

406538



406538

P.- 51.574

Case 5/497 XIII

Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	C07C//A61K

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.

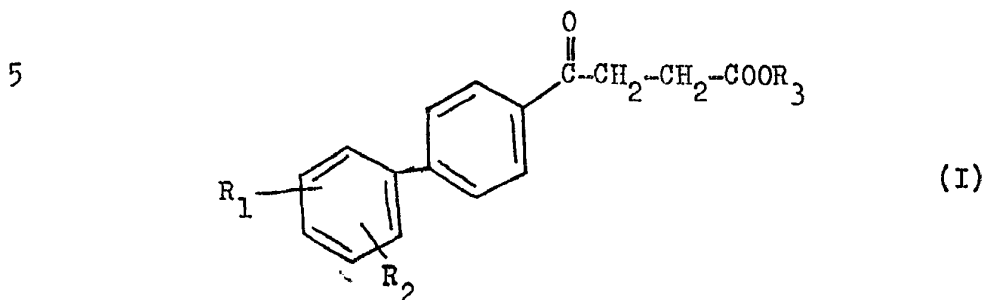
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
4-(4-BIFENILIL)-4-OXOBUTIRICOS Y SUS ESTERES"
(Clase Internacional C07c)

29.8.72

- 1 -



El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos 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 entiflogístico 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 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.

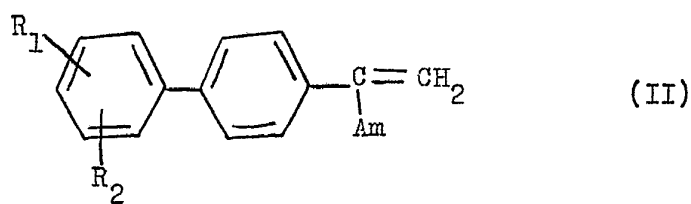
406538



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

Por alcoholación de una enamina de la fórmula general II

5



10

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y Am representa un grupo amino terciario tal como los grupos piperidino, pirrolidino, dimetilamino, morfolino o hexametenimino, con un éster alcohílico de ácido halogenoacético, por ejemplo con los ésteres etílico o metílico de ácido cloroacético o bromoacético.

15

La reacción se efectúa en un disolvente inerte tal como dioxano, tetrahydrofurano, dimetilformamida anhidra o triamida de ácido hexametilfosfórico a temperaturas entre 20 y 150°C, preferiblemente bajo un atmósfera de nitrógeno puro anhidro. El producto intermedio obtenido es transformado a continuación, eventualmente sin previo aislamiento, por hidrólisis, preferiblemente en presencia de un ácido, en el ácido libre de la fórmula general I.

20

Los ácidos de la fórmula general I así obtenidos

25

406538



5 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 compa-
tibles, por ejemplo en las sales de metal alcalino o al-
calino-térreo o en sales con bases orgánicas. En calidad de bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo:

Ciclohexilamina, isobutilamina, morfolina, eta-
nolamina, 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.

20 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)).

406538

19



5 Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados a partir de los 4-acetil-bifenilos, que de por sí son conocidos en la bibliografía, por reacción con una amina, por ejemplo con piperidina, (véase M. E. Herr y F. W. Heyl, J. Amer. Chem. Soc., 74, 3.627 (1.952) y los mismos 75, 1918 (1953)).

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

10 Ejemplo de preparación de compuestos de partida:

Ejemplo A

4-acetil-2'-cloro-bifenilo

15 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-bifenilo y 79,9 g (0,6 moles) de cloruro de aluminio en 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 la agi
20 tación durante 3 horas más a la temperatura ambiente. Luego se incorpora la carga de reacción en hielo/ácido clorhídrico, la capa en disolvente se separa, se lava ésta con agua, se filtra sobre carbón animal y se separa el disolvente por destilación. El residuo oleoso remanente propor
25 ciona 33,2 g (72% de la teoría) de 4-acetil-2'-cloro-bife



nilo de p. de eb. $0,1$ mm $130-132^{\circ}\text{C}$ (punto de fusión $47-50^{\circ}\text{C}$).

Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos finales.

