

406536

9 S



P.- 51.572

Case 5/497 XI
Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

Int. Cl.: C07C//A61K

establecida 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)

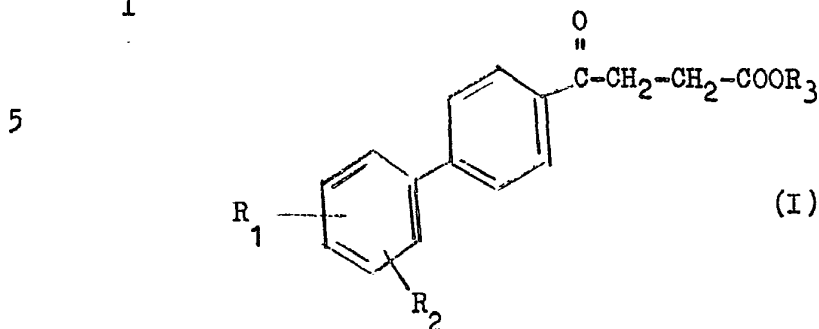
406536

9 S



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

I



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.

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 alcoholo con 1 a 3 átomos de

31.8.72

406536



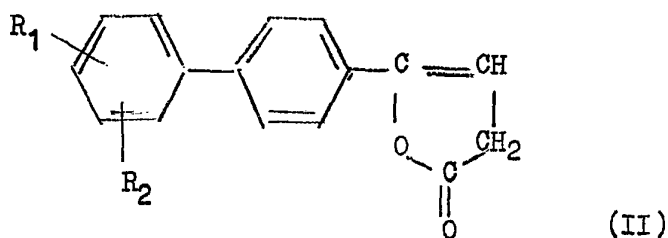
carbono; y

el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono.

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

Por hidrólisis alcalina de una 5-(4-bifenilil)-2[3H]-furanona de la fórmula general II

10



15

en la que los radicales R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados. La hidrólisis se lleva a cabo por medio de bases acuosas tales como por ejemplo lejía de sosa o lejía de potasa a temperaturas entre 50 y 120°C. Resultan en este caso las sales de los ácidos de la fórmula general I. Por adición de un ácido mineral se pueden poner en libertad desde la solución de reacción los ácidos de la fórmula general I.

25

Los ácidos de la fórmula general I así

31.8.72

406536

9 SET



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.

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

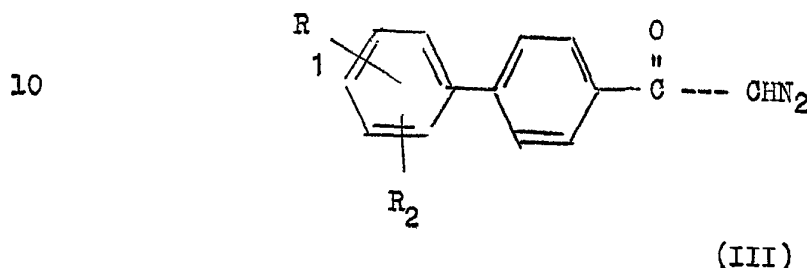
406536

9



medición de acuerdo con el método indicado por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, 89 - 97 (1958)).

Las 5-(4-bifenilil)-2-(3H)-furanonas de la fórmula general II se obtienen a partir de las diazocetonas adecuadamente sustituidas de la fórmula general III



15

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, por reacción con cetena (véase W. Ried y H. Mengler, Liebigs Ann. Chem. 678, 113 (1964)). La preparación de las diazocetonas de la fórmula general III se efectúan de modo análogo a modos de procedimiento usuales conocidos en la bibliografía, por ejemplo por reacción de ácidos 4-(4-bifenilil)-carboxílicos con cloruro de tionilo y subsiguiente reacción de los cloruros de ácido con diazometano.

25

Los siguientes ejemplos deben explicar

406536

9 SET



el invento con más detalle.

Ejemplo 1

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

3 g de 5-(2'-fluor-4-bifenilil)-2(3H)-furanona (punto de fusión 142-143°C) se mezclan con 50 ml de lejía de sosa al 10%, se calienta durante 15 minutos en baño María hirviendo, se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El precipitado separado se filtra con succión y se le re-
cristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 2 g del ácido arriba citado, de punto de fusión 160-161°C.

Ejemplo 2

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

5,23 g (0,02 moles) de 5-(2'-ciano-4-bifenilil)-2(3H)-furanona (punto de fusión 197-198°C después de la recristalización en acetato de etilo) son mezclados con 100 ml de lejía de potasa metanólica al 5%, resultando inmediatamente una solución de color rojo intenso. El metanol es inmediatamente separado por destilación en vacío, el residuo es disuelto en 100 ml de agua y es extraído cuidadosamente por agitación con éter. Los extractos en éter son desechados, la fase acuoso-alcalina es acidificada cuidadosamente con ácido clorhí-

406536

9 S



drico semiconcentrado. Se deja reposar durante 30 minutos, se filtran con succión los cristales separados y se recristaliza en acetato de etilo. Punto de fusión: 183-185°C.

