

415919

24 OCT 1974



P.- 54.644

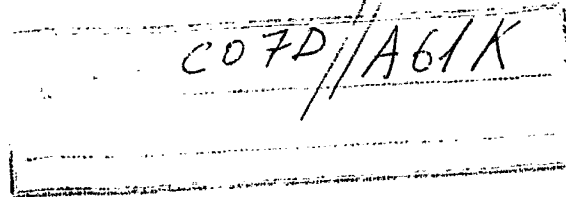
"Hydroxydiphenyl

Compounds" Case 519

Rehecha I

415919

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

A nombre de THE BOOTS COMPANY LIMITED

entidad británica

establecida en 1 Thane Road West, Nottingham, NG2 3AA, Inglaterra.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
PROPIONICOS SUSTITUIDOS Y DERIVADOS DE LOS MISMOS"

(Clase Internacional C07d, A61k)

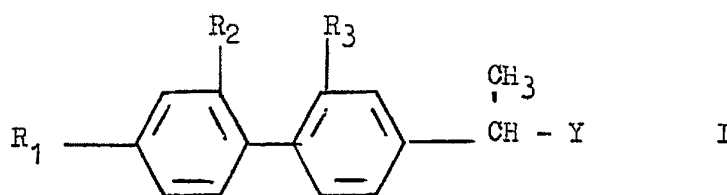
415919

24 OCT 1974

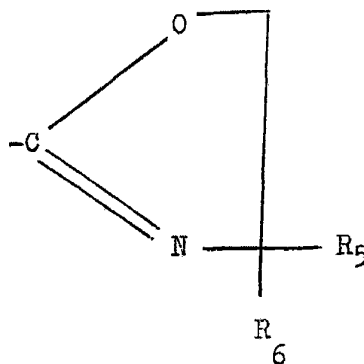


Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ácidos propiónicos sustituidos y derivados de ellos.

Los nuevos compuestos son de la fórmula general I



donde R_1 , R_2 y R_3 son seleccionados individualmente de hidrógeno, halógeno e hidroxilo, con tal de que por lo menos uno de R_1 , R_2 y R_3 sea hidroxilo, e Y es COOH , CONH_2 o

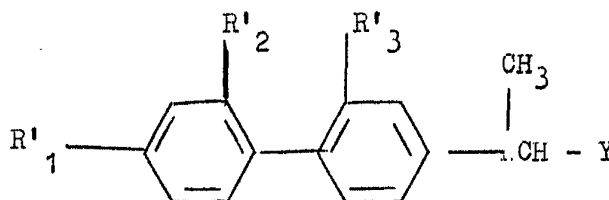


donde R_5 y R_6 son los mismos o diferentes alcoholes o hidroxialcoholes, junto con ésteres farmacéuticamente



aceptables (es decir, compuestos donde Y es COOR_4 en los cuales R_4 es un radical de esterificación) y sales farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos donde Y es COOH . Las sales se pueden formar con bases inorgánicas u orgánicas. El término "halógeno" designa cloro, bromo o flúor.

Estos compuestos se preparan a partir de un compuesto de fórmula general II separando cualquier grupo de protección fenólico X



15

II

donde Y se define como anteriormente y donde R'_1 , R'_2 y R'_3 son seleccionados individualmente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo y OX, con tal de que por lo menos uno de R'_1 , R'_2 y R'_3 sea OX. Se apreciará que dos o tres de R'_1 , y R'_2 y R'_3 puedan ser OX.

Los grupos de protección fenólico X son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, alcoholes inferiores (preferiblemente metilo), bencilo y tetrahidropiraniolo. Así, por ejemplo, un grupo alcoxi

415919

24 OCT 1974



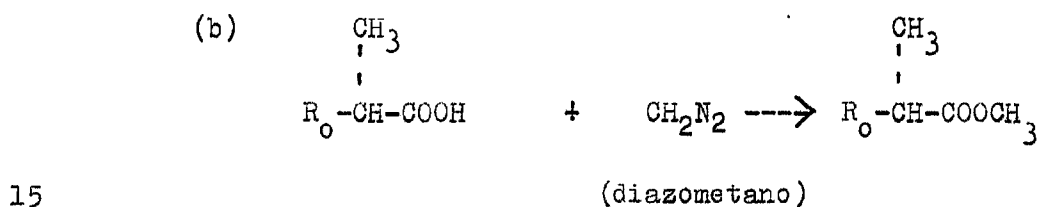
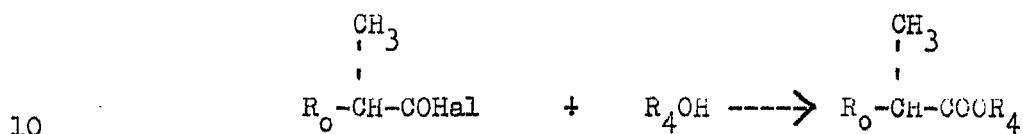
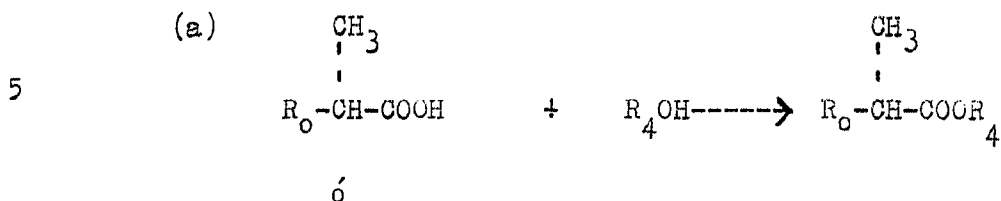
inferior (preferiblemente metoxi) o benciloxi puede ser convertido en hidroxilo por desalcoholación (preferiblemente desmetilación) o desbencilación, la cual se puede llevar a efecto, por ejemplo, por calentamiento con BrH en un disolvente apropiado tal como ácido acético acuoso. Como otro ejemplo, el benciloxi puede convertirse en hidroxilo por hidrogenolisis. Dicha hidrogenolisis se puede llevar a cabo de una manera convencional, por ejemplo paladio sobre carbón vegetal u óxido de platino. Como ejemplo adicional, un grupo tetrahidropiraniloxi se puede convertir en hidroxilo de una manera convencional, por ejemplo por reacción con un ácido apropiado, por ejemplo un ácido mineral, en un disolvente acuoso apropiado.

