



P.- 51.573

Case 5/497 XII

Div.

406537

4065

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 BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal Alemana.

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

(Clase Internacional C07c)

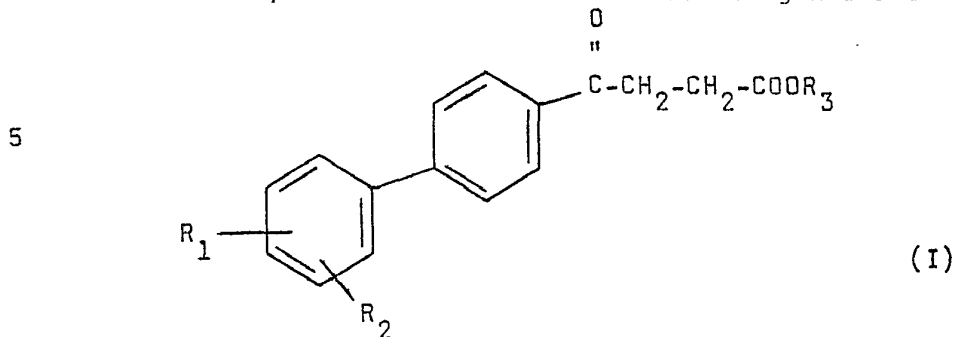
4.9.72

- I' -



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;

20 el radical  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de

25 carbono; y

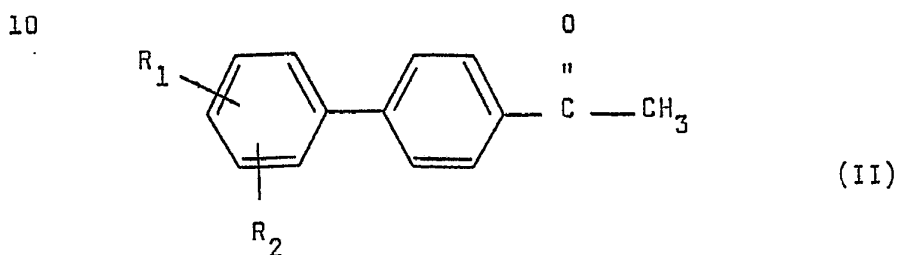
406537



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

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

Por reacción del litioenolato de un 4-acetil-bifenilo de la fórmula general II



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido inicialmente, con la sal de litio de un ácido halogenoacético.

La sal de litio del ácido halógeno acético es producida "in situ". Se hacen reaccionar por ejemplo 2 equivalentes de una cetona de la fórmula general II con más de 3 equivalentes de amida de litio, preferiblemente en amoníaco líquido y a continuación se hace reaccionar, después de eliminar el amoníaco, con un ácido halogenoacético.

20

25



co, por ejemplo con ácido bromoacético, convenientemente en un disolvente tal como éter. La reacción se desarrolla preferiblemente a temperaturas entre 10°C y 60°C.

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                    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:

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

25                    Tal como ya se ha indicado inicialmente, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen un efecto antiflogístico especialmente bueno.

406537 79



El ensayo en cuanto al efecto antiflo-  
gístico se efectuó de acuerdo con los métodos des-  
critos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4,  
607-614 (1954)) y por Winter y otros (Proc. Soc.  
5 exp. Biol. Med. 111, 544 - 547 (1962)), efectuán-  
dose la medición de acuerdo con el método indica-  
do por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and  
Appl. Immun. 12, 89 - 97 (1958)).

Los compuestos de partida de la fórmula  
10 general II son conocidos en la bibliografía o pue-  
den ser preparados de acuerdo con procedimientos co-  
nocidos en la bibliografía.

Los siguientes ejemplos deben explicar el  
invento con más detalle.

15 Ejemplo de preparación de compuestos de  
partida:

Ejemplo A

20 4-acetil-2'-cloro-bifenilo

Se añaden gota a gota, bajo agitación y  
enfriamiento a 0°C, 15,7 g (0,2 moles) de cloruro  
de acetilo a 37,4 g (0,2 moles) de 2-cloro-bifeni-  
25 lo y 79,9 g (0,6 moles) de cloruro de aluminio en

406537



400 ml de cloruro de etileno, luego se calienta a  
40°C, iniciándose la reacción y permaneciendo la  
temperatura en 40°C sin aportación adicional de  
calor. Una vez terminada la reacción se prosigue  
5 la agitación durante 3 horas más a la temperatura  
ambiente. Luego se incorpora la carga de reacción  
en hielo/ácido clorhídrico, la capa de disolvente  
se separa, se lava ésta con agua, se filtra sobre  
carbón animal y se separa el disolvente por des-  
10 tilación. El residuo oleoso remanente proporciona  
33,2 g (72% de la teoría) de 4-acetil-2'-cloro-bi-  
fenilo de p. de eb.  $0,1 \text{ mm}$  130-132°C (punto de fu-  
sión 47-50°C).

