

406539

P.- 51.575

Case 5/497 XIV
Div.



Memoria descriptiva

Int. Cl.: C07C//A61K

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)

29.8.72.

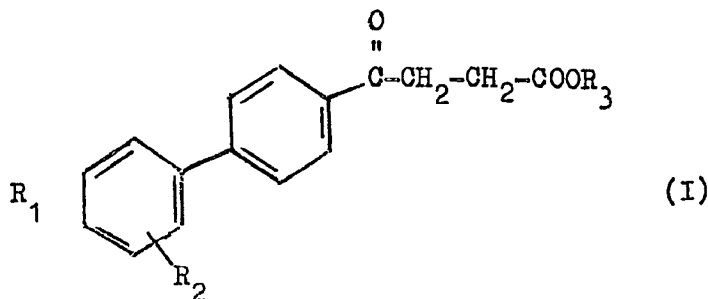
- 1 -

46539



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.

20

25

Los nuevos compuestos se pueden preparar de acuerdo

29.8.72.

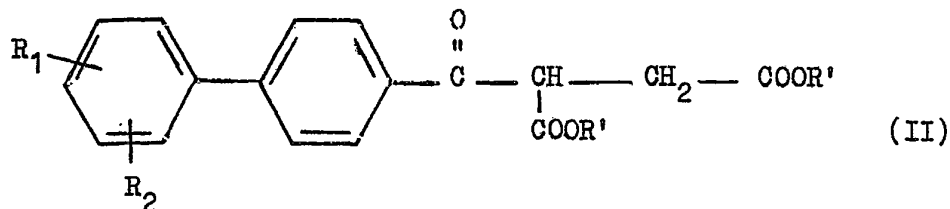
406539



do con el siguiente modo de procedimiento:

- Por saponificación y descarboxilación de un éster de ácido acil-succínico de la fórmula general II

5



10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y R' significa un radical alcoholo inferior, tal como el radical metilo, etilo, propilo o butilo.

La saponificación y descarboxilación se llevan a cabo preferiblemente en un medio alcalino o ácido débil, en general con utilización de disolventes, por ejemplo de alcoholes tales como etanol, ácido acético o de agua, o mezclas de los mismos. Si la reacción se lleva a cabo en solución ácida, se utilizan preferiblemente mezclas de ácido acético glacial, agua y ácido sulfúrico. A partir de la mezcla de reacción, que es diluida con agua, se puede aislar luego el correspondiente ácido de la fórmula general I.

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 fuer



te, 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:

10 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, 507-614 (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)).

Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen por ejemplor por alcoholación de ésteres de ácido (4-bifenilil)-carbonil-acéticos apropiadamente

406539

19 SET 1972



sustituidos con ésteres de ácido halogenoacético en presencia de un alcoholato de metal alcalino.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

5

Ejemplo 1

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

En un matraz de tres bocas de 2 litros con agitador, refrigerador intenso, con tubo de secado de cloruro de calcio y embudo de goteo se cubren 24,32 g de magnesio (1,0 átomos-gramo) con 50 ml de etanol absoluto y se agregan 5 ml de tetraclorometano anhidro, que inicia la formación de etilato de magnesio. Luego se añade gota a gota una mezcla de 130,14 g (1,0 moles) de éster etílico de ácido acetoacético, 100 ml de alcohol absoluto y 400 ml de éter anhidro bajo vigorosa agitación, de tal modo que la mezcla hierve vigorosamente. Después de algunas horas se ha disgregado prácticamente todo el magnesio y ha resultado el magnesio-enolato incoloro del éster de ácido acetoacético. Bajo buen enfriamiento con agua helada se añaden gota a gota entonces 234,7 g (1,0 moles) de cloruro de 4-(2-fluorofenil)-benzoilo recientemente destilado, disueltos en 100 ml de éter anhidro, se mantiene la mezcla durante 1 hora más a 0°C y luego se deja reposar durante 12 horas a la temperatura am-



biente. A continuación, bajo enfriamiento con hielo, se aña
de una mezcla de 400 ml de hielo y 25 ml de ácido sulfúri-
co concentrado, se separa la capa en éter y se extrae la
fase acuosa todavía dos veces más con éter. Se lavan con
5 agua los extractos en éter reunidos hasta casi neutralidad,
se seca con sulfato de sodio y se evapora el disolvente.
El éster de ácido alfa-(2'-fluor-4--bifenililcarbonil)-ace-
toacético bruto remanente (266 g = 0,81 moles) es dejado
reposar durante la noche con 47,7 g (0,85 moles) de hidróxi-
10 do de potasio en 425 ml de etanol. Luego se vierte sobre
2,5 litros de hielo y 23 ml de ácido sulfúrico concentrado
y se extrae cuatro veces cada vez con 200 ml de éter. Los
extractos reunidos son lavados con agua hasta casi neutra-
lidad. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el di-
15 solvente en vacío. El éster etílico de ácido 2-(2'-fluor-4-
bifenililcarbonil)-acético bruto obtenido (174 g = 0,61 mo-
les) es disuelto en 200 ml de etanol anhidro y es añadido
gota a gota a la solución todavía caliente de alcoholato
recientemente preparada a partir de 14,0 g (0,61 átomos-
20 gramo) de sodio y 300 ml de etanol absoluto, después de
lo cual se añaden 107 g (0,64 moles) de éster etílico de
ácido bromoacético de tal modo que la mezcla hierva mode-
radamente. Luego se calienta bajo agitación, hasta que la
mezcla muestre prácticamente reacción neutra. La cantidad
25 principal del etanol es separada por destilación bajo mode-