Los compuestos intermedios de fórmula general II se pueden preparar por métodos análogos a los descritos en la Memoria descriptiva de la Patente Británica No. 1.091.403 y en las Memorias Descriptivas de las Patentes Belgas Nos. 764.257 y 764.258.

Como etapa subsiguiente del invento el ácido libre así obtenido puede esterificarse para dar un éster, puede amidarse para dar una amida, puede reducirse para dar un alcohol, puede hacerse reaccionar con un aminoalcohol para dar una oxazolina, o puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable.



La esterificación del ácido puede efectuarse por medios convencionales, por ejemplo:



El grupo de esterificación R_4 puede ser un radical hidrocarbonado que contenga hasta 10 carbonos, por ejemplo bencilo o alcoholo inferior, pero se puede usar cualquier grupo de esterificación apropiado. R_4 es preferiblemente un alcoholo inferior. El término "inferior" designa un radical que contiene de 1-7 átomos de carbono, preferiblemente de 1-4 átomos de carbono.

25 La amida puede obtenerse convirtiendo el ácido en un haluro de ácido por ejemplo por reacción con cloruro de tionilo seguida por reacción con amoníaco.

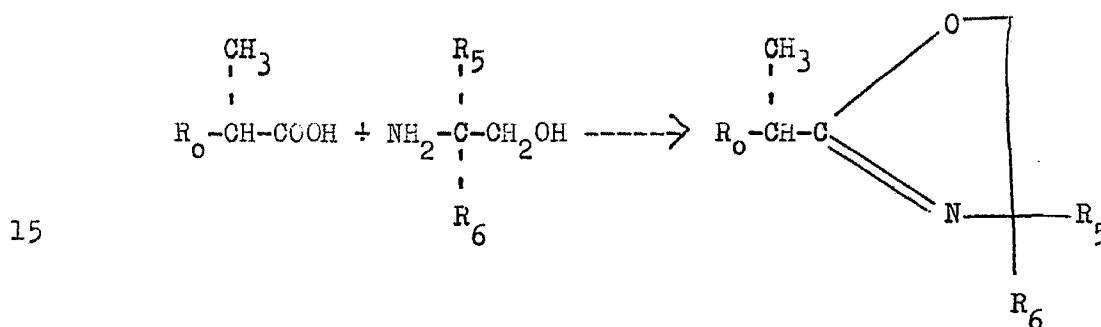
415919

24 Oct. 1957



El alcohol puede obtenerse por reducción del ácido o por conversión del ácido en el éster el cual luego se reduce. El uso de hidruro de litio y aluminio en un disolvente apropiado por ejemplo éter, seguido de acidificación, es un ejemplo. Alternativamente, se puede usar la hidrogenación en presencia de un catalizador de óxido de cobre/cromo. Los ésteres se pueden reducir con sodio en un alcohol inferior.

Los oxazolinos pueden obtenerse por medios convencionales, por ejemplo:



Las sales pueden obtenerse por reacción del ácido con una base orgánica o inorgánica.

Los compuestos de fórmula general I poseen actividad anti-inflamatoria y son útiles para el tratamiento de estados inflamatorios. También poseen propiedades analgésicas y antipiréticas y son útiles para el tratamiento de estados de dolor y estados piréticos. Su actividad ha sido determinada en animales experimen-



tales usando ensayos farmacológicos que se sabe que son capaces de caracterizar compuestos que poseen las propiedades terapéuticas de la aspirina, es decir la actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética.

5 La actividad terapéutica de los compuestos es fijada de diversas maneras. Por ejemplo, la actividad anti-inflamatoria se determina en el ensayo descrito por Adams y Cobb, Natura 1958, 181, 733. La actividad de los compuestos de ensayo se compara con la
10 de la aspirina contra el eritema inducido por luz ultravioleta en la piel depilada de conejillos de Indias.

 Otra forma de determinar la actividad anti-inflamatoria es por el ensayo auxiliar de artritis
15 en la rata mediante el cual se produce una artritis inyectando intradérmicamente en la cola 0,1 ml de una suspensión de bacilos de tuberculosis humanos muertos (6 mg/ml) en parafina líquida BP (Farmacopea Británica). Se desarrolla una poliartritis en las siguientes 3 se-
20 manas en testigos sin tratamiento. Los compuestos bajo ensayo (solamente el excipiente para los animales testigo) se administran diariamente por la boca desde el día en que se inyecta el coadyuvante durante 21 días. El día 21º el grado de artritis se determina en
25 cada pata posterior. El grado de inhibición producida por un compuesto se estima mediante comparación de los

415919

24 OCT 1974



resultados de la artritis total con los encontrados en los testigos.

La actividad analgésica de los compuestos se determina en la rata usando una modificación de la técnica descrita por Randall y Selitto, Arch. int. Pharmacodyn. 1957, 111, 409. En esta técnica el efecto analgésico de las drogas se compara con la aspirina determinando el incremento en el umbral del dolor cuando se aplica presión a la pata inflamada.

El efecto antipirético se determina en ratas en las cuales la temperatura del cuerpo se ha elevado por una inyección subcutánea de una suspensión de levadura. La comparación de los compuestos bajo ensayo se hace con dosis graduadas de aspirina.

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos donde Y es COOH. Se cree que cuando se usan sales, ésteres, la amida o el alcohol derivados de ácido en lugar del ácido, dichos derivados se metabolizan en el cuerpo del animal y se convierten en el cuerpo en el ácido correspondiente.