5 Rendimiento: 3,05 g (55% de la teoría).

Ejemplo 3

Acido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo precedente a partir de 5-(3'-cloro-4-bifenilil)-2(3H)-furanona (punto de fusión 150-151°C después de la recristalización en tetraclorometano y cloruro de etileno/éter de petróleo). Rendimiento: 59% de la teoría.

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

Ejemplo 4

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

15 Preparado análogamente al Ejemplo 1.

20 Punto de fusión: 154°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 5

Acido 4-(2'-metil-5'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 151-152°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexil-

406536



amina: 124-125°C (disuelto y precipitado de nuevo en acetato de etilo).

Ejemplo 6

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

5 Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 177-178°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexil amina: 172-173°C.

Ejemplo 7

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 188°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexil amina: 188-190°C.

15 Ejemplo 8

Acido 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 205-206°C.

20 Punto de fusión de la sal de ciclohexil amina: 187°C.

Ejemplo 9

Acido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 136-137°C.

406536.98



Punto de fusión de la sal de ciclohexil-
amina: 140-142°C (en acetato de etilo-metanol
1:1).

Ejemplo 10

5 Acido 4-(2'-cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butí-
rico

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 161-162°C (en benceno-acetona
9:1). Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina
10 131-132°C (en acetona).

Ejemplo 11

Acido 4-(2'-fluoro-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-bu-
tírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

15 Punto de fusión: 153-155°C (en ácido acético gla-
cial).

Punto de fusión de la sal de ciclohexil-
amina: 152-154°C (en isopropanol).

Ejemplo 12

20 Acido 4-(3',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 161-162°C (en cloruro de etile-
no).

25 Punto de fusión de la sal de ciclohexil

99 99 72

406536

amina: 165-166°C (en isopropanol).

Ejemplo 13

Acido 4-(2',5'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

5 Punto de fusión: 186°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexil
amina 138-139°C.

Ejemplo 14

Acido 4-(3'-fluoro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

10 Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 149-151°C.

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

15 Los nuevos compuestos de la fórmula ge-
neral I se pueden incorporar para la administra-
ción farmacéutica, eventualmente en combinación
con otras sustancias activas, en las formas de pre-
parados farmacéuticos usuales. La dosis indivi-
20 dual 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 República Federal Alemana, con
25 fecha 17 de Marzo de 1971, bajo el N° P 21 12 716.2,

406536 9 SE



se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

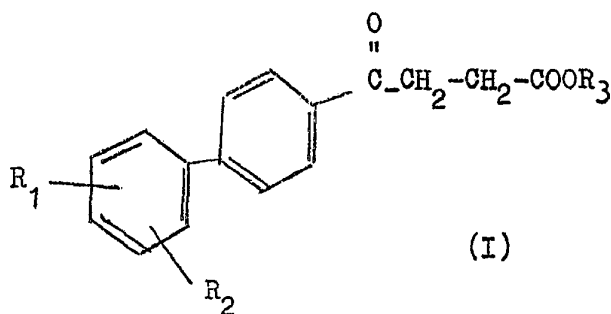
- REIVINDICACIONES -

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:

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

25
De



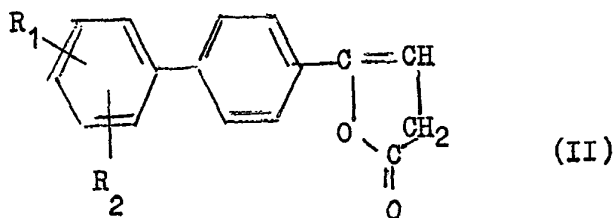
31.8.72



19 Sep 1972

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 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 hidroliza en un disolvente y en presencia de una base, un 5-(4-bifenilil)-2-[3H]furano de la fórmula general II

15



20

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente; y se transforma una sal así obtenida de un compuesto de la fórmula general I en caso deseado por medio de hidrólisis en el ácido libre y un

Re
 25

406536

9 SET



5 compuesto de la fórmula general I así obtenido, en la que R_3 significa un átomo de hidrógeno, en caso deseado en otra 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 hidrólisis se lleva a cabo en presencia de hidróxido de sodio o de potasio a temperaturas entre 50 y 100°C.

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 para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

9 SET. 1972

20

P.A.

Alberto de Ezpeleta
Por Poder

Re
25

31.8.72/RTA.-