

413058

27



P.- 53.678

Case 5/506 II
Verf. 3

MEMORIA DESCRIPTIVA

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, Republica Federal
Alemana.

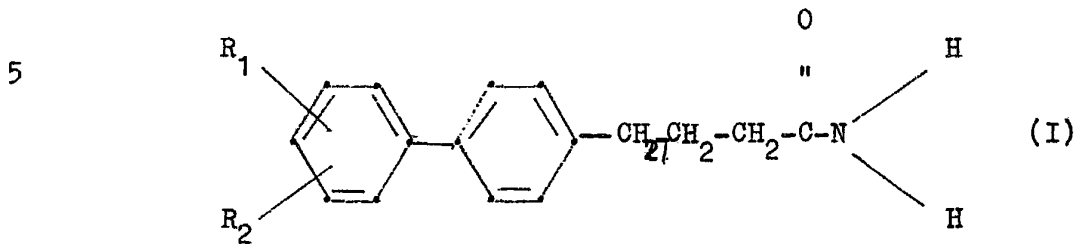
por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS
DE ACIDO 4-(4-BIFENILIL)-BUTIRICO "
(Clase Internacional C07c, C07d)

20.3.73

- 1 -



El invento concierne a nuevas amidas de ácido
4-(4-bifenilil)-butírico de la fórmula general I

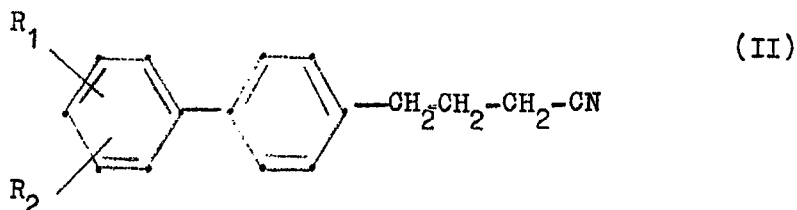


10 a sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso
de que un compuesto de la fórmula general I contenga
un radical básico y a procedimientos para su preparación.
Los nuevos compuestos de la fórmula general I anterior
poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmen-
te un efecto antiflogístico.

15 En la fórmula general I anterior
el radical R_1 significa un átomo de halógeno
el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de haló-
geno.

20 Los nuevos compuestos pueden ser preparados de
acuerdo con el siguiente procedimiento.

Saponificación parcial de un nitrilo de la fór-
mula general II



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente.

La saponificación parcial se efectúa preferiblemente por hidrólisis y convenientemente en un disolvente tal como agua, agua/metanol o agua/dioxano a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. De modo especialmente ventajoso esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de ácido polifosfórico o preferiblemente a 100° C.

15 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos, caso de que contengan un radical básico, pueden ser transformados en caso deseado de acuerdo con métodos usuales en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con un ácido orgánico o inorgánico. En calidad de ácidos entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido aspírico, ácido fumárico o ácido maleico.

25 Un compuesto de la fórmula general III se obtiene, por ejemplo, haciendo reaccionar un 4-bifenilaldehído ade-



cuadramente sustituido con ácido malónico en piridina con adición de algo de piperidina para formar el correspondiente ácido 3-(4-bifenilil)-acrílico, e hidrogenando a éste catalíticamente en metanol con adición de níquel Raney a la temperatura ambiente para formar el correspondiente ácido 4-bifenilil-3-propiónico. Este último es reducido mediante hidruro de litio y aluminio en tetrahydrofurano para formar el correspondiente 3-(4-bifenilil)-1-propanol, que se transforma con tribromuro de fósforo en el correspondiente 3-(4-bifenilil)-1-bromo-propano, que es hecho reaccionar con un cianuro de metal alcalino para formar el deseado 4-(4-bifenilil)-butironitrilo.

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

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento de forma más detallada.

Ejemplo 1

Amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

Se incorporan con agitación en ácido polifosfórico calentado a 100° C (preparado a partir de 25 g. de ácido orto-fosfórico y 32 g. de pentóxido de fósforo), 5,97 g. (0,025 moles) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo.



Ejemplo 2

Amida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

5 Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-butironitrilo.

Punto de fusión: 82 - 84º C.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg., preferiblemente de 80 a 300 mg., la dosis diaria es de 100 a 1.000 mg. preferiblemente de 150 a 600 mg.

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 20 de Agosto de 1.971, con el número P 21 41 927.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

N O T A

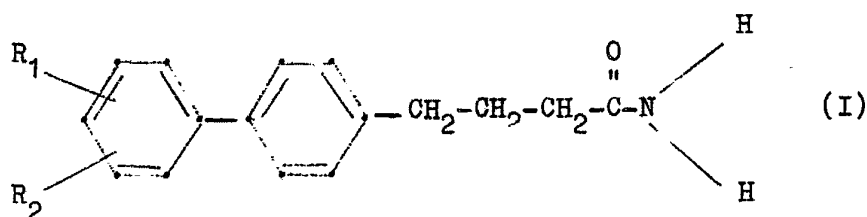
25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que

20.3.73

se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico de la fórmula general I

5

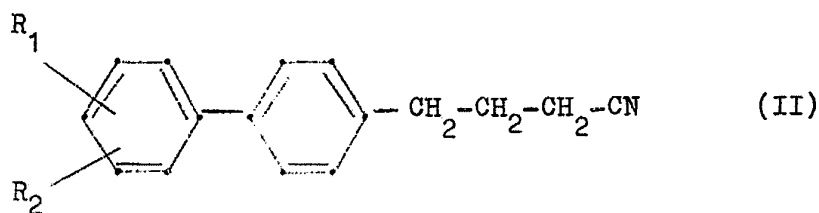


10

en la que R_1 significa un átomo de halógeno, R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que un compuesto de la fórmula general I contenga un radical básico, caracterizado porque se saponifica por hidrólisis parcial en un disolvente un nitrilo de la fórmula general II

15

20



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente; y caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I que contenga un radical básico, se transforma éste en caso

25

20.3.73

27 MAR 1973



deseado en una sal fisiológicamente compatible con un ácido orgánico o inorgánico.

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la saponificación parcial se lleva a cabo en presencia de ácido polifosfórico y preferiblemente a 100º C.

3º.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico.

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

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

Madrid, 27 MAR. 1973

P.A.

20.3.73
MTR.