Se apreciará que, ya que los compuestos de fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico, se presentan ordinariamente en forma de una mezcla racémica. La resolución de dichos racematos se puede llevar a cabo por cualquier método convencional y los

415919²⁴ 501.



estereoisómeros ópticamente activos separados forman parte de la presente invención.

Los compuestos de la invención se pueden administrar de la manera convencional de la aspirina o de la manera usual para otros agentes anti-inflamatorios, analgésicos, y antipiréticos, por ejemplo, oral, tó-
5 pica, rectal, o parenteralmente, de modo preferible en forma oral. Las cantidades de dosificación óptimas varían con la vía de administración, pero normalmente caen dentro del intervalo de 0,03-60 mg/kg/día, más
10 usualmente entre 0,70-30 mg/kg/día. La unidad de dosis puede variar desde 1 mg a 1000 mg por sujeto; para la administración oral la cantidad de dosificación es preferiblemente 2-2000 mg por sujeto por día, opcionalmen-
15 te en dosis divididas.

Para su uso, los compuestos de la invención se administran en formulaciones convencionales y consecuentemente la invención también proporciona composicio-
20 nes terapéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto de la invención junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para la produc-
ción de composiciones para administración en forma oral, tópica, rectal o parenteral, son bien conocidos en la
25 técnica. Las composiciones apropiadas de la invención

415919

24



contienen 0,1-90% en peso de un compuesto de la invención.

Las composiciones para administración oral son las composiciones preferidas de la invención, y éstas son las formas farmacéuticas convencionales para dicha administración, tales como por ejemplo, tabletas, cápsulas, pastillas, polvos granulados efervescentes, jarabes y suspensiones acuosas y oleosas. Los excipientes usados en la preparación de estas composiciones son los excipientes de la técnica farmacéutica. Así, en la preparación de tabletas, los excipientes típicos incluyen agentes de desintegración, por ejemplo almidón de maíz y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio; en la preparación de cápsulas, se pueden usar cápsulas de gelatina tipo que contienen solamente ingrediente activo o mezclado con un diluyente. Las composiciones líquidas pueden comprender como excipientes agua y sacarosa para proporcionar jarabes, agua, agentes de dispersión y agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica para proporcionar suspensiones acuosas, y un aceite no tóxico, por ejemplo un aceite vegetal tal como un aceite de cacahuete y un agente de suspensión para proporcionar suspensiones oleosas.

Las composiciones para administración rectal



son las formas farmacéuticamente convencionales para dicha administración, tales como por ejemplo supositorios con bases de manteca de cacao o de polietilenglicol.

5 Las composiciones para uso tópico son las formas farmacéuticas convencionales para tal aplicación tales como pomadas, cremas y lociones. Las pomadas y las cremas pueden ser de carácter miscible en agua o
10 inmiscibles en agua e incluyen emulsiones preparadas a partir de ceras y aceites emulsificantes y las preparadas de polietilenglicoles miscibles en agua. Las lociones pueden comprender una solución en un alcohol alifático con 1-4 átomos de carbono las cuales pueden
15 contener una pequeña proporción de agua.

Las composiciones para la administración parenteral son las formas farmacéuticas convencionales para dicha administración, por ejemplo suspensiones estériles en medios acuoso u oleoso o soluciones estériles en propilenglicol.

20 En algunas formulaciones puede ser beneficioso el uso de los compuestos de la invención en forma de partículas de tamaño muy pequeño, tales como por ejemplo, como se obtienen mediante molido con energía hidráulica, por ejemplo, por micronización.

25 La invención proporciona además un método para

415919

24 OCT



5 el tratamiento de los estados inflamatorios, los esta-
dos de dolor y los estados piréticos, individualmente
o en cualquier combinación, en animales de sangre ca-
liente incluyendo el hombre, que comprende la adminis-
tración de un compuesto de la invención, preferiblemen-
te por vía oral.

10 Los productos de la presente invención pueden
ser por supuesto, empleados en combinación con otros
agentes activos anti-inflamatorios, analgésicos y agen-
tes antipiréticos, o con otras drogas, como es ya con-
vencional en la técnica de otros materiales existentes
anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos tales
como la aspirina.

15 Los compuestos de la invención tienen otras
propiedades valiosas. Por ejemplo, poseen actividades
fibrinolíticas y trombolíticas y también suprimen los
aumentos de plaquetas provocados por diversos agentes
tales como la adrenalina.

20 La actividad fibrinolítica se determina por el
ensayo del tiempo de descomposición de englobulina des-
crito por Van Kaula en Chemistry of Thrombolysis:
Human Fibrinolytic Enzyme, 1963, p 79, publicado por
Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.

25 La actividad trombolítica se determina por el
ensayo del coágulo colgante descrito por Van Kaula, J.

415919

24 OCT 1964



Med. Chem. 1965, 8, 164.

El efecto en el agregado de plaquetas se determina por el ensayo de Born; Nature, 1962, 194, 927.

5 Las drogas que poseen dichas propiedades son útiles en el tratamiento y/o profilaxis de diversos desórdenes trombóticos. Cuando se usan en dicho tratamiento o profilaxis pueden formularse y administrarse de una manera similar a la de cuando se usan como agentes anti-inflamatorios, como se describe previamente.

10 Compuestos típicos de la invención incluyen los siguientes compuestos.

ácido 2-(2-fluor-4'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico

15 ácido 2-(4'-fluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico

ácido 2-(4'-cloro-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico

ácido 2-(2-cloro-4'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico

20 ácido 2-(2-bromo-4'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico

ácido 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico

ácido 2-(2,4'-dihidroxi-4-bifenilil)propiónico

25 ácido 2-(4'-fluor-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico.

