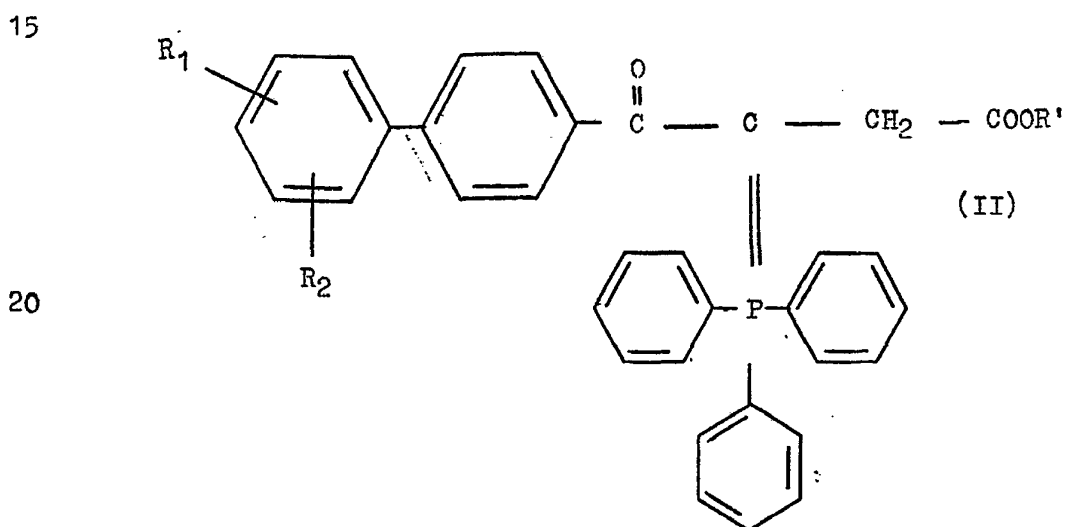
1-9-72

Rg

406535



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
 5 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 compa-
 tibles con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos; ca-
 10 racterizado porque se hidroliza en un disolvente y en
 presencia de una base, un trifenilfosfin-acilalcoxicar-
 bonilmetil-metileno de la fórmula general II



25

1-9-72

- 11 -

Rg

406535



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente; y R' significa un grupo alcohilo inferior; y se transforma una sal así obtenida de un compuesto de la fórmula general I en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno, en caso deseado por medio de hidrólisis en el ácido libre en caso deseado en otra sal con una base orgánica o inorgánica o en un éster de la fórmula general I.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrólisis se lleva a cabo en presencia de hidróxido de sodio y a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

10

3.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxobutíricos y sus ésteres.

15

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

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

20

Madrid,

9 SET. 1972

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder

25

FORM
1-9-72

Rz