406539



rado vacío y bajo agitación, el residuo remanente es tratado con una cantidad de agua helada tal que la sal separada esté precisamente acabada de disolver, después de lo cual se separa la fase orgánica y se extrae con éter tres veces más la fase acuosa. Las fases orgánicas reunidas son secadas sobre sulfato de sodio, el disolvente es separado por destilación y el residuo remanente, éster dietílico de ácido alfa-(2'-fluor-4-bifenilil-carbonil)-succínico bruto (160 g = 0,43 moles) es puesto en ebullición bajo reflujo en una mezcla de 300 ml de ácido acético glacial, 200 ml de agua y 37,5 ml de ácido sulfúrico concentrado hasta la terminación del desprendimiento de dióxido de carbono. Se deja enfriar, se diluye con 1 litro de agua y se extrae hasta agotamiento con éter. Los extractos en éter son concentrados por evaporación, el residuo es disuelto en 200 ml de etanol y después de añadir la solución de 40 g de hidróxido de sodio en 200 ml de agua es puesto en ebullición bajo reflujo durante 1 hora. Se separa por destilación el etanol, se diluye con 200 ml 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, después de lo cual se recoge en éter el producto separado. Se lava con agua el extracto en éter, se seca sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente. El residuo, que solidifica par-



cialmente en forma cristalina, se cromatografía sobre 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, que después de tres recristalizaciones en acetato de etilo con utilización de carbón activo funde a 161-162°C.

Ejemplo 2

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

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

25

406539



Ejemplo 5

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 205-206°C.

5 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 187°C.

Ejemplo 6

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

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

15 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

20 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).

25

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).

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

Ejemplo 10

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

10

Punto de fusión: 186°C.

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

Ejemplo 11

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

15

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 152-153°C.

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

Ejemplo 12

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

20

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 147-148°C

(en isopropanol).

406539



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).

5

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).

10

Ejemplo 15

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 151-152°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 124-125°C

15 (disuelto y precipitado de nuevo en acetato de etilo).

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.

20

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1971, bajo el N° P 21 12 716.2, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-

25

30.8.72.



dustrial.

REIVINDICACIONES

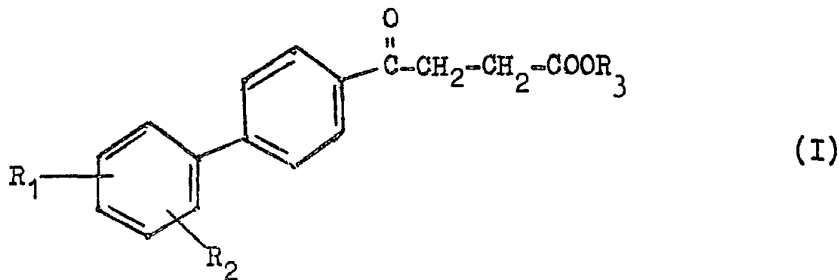
5

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 siguientes:

10

1.- 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 hidróge-

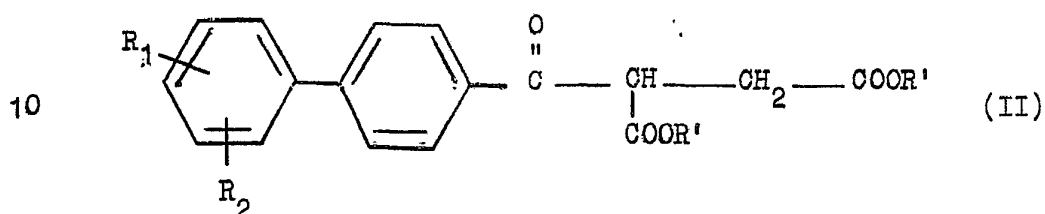
30.8.71.

AA

406539



no o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, y, ca-
 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 saponifica y
 5 descarboxila, en un disolvente y en presencia de una base
 o de un ácido, un éster de ácido acil-succínico de la fór-
 mula general II



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y
 15 R' representa un radical alcoholo inferior; un compuesto
 de la fórmula general I, así obtenido, en la que R_3 sig-
 nifica 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.

20 2.- Procedimiento para la preparación de nue-
 vos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxobutíricos y sus ésteres.

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

30.8.72.

- 13 -

406539

9 SET



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

Madrid, 9 SET. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes

MJP/.-
30.8.72.