415919 24 OCT. 1974



- ácido 2-(2'-fluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(2,4'-dicloro-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- 5 ácido 2-(4'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(2'-cloro-4'-fluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(2-cloro-4'-fluor-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- 10 ácido 2-(2-cloro-2',4'-dihidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(2-fluor-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(2-cloro-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- 15 ácido 2-(2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(2,2'-dihidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- 20 ácido 2-(2,4'-difluor-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(4'-cloro-2-fluor-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico
- ácido 2-(2,2'-difluor-4'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico.
- 25

415919

24 OCT 1974



- ácido 2-(2-fluor-2',4'-dihidroxi-4-bifenilil)
propiónico.
- ácido 2-(2,2',4'-trihidroxi-4-bifenilil)pro-
piónico
- 5 2-(2-fluor-4'-hidroxi-4-bifenilil)propionato
de sodio
- 2-(2-fluor-4'-hidroxi-4-bifenilil)propionato
de metilo
- 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propionato de sodio
- 10 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propionato de metilo
- 2-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)pro-
pionato de etilo
- 2- $\sqrt{1}$ -(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)
etil $\sqrt{7}$ -4,4-dimetil-2-oxazolina
- 15 2-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)pro-
pionamida
- 2-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propa-
nol-1-
- ácido 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propionhidro-
xámico.
- 20

La invención se ilustra en los ejemplos si-
guientes en los cuales "partes" y "porcentajes" son
por peso a menos que se indique de otra manera. En
los Ejemplos el término "éter" significa dietil-éter.

25 EJEMPLO 1

415919

24 00



(a) Una mezcla agitada de 4-yodoanisol (174,5 g), 4'-bromo-3'-nitroacetofenona (162,5 g) y polvo de cobre (144 g) se calentó a 80°C durante 5 horas y la temperatura se elevó luego gradualmente durante 4 horas hasta 110°C. La mezcla agitada se mantuvo a 110°C durante un periodo adicional de 3 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con dicloruro de metileno. El extracto se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para separar el dicloruro de metileno. El residuo se destiló al vacío para dar el producto, p.e. 200-210°C/0,6 mm, el cual se solidificó al enfriar. El producto se recristalizó en metanol para dar 3-acetil-4'-metoxi-2-nitrobifenilo p.f. 127 - 129°C.

(nuevo producto intermedio A).

(b) El nuevo producto intermedio A (65 g) se añadió durante 45 minutos a una solución agitada y calentada de 300 g de cloruro estannoso (300 g) en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (440 ml) y etanol (600 ml). La solución resultante se sometió a reflujo durante 3 horas y luego el etanol se eliminó por evaporación al vacío. El residuo enfriado se vertió en una solución de hidróxido de sodio (650 g) en una mezcla de agua y hielo. Se separó un producto sólido que se extrajo en dicloruro de metileno. El extracto se lavó

415919_{24 OCT 1972}



con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó. El residuo sólido se recristalizó en etanol para dar 4-acetil-2-amino-4'-metoxibifenilo p.e. 157-161°C (nuevo producto intermedio B).

5 (c) A una solución agitada del producto intermedio B (8,6 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (28 ml), agua (9,5 ml) y ácido hidrof fluorobórico (38,5 ml de ácido al 42% p/v) se añadió lentamente una solución de nitrito de sodio (2,7 g) en agua (4,5 ml) mientras se mantenía
10 la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 5°C. La mezcla se agitó luego durante un periodo adicional de 20 minutos a 0 - 5°C. El fluoroborato de diazonio resultante se recogió por filtración, se lavó con ácido hidrof fluorobórico (20 ml de ácido al 10%
15 p/v) y luego con metanol/éter (60 ml de 10% de metanol en éter), y finalmente se secó al vacío. Este producto se suspendió en xileno (85 ml) y la suspensión se calentó a 70°C en cuyo punto tuvo lugar la descomposición. Cuando la reacción había terminado la mezcla se sometió
20 a reflujo durante 45 minutos, después de los cuales el xileno se eliminó por destilación al vacío. El residuo se extrajo con benceno caliente. El extracto resultante se enfrió, se lavó con carbonato de sodio acuoso diluido y luego con agua, se secó sobre carbonato de sodio anhi-
25 dro, y se evaporó. El residuo se destiló al vacío para

415919

24



dar un producto, p.e. 146-156°C/0,2 mm el cual solidificó al enfriar. Este producto se recristalizó en etanol para dar 4-acetil-2-fluor-4'-metoxibifenilo, p.e. 103-106°C (nuevo producto intermedio C).

- 5 (d) El producto intermedio C (3,93 g) se añadió a una solución agitada de sodio (0,65 g) en isopropanol (42 ml). La suspensión resultante agitada se enfrió a 5°C y se añadió cloroacetato de etilo (3,5 ml) a gotas. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, permitiendo
- 10 que la temperatura de la mezcla se elevara a la temperatura ambiente, y luego se mantuvo durante la noche. La mezcla se evaporó bajo presión reducida para eliminar el isopropanol y el residuo se sometió a reflujo con
- 15 agitación durante 45 minutos con una mezcla de hidróxido de sodio acuoso (18N; 1,8 ml) y etanol acuoso al 10% v/v (10% v/v; 25 ml). El etanol se eliminó de la mezcla por destilación al vacío y el residuo se diluyó a 200 ml con agua. A la mezcla resultante se le añadió gradualmente metabisulfito de sodio (8,75 g) con agitación
- 20 y calentada en el baño de vapor. Después de calentar durante un periodo total de 6 horas la suspensión resultante se enfrió, se agitó con éter (20 ml) y se trató lentamente con hidróxido de sodio acuoso (18N; 3 ml). La capa de éter se separó, se lavó con ácido acético
- 25 diluido y luego con agua, se secó sobre carbonato de

415919

24



sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida para eliminar el éter. El residuo se destiló al vacío para dar 2-(2-fluor-4'-metoxi-4-bifenilil)propionaldehído, p.e. 153-156°C/0,2 mm; p.f. 55-59°C (nuevo producto intermedio D).