Los siguientes ejemplos describen la  
15 preparación de los productos finales.

#### Ejemplo 1

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

20

A la suspensión de 8,6 g (0,375 moles)  
de amida de litio en 200 ml de amoníaco líquido,  
manteniendo una temperatura de reacción de -40°C hasta -33°C  
y una vigorosa agitación, se añade gota a gota  
25 la solución de 51,2 g (0,238 moles) de 4-acetil-

406537



5 -2'-fluor-bifenilo (punto de fusión 83-84°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 dese-

10 chada. 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°C. Rendimiento (referido a ácido bromoacético):

15 18,7 g (58% de la teoría).

#### Ejemplo 2

#### Acido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

20

Preparado análogamente al Ejemplo 1 Punto de fusión: 168-170°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 131-132°C.

25

40653779



Ejemplo 3

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

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

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

10 Ejemplo 4

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

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

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

Ejemplo 5

20

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

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

25 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:

406537



mina: 187°C.

Ejemplo 6

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

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

10 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 140-142°C (en acetato de etilometanol 1:1).

Ejemplo 7

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 161-162°C (en benceno-acetona 9:1).

20 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 131-132°C (en acetona).

Ejemplo 8

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

406537



1981.09.72

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 153-155°C (en ácido acético glacial).

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

5

Ejemplo 9

Acido 4-(3',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

10

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 161-162°C (en cloruro de etileno).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 165-166°C (en isopropanol).

15

Ejemplo 10

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

20

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 186°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 138-139°C.

25

4.9.72

406537 9 SEP.



Ejemplo 11

Acido 4-(2'-4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-  
co

5

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión 152-153°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 158-159°C.

10

Ejemplo 12

Acido 4-(2'-metil-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-  
co

15

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

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

20

Ejemplo 13

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

25

406537



Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 151-152°C. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 124-125°C (disuelto y precipitado de nuevo en acetato de etilo).

5 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.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1971, bajo el Nº P 21 12 716.2 se accoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

#### REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta so-

4.9.72

406537 9 SEP 1972

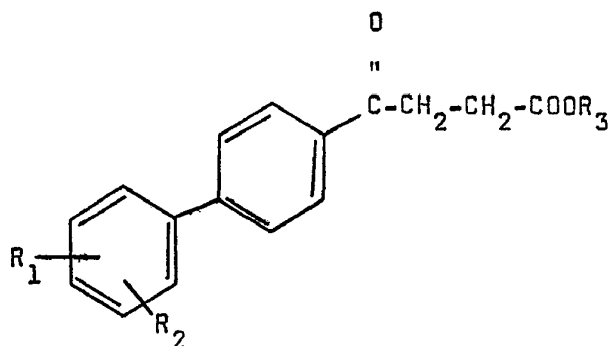


licitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

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

5

10



(I)

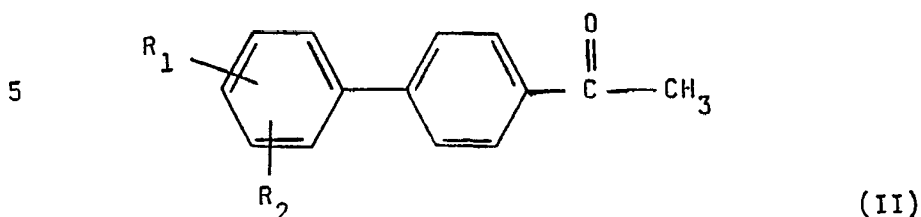
15

20

25

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, caso de que  $R_3$  represente un átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases o ácidos orgánicos e inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar en un disolvente el litio-enolato de un 4-acetil-bifenilo de la fórmula general II

4.9.72



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se han definido inicialmente, con la sal de litio de un ácido halógenoacético; 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.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un exceso de amida de litio y a temperaturas entre 10 y 60°C.

20 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

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

25

406537.9



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

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

Madrid,

9 SET. 1972

P.A.

Alberio de Elizaburu  
Por Poderes

*120*

4.9.72

EAS.-