5

Ejemplo 1

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

En un aparato barrido con nitrógeno purísimo anhidro, a la solución de $52,5$ g ($0,2$ moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-piperidino-etileno (preparado de acuerdo con el método de M. E. Herr y F. W. Heyl, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3627 (1952); 75, 1918 (1953) a partir de 4-acetil-2'-flúor-bifenilo y piperidina) en 200 ml de di-
10 metilformamida anhidra, bajo agitación y manteniendo una temperatura interior de 30 hasta 40°C , se añaden gota a gota $37,6$ g ($0,225$ moles) de éster etílico bromoacético y se mantiene a continuación durante 4 horas más a 40°C .
15 La dimetilformamida es separada por destilación en vacío, el aceite de color rojo amarillo remanente es mezclado con 150 ml de ácido clorhídrico al 5% y 150 ml de etanol y es puesto en ebullición bajo reflujo durante 2 horas.
20 Después de añadir la solución de 25 g de hidróxido de sodio en 250 ml de etanol se pone en ebullición bajo reflujo durante una hora más. El etanol es separado por destilación, el residuo es recogido en 200 ml de agua y es extraído con éter. Los extractos en éter son desechados.
25

406538



La capa acuosa-alcalina es acidificada con ácido clorhídrico semiconcentrado y el producto que percipita es recogido en éter. Se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se cromatografía el residuo en total sobre 2 kg de gel de sílice con utilización de acetato de etilo como eluyente. El tratamiento de los eluatos proporciona ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico puro de punto de fusión 161-162°C (en acetato de etilo). Rendimiento: 22,3 g (41% de la teoría).

10

Ejemplo 2

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 131-132°C.

Ejemplo 3

15

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 177-178°C. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 172-173°C.

Ejemplo 4

20

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 ciclohexilamina: 188-190°C.

Ejemplo 5

25

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

406538



Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 205-206°C. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 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. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 140-142°C (en acetato de etilometanol 1:1).

Ejemplo 7

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

Ejemplo 8

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

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).

20 Ejemplo 9

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

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).

25

406538



Ejemplo 10

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 186°C. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 138-139°C.

5

Ejemplo 11

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

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 147-148°C (en isopropanol).

15

Ejemplo 13

Acido 4-(2'-nitro-4'-metil-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 143-144°C (en isopropanol).

20

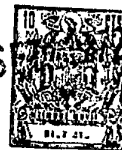
Ejemplo 14

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 154°C (en acetato de etilo).

25

406538⁹ S



Ejemplo 15.

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

5 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).

10 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.

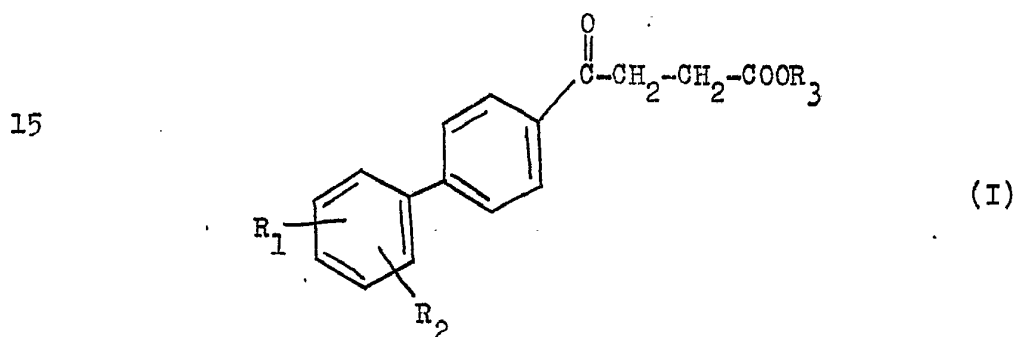
15 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1971, bajo el Nº. P 21 12 716.2, se scope a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

406538

REIVINDICACIONES

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 si-
guientes:

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



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 sig-
nifica un átomo de hidrógeno, halógeno o un radical al-
25 cohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y R_3 significa un

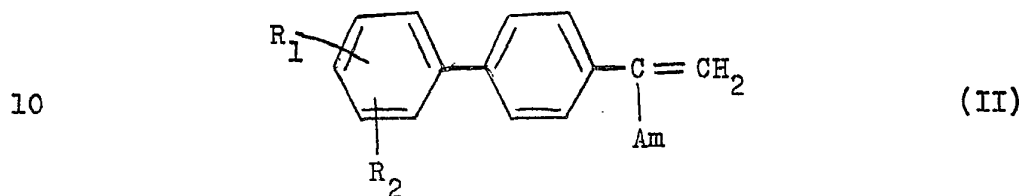
29.8.72

- 11 -

406538



átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos
de carbono, y, caso de que R_3 represente un átomo de hi-
drógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con
bases o ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado por
5 que se somete a alcoholación en un disolvente, una enami-
na de la fórmula general II



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente
15 y Am representa un grupo amino terciario, con un éster
alcohílico de ácido halógenoacético, y se hidroliza el
producto intermedio obtenido; y se transforma un compues-
to de la fórmula general I así obtenido, en la que R_3
significa un átomo de hidrógeno, en caso deseado en una
20 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 alcoholación se lleva a cabo a
temperaturas entre 20 y 150°C bajo nitrógeno puro.

25 3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUE-

120

406538 9 s



VOS 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 trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid,

9 SET. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

29.8.72

C.M.H.

- 13 -

R3