(e) Una solución del nuevo producto intermedio D (2,6 g) en etanol (8 ml) se añadió a una solución agitada de acetato de sodio (1,8 g) y sulfato de hidroxilamina (0,97 g) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, se sometió a reflujo durante 5 minutos y luego se enfrió en hielo. La oxima sólida resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol acuoso y se secó al vacío. Una mezcla de esta oxima (2,6 g), sulfato de níquel (57 mg) y agua (16 ml) se calentó hasta ebullición, después de lo cual se añadió hidróxido de sodio acuoso (2,15 ml de solución 18N + 2 ml de agua) y la mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 24 horas. La solución resultante se enfrió a la temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluído. El ácido precipitado se extrajo en éter y el extracto etéreo resultante se extrajo con carbonato de potasio acuoso (solución de 2,5% p/v; 4 x 50 ml). Los extractos acuosos reunidos se acidificaron con ácido clorhídrico diluído y el ácido precipitado se volvió a extraer en éter. El extracto de éter se lavó



con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo sólido resultante se recristalizó en benceno/gasolina ligera (p.e. 60 - 80°C) 1:1 para dar ácido 2-(2-fluor-4'-metoxi-4-bifenilil)propiónico p.f. 120-122°C (nuevo producto inter-
5 medio E).

(f) Una mezcla del producto intermedio E (0,306 g), ácido bromhídrico (9 ml de ácido al 48% p/v), y ácido acético glacial (3 ml) se sometió a reflujo durante 3 ho-
10 ras, y luego se enfrió. El producto sólido que se separó al enfriar se recogió, se lavó con agua y se secó a 100°C para dar ácido 2-(2-fluor-4'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico, p.f. 195 - 197°C.

EJEMPLO 2

15 4-fluoroyodobenceno y 4-bromo-3-nitroacetofenona se hicieron reaccionar de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (a) para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-4'-fluor-2-nitrobifenilo, p.f. 88 - 90°C (en metanol). Este compuesto se redujo con cloruro estannoso en ácido clorhídrico concentrado de una
20 manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (b) para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-2-amino-4'-fluorobifenilo, p.f. 88 - 91°C (en metanol). El grupo amino en este compuesto se convirtió en metoxi de la
25 siguiente manera:

415919

24 OCT 1974



Una solución de nitrito de sodio (12,0 g) en agua (40 ml) se añadió a una solución agitada de 4-acetil-2-amino-4'-fluorobifenilo (36,6 g) en ácido sulfúrico 5N (480 ml), mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 0 - 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0 - 5°C durante 1 hora adicional. La solución fría resultante de sal de diazonio se vertió lentamente en ácido sulfúrico 5N (400 ml) agitado a reflujo. Cuando la adición se completó, se continuó el reflujo durante 0,5 horas. La solución resultante se vertió en hielo/agua, causando la precipitación de un sólido el cual se recogió, se secó y se disolvió en éter. La solución etérea se extrajo con hidróxido de sodio acuoso diluido y el extracto se acidificó para precipitar un producto el cual se extrajo en éter. El extracto etéreo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó para dar un producto el cual se recristalizó en gasolina ligera (p.e. 80 - 100°C) para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-4'-fluor-2-hidroxibifenilo, p.f. 152 - 154°C. Una mezcla de este compuesto (36,5 g), sulfato de dimetilo (25,2 g) y carbonato de potasio (25 g) en acetona anhidra (200 ml) se sometió a reflujo con agitación durante la noche. La acetona se eliminó por evaporación, el residuo se vertió en agua, y la mezcla resultante

415919



se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con una solución de hidróxido de sodio diluido, luego con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El éter se eliminó por evaporación y el residuo se destiló al vacío para dar un producto, p.e. 142 - 144°C/0,2 mm el cual se solidificó al enfriarse. Este sólido se recristalizó en gasolina ligera (p.e. 62 - 68°C) para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-4'-fluor-2-metoxibifenilo, p.f. 75 - 77°C.

De una manera análoga a la que se describe en el Ejemplo 1 (d) y 1 (e), el 4-acetil-4'-fluor-2-metoxibifenilo se convirtió en el nuevo producto intermedio 2-(4'-fluor-2-metoxi-4-bifenilil)propionaldehído, p.e. 144 - 146°C/0,3 mm, y de allí en el nuevo producto intermedio ácido 2-(4'-fluor-2-metoxi-4-bifenilil)propiónico, p.f. 133 - 136°C (en gasolina ligera, p.e. 100 - 120°C).

Una solución de ácido 2-(4'-fluor-2-metoxi-4-bifenilil)propiónico (10 g) en una mezcla de ácido bromhídrico (270 ml de ácido acuoso al 48% p/v) y ácido acético glacial (90 ml) se sometió a reflujo durante 3,5 horas. La solución resultante se vertió en hielo triturado, causando la precipitación de un producto sólido. Este producto se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y se recristalizó en

415919 24 OCT 1975



cloroformo/gasolina ligera (p.e. 62 - 68°C) para dar ácido 2-(4'-fluor-2-hidroxibifenilil)propiónico, p.f. 138 - 142°C.

EJEMPLO 3

5 4-acetil-2-amino-4'-metoxibifenilo se convirtió en el nuevo producto intermedio 4-acetil-2-hidroxibifenilo, p.f. 161 - 162°C (en etanol) y de allí en el nuevo producto intermedio 4-acetil-2,4'-dimetoxibifenilo, p.f. 77 - 79°C (en etanol) por métodos de diazotación y metilación análogos a los descritos en el Ejemplo 2.

10 Mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 (d) y 1 (e), 4-acetil-2,4'-dimetoxibifenilo se convirtió en el nuevo producto intermedio 2-(2,4'-dimetoxibifenilil)propionaldehído y de allí en el nuevo producto intermedio ácido 2-(2,4'-dimetoxibifenilil)propiónico, p.f. 113-115°C (en benceno/gasolina ligera, p.e. 62 - 68°C, 1:1).

20 Este se convirtió luego en ácido 2-(2,4'-dihidroxibifenilil)propiónico, p.f. 190 - 192°C, en benceno/gasolina ligera (p.e. 62 - 68°C) por reacción con ácido bromhídrico en ácido acético de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (f).

EJEMPLO 4

25 Mediante métodos análogos a los descritos en

415919



5 el Ejemplo 1 (d) y 1 (e), 4-acetil-4'-metoxibifenilo se convirtió en el nuevo producto intermedio 2-(4'-metoxi-4-bifenilil)propionaldehído y de allí en el nuevo producto intermedio ácido 2-(4'-metoxi-4-bifenilil) propiónico, p.f. 181-184°C (en benceno).

10 Este se convirtió en ácido 2-(4'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico, p.f. 204-207°C (de acetato de etilo/gasolina ligera, p.e. 60 - 80°C), por reacción con ácido bromhídrico en ácido acético de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (f).

EJEMPLO 5

15 4-cloroyodobenceno y 4-bromo-3-nitroacetofenona se hicieron reaccionar de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (a) para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-4'-cloro-2-nitrobifenilo, p.f. 103-105°C (en metanol). Este compuesto se redujo con cloruro estannoso y ácido clorhídrico concentrado de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (b) para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-2-amino-4'-clorobifenilo, p.f. 139-140°C (en metanol). Este compuesto se convirtió en el nuevo producto intermedio 4-acetil-4'-cloro-2-hidroxibifenilo y de allí en el nuevo producto intermedio 4-acetil-4'-cloro-2-metoxibifenilo, p.e. 167 - 170°C/0,4 mm, por métodos de diazotación y metilación análogos a los des-

20

25

415919²⁴ 00713974



critos en el Ejemplo 2.

Mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 (d) y 1 (e), 4-acetil-4'-cloro-2-metoxibifenilo se convirtió en el nuevo producto intermedio 2-(4'-cloro-2-metoxi-4-bifenilil)propionaldehído, p.e. 174 - 175°C/0,7 mm (solidificado al enfriar) y de allí en el nuevo producto intermedio ácido 2-(4'-cloro-2-metoxi-4-bifenilil)propiónico, p.f. 127 - 128°C (en gasolina ligera, p.e. 80 - 100°C).

Este se convirtió a ácido 2-(4'-cloro-2-hidroxí-4-bifenilil)propiónico, p.f. 134 - 135°C (en gasolina ligera, p.e. 80 - 100°C) por reacción con ácido bromhídrico en ácido acético en una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (f).

EJEMPLO 6

Mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 2, 4-acetil-2-amino-2',4'-difluorobifenilo se convirtió en el nuevo producto intermedio 4-acetil-2',4'-difluor-2-hidroxí-bifenilo, p.f. 171-173°C (en alcohol desnaturalizado industrial), y de allí en el nuevo producto intermedio, 4-acetil-2'.4'-difluor-2-metoxibifenilo, p.f. 89 -91°C (en gasolina ligera p.e. 62 - 68°C).

Mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 (d) y 1 (e) éste se convirtió después

415919



en 2-(2',4'-difluor-2-metoxi-4-bifenilil)propionaldehido
crudo y de allí en el nuevo producto intermedio áci-
do 2-(2',4'-difluor-2-metoxi-4-bifenilil)propiónico,
p.f. 148-149°C (en cloruro de metileno/gasolina lige-
5 ra, p.e. 62 - 68°C).

Este se convirtió luego en ácido 2-(2',4'-
difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico, p.f. 138 -
140°C (en cloroformo) por reacción con ácido bromhídri-
co en ácido acético de una manera análoga a la descri-
10 ta en el Ejemplo 1 (f).

EJEMPLO 7

4-acetil-2-amino-2'-metoxibifenilo se diazo-
tó y la solución de diazonio se vertió en una solución
acuosa de ácido hidrofosforoso enfriada con hielo, que
15 se agitó a 0°C durante 4 horas y se dejó a temperatura
ambiente durante la noche. El producto precipitado se
recogió, se lavó con agua y se secó al vacío. El pro-
ducto se disolvió en una mezcla de cloroformo y etanol
1:1 y el cloroformo se eliminó azeotrópicamente. Los
20 cristales se separaron y se lavaron con etanol y se se-
caron al vacío para dar el nuevo producto intermedio,
4-acetil-2'-metoxibifenilo, p.f. 98 - 100°C. Este se
convirtió luego, por métodos análogos a los descritos
en el Ejemplo 1 (d) y 1 (e) en 2-(2'-metoxi-4-bifenilil)
25 propionaldehido crudo y luego en el nuevo producto in-

415919



24

OCT 1974

termedio ácido 2-(2'-metoxi-4-bifenilil)propiónico,
p.f. 146-148°C (en benceno).

Este se convirtió luego en ácido 2-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico, p.f. 80 - 100°C) por reacción con ácido bromhídrico en ácido acético de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (f).

EJEMPLO 8

Una solución etérea de ácido 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico se trató con un exceso de diazometano y la mezcla resultante se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El producto resultante se trituró con gasolina ligera, p.e. 40 - 60°C, se recogió por filtración y se secó. El producto se recristalizó dos veces en gasolina ligera (p.e. 60 - 100°C) para dar 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propionato de metilo, p.f. 10,5 - 107,5°C.

EJEMPLO 9

Una solución de ácido 2-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico (4,5 g) en etanol absoluto (50 ml) que contiene ácido sulfúrico concentrado (2 ml) se sometió a reflujo durante la noche (16 horas). Después de la destilación de etanol al residuo se vertió en agua con hielo y el producto se aisló en éter. Los extractos se lavaron con bicarbonato de sodio diluído se secaron y evaporaron. El residuo sólido así



obtenido se purificó mediante dos cristalizaciones en gasolina ligera (p.e. 62 - 68°C), para dar 2-(2', 4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propionato de etilo, p.f. 72-73°C.

5 EJEMPLO 10

Una solución de 2-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propionato de etilo (2,0 g) procedentes del Ejemplo anterior, en éter seco (40 ml) se añadió durante 15 minutos a una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (10,8 g) en éter seco (40 ml). Después de agitar bajo reflujo durante 1,5 horas, se descompuso un exceso de hidruro de aluminio litio mediante adición cuidadosa de agua y finalmente con ácido sulfúrico 2N (10 ml). El producto se aisló en éter, se lavó, se secó, se evaporó y se destiló para dar un aceite translúcido espeso que solidificó hasta vidrio duro al enfriar. La trituración con gasolina ligera hirviendo (p.e. 62 - 68°C) dió un sólido cristalino. Este se recristalizó en cloruro de metileno/gasolina ligera (p.e. 40 - 60°C) para dar 2-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propanol-1, p.f. 118-118,5°C.

15
20 EJEMPLO 11

Una solución de ácido 2-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico (1,75 g) y cloruro de tionilo (1 ml) en benceno seco (10 ml) se sometió a re-

415919

24



flujo durante 1 hora y luego se enfrió y se añadió
gota a gota a amoniaco frío agitado ($d=0,880$ g/ml;
20 ml). El producto se filtró y se recristalizó prime-
ro en alcohol desnaturalizado acuoso industrial y lue-
go en gasolina ligera (p.e. 62 - 68°C) para dar 2-(2',
4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propionamida, p.f.
222- 224°C.

EJEMPLO 12

Una solución de ácido 2-(2',4'-difluor-2-hi-
droxi-4-bifenilil)propiónico (1 g) y 2-amino-2-metil-
propanol-1 (1 ml) en xileno (20 ml) se agitó bajo re-
flujo durante 3 días. El disolvente se destiló y el
residuo sólido se recristalizó en metanol acuoso para
dar 2-[1-(2',4'-difluor-2-hidroxi-4-bifenilil)etil]-
4,4-dimetil-2-oxazolina, p.f. 188 - 194°C (se descompo-
ne).

EJEMPLO 13

Mediante métodos análogos a los descritos en
el Ejemplo 2, se convirtió el 4-acetil-2-amino-2'-clo-
ro-4'-fluorbifenilo en el nuevo producto intermedio
4-acetil-2'-cloro-4'-fluor-2-metoxibifenilo, p.f. 81,5-
83,5°C. Mediante métodos análogos a los descritos en el
Ejemplo 1 (d) y 1 (e) éste se convirtió en 2-(2'-cloro-
4'-fluor-2-metoxi-4-bifenilil)propionaldehído crudo y
de allí en el nuevo producto intermedio ácido 2-(2'-clo-

415919

24 OCT 1974



ro-4'-fluor-2-metoxi-4-bifenilil)propiónico, p.f. 138-140°C.

Este fue luego convertido en el ácido 2-(2'-cloro-4'-fluor-2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico, p.f. 155-157,5°C, mediante reacción con ácido bromhídrico, en ácido acético de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (f).

EJEMPLO 14

Mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 (a) y (b), 4-yodo-3-metoxianisol y 4'-bromo-3'-nitroacetofenona se hicieron reaccionar para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-2',4'-dimetoxi-2-nitrobifenilo, p.f. 129 - 131°C el cual se convirtió en el nuevo producto intermedio 4-acetil-2-amino-2',4'-dimetoxibifenilo, p.f. 149 - 151°C. Este (15,7 g) se diazotó y la solución de diazonio se añadió lentamente a una solución de cloruro cuproso (7,5 g) en ácido clorhídrico 4N (70 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a la temperatura ambiente durante más de 1 hora y luego se calentó durante una hora adicional en un baño de vapor de agua. La solución se enfrió y se hizo alcalina (pH 14) con sosa cáustica 18N. El producto se extrajo con cloruro de metileno, el extracto se secó y el disolvente se separó por evaporación para dar un aceite pardo el cual se extrajo con éter. El éter se

415919 24 03



5 evaporó y el aceite residual se destiló y el destilado se recristalizó en isopropanol para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-2-cloro-2',4'-dimetoxibifenilo p.f. 115 - 118°C. Mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 (d) y 1 (e) éste se convirtió en 2-(2-cloro-2',4'-dimetoxi-4-bifenilil)propionaldehído crudo y de ahí al nuevo producto intermedio ácido 2-(2-cloro-2',4'-dimetoxi-4-bifenilil)propiónico, obtenido en forma de un aceite.

10 Este se convirtió luego en ácido 2-(2-cloro-2',4'-dihidroxi-4-bifenilil)propiónico obtenido en forma de un vidrio mediante reacción con ácido bromhídrico en ácido acético, de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (f).

15 EJEMPLO 15

Mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 (a) y (b), 4-cloro-2-yodoanisol y 4'-bromo-3'-nitroacetofenona se hicieron reaccionar para dar el nuevo producto intermedio 4-acetil-4'-cloro-2'-metoxi-2-nitrobifenilo, p.f. 108 - 109°C, el cual se convirtió en el nuevo producto intermedio 4-acetil-2-amino-4'-cloro-2'-metoxibifenilo, p.f. 104 - 106°C.

25 Mediante métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 17 éste se convirtió en el nuevo produc-



to intermedio 4-acetil-2,4'-dicloro-2'-metoxibifenilo,
p.f. 80 - 82°C.

Mediante métodos análogos a los descritos
en el Ejemplo 1 (d) y (e) éste se convirtió en 2-(2,4'-
5 dicloro-2'-metoxi-4-bifenilil)propionaldehído crudo y
de allí en el nuevo producto intermedio ácido 2-(2,4'-
dicloro-2'-metoxi-4-bifenilil)propiónico obtenido en
forma de un aceite.

Este se convirtió luego en ácido 2-(2,4'-di-
10 cloro-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico, obtenido en
forma de un vidrio, mediante reacción con ácido bromhídrico en ácido acético de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 (f).

EJEMPLO 16

15 Se mezcló ácido 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico con una cantidad equivalente de hidróxido de sodio acuoso. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propionato de sodio, p.f. 230°C (se descompone).

EJEMPLO 17

20 Se mezcló ácido 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico (140 mg) en éter (5 ml) con bencilamina (62 g) en éter (5 ml). El precipitado se recogió, se lavó con éter, se secó al vacío y se recristalizó en alcohol absoluto/éter para dar 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propionato
25

415919



de bencilamonio, p.f. 183 - 185°C.

EJEMPLO 18

Se prepararon cápsulas de gelatina dura con-
teniendo cada una los siguientes ingredientes.

5	(a) ácido 2-(2-fluor-4'-hidroxi-4-bifenilil)	
	propiónico	5 mg
	lactosa	95 mg
	(b) ácido 2-(2-fluor-4'-hidroxi-4-bi-	
	fenilil)propiónico	10 mg
10	fosfato de calcio	5 mg
	almidón de maíz	85 mg
	(c) ácido 2-(2-fluor-4'-hidroxi-4-bi-	
	fenilil)propiónico	10 mg
	almidón de maíz	30 mg
15	lactosa	30 mg
	fosfato de calcio	30 mg

EJEMPLO 19

La siguiente mezcla se conformó en tabletas
de una manera convencional, conteniendo cada tableta
20 10 mg de ingrediente activo.

	ácido 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)pro-	<u>partes</u>
	piónico	10
	almidón de maíz	30
	lactosa	158
25	ácido esteárico	1

415919

24 001-1974



Partes

estearato de magnesio 1

EJEMPLO 20

5 4-acetil-2-amino-4'-cloro-2'-metoxibifenilo
del Ejemplo 18, se desaminó de una manera análoga a la
descrita en el Ejemplo 8 para dar 4-acetil-4'-cloro-2'-
metoxibifenilo. Mediante métodos análogos a los descri-
tos en el Ejemplo 1 (d) (e) y (f) éste se convirtió en
2-(4'-cloro-2'-metoxi-4-bifenilil)propionaldehido cru-
10 do y de ahí a un ácido crudo el cual se convirtió luego
en ácido 2-(4'-cloro-2'-hidroxi-4-bifenilil)propiónico,
p.f. 125 - 127°C.

Cápsulas similares se preparan conteniendo
como ingrediente activo los ácidos hidroxipropiónicos
15 sustituidos y sus derivados de los Ejemplos 2 a 17.

Se prepararon tabletas similares que conte-
nían como ingrediente activo los ácidos hidroxipropióni-
cos sustituidos y sus derivados de los Ejemplos 1-5,
7,8 y 10 a 20.

20 La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Gran Bretaña, el 15 de Junio de 1972, bajo
el N° 28104/72, se acoge a los beneficios del Artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

415919

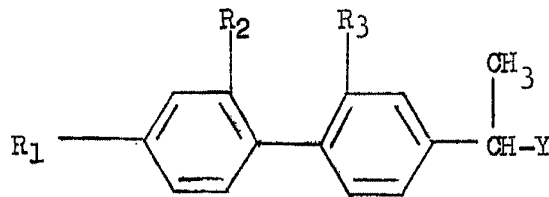
15 SET 1975



REIVINDICACIONES

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 se recogen en las reivindicaciones siguientes:

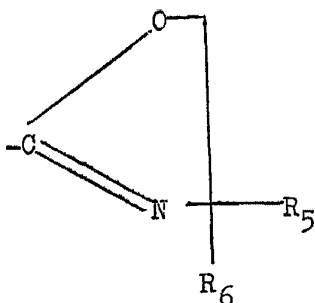
1ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos propiónicos sustituidos y derivados de los mismos de fórmula:



.... I

en la que R₁, R₂ y R₃ son seleccionados cada uno de hidrógeno, halógeno e hidroxilo, con tal que por lo menos uno de R₁, R₂ y R₃ sea hidroxilo, e Y es COOH, CONH₂, CH₂OH, ó

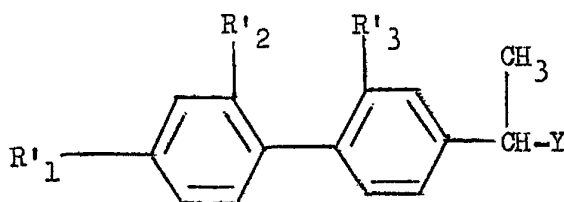
11-9-75



5

donde R_5 y R_6 son los mismos o diferentes alcoholes o hidroxialcoholes, junto con ésteres farmacéuticamente aceptables y sales de aquellos compuestos en los que Y es COOH; caracterizado por eliminar un grupo protector fenólico X de un compuesto de fórmula general II

15



...II

20

donde R'_1 , R'_2 y R'_3 son seleccionados individualmente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo y OX, con tal que por lo menos uno de R'_1 , R'_2 y R'_3 sea OX.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el ácido libre obtenido se esterifica para dar un éster.

25

11-9-75

415919

15



3ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, en el que el ácido libre obtenido se amida para dar
una amida.

5 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, en el que el ácido libre obtenido se reduce para
dar un alcohol.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, en el que el ácido libre obtenido se hace reaccio-
nar con un aminoalcohol para dar una oxazolina.

10 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, en el que el ácido libre obtenido se convierte en
una sal farmacéuticamente aceptable.

15 7ª.- Un procedimiento para la preparación de
nuevos ácidos propiónicos sustituidos y derivados de
los mismos.

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

Esta Memoria consta de treinta y siete hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

20

Madrid, 15 SET. 1975
P.A.

Concejo de Elzoburu
Sociedad