



9 MAR 1974

P.- 56.782

Case 5/585

105

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D 7950 Biberach-an der Riss, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS LACTO-
NAS DE ACIDO BIFENILIL-4-HIDROXI-CROTONICO"

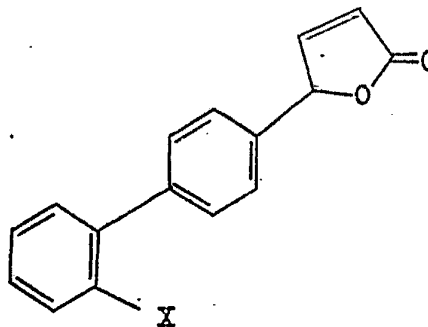
(Clase Internacional C07d)

14-2-74.



Objeto del presente invento son nuevas lactonas de ácido bifenilil-4-hidroxi-crotónico de la fórmula general I,

5



(I)

10

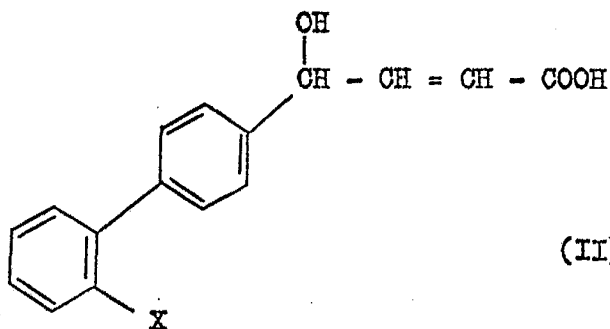
en la que X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno.

15

Los compuestos de la antedicha fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Deshidratación de un compuesto de la fórmula general II,

20



(II)

25

14-2-74.



en la que X es como se ha definido inicialmente, o de sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como ácido acético glacial en presencia de un agente de deshidratación tal como anhídrido de ácido acético, ácido sulfúrico concentrado, pentóxido de fósforo o cloruro de tionilo o en presencia de un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro o cloruro de aluminio y preferiblemente a temperaturas entre 0 y 100°C. La reacción se puede llevar a cabo también sin disolvente.

Los compuestos de la fórmula general II utilizados como sustancias de partida son descritos en la patente belga 759.053 y pueden ser preparados por reducción de los correspondientes ácidos oxocarboxílicos con borohidruro de sodio.

Tal como ya se ha citado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I antedicha poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico.

Por ejemplo, los compuestos

A = lactona de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico y

B = lactona de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico fueron investigados en cuanto a sus efectos

14-2-74.



biológicos:

1. Efecto antiflogístico.

El efecto antiflogístico fue determinado como efecto antiexsudativo frente al edema con carrage-
5 nina de la pata posterior de la rata según el método de Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)) después de administración por vía oral de por lo menos tres dosis de al menos 10 animales por dosis. La medición se efectuó de acuerdo con el método de
10 Döpfner y Cerletti (Int. Arch. of Allergy and Immunol. 12, 89 - 97 (1958)); se determinó gráficamente la dosis que produce una debilitación de 35% (DE_{35}) de la correspondiente hinchazón.

2.- Efecto ulcerógeno.

15 El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó con ratas de ambos sexos, con un peso entre 130 y 150 g. Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en tres días sucesivos una vez por día en forma de trituración en ti-
20 losa administrada por sonda de garganta. Cuatro horas después de la última administración los animales fueron muertos: la mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras. A partir del porcentaje de los ani-
25 males, que después de las diferentes dosis tienen por lo menos una úlcera, se calculó la DE_{50} de acuerdo con

14-2-74.



Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Therap. 96,
99 (1949)).

3. Toxicidad aguda.

5 La toxicidad aguda de las sustancias fue
determinada en grupos de 10 ratas. Las sustancias fueron
administradas en forma de trituración en tilosa. El cál-
culo de la DL₅₀ se efectuó de acuerdo con Litchfield y
Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)) a
partir del porcentaje de los animales que murieron en
10 el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

La siguiente Tabla contiene los valores
encontrados:

15

Sustan- cia	Edema con carra- genina DE ₃₅ mg/kg p.o.	Efecto sobre ul- ceras DE ₅₀ mg/kg p.o.	Toxicidad agu- da. DL ₅₀ mg/kg p.o.
A	22,5	85	1250
B	18	40	550

20 Los nuevos compuestos de la fórmula gene-
ral I anterior pueden ser incorporados, para la adminis-
tración 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 100 a 300 mg, y la dosis dia-
25 ria es de 100 a 1.000 mg, preferiblemente de 150 a 600

14-2-74.



mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

5 Lactona de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-cro-
tónico

Una suspensión de 16,0 g de ácido 4-(2'-
-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico (punto de fu-
sión 108-110°C) en 50 ml de anhídrido de ácido acético
10 se mezcla, agitando, con 1 ml de ácido sulfúrico concen-
trado. La sustancia pasó rápidamente a disolución con
reacción exotérmica (45°C) y coloración de rojo. Después
de 15 minutos se vierte sobre agua helada, se filtra
con succión el producto de reacción cristalino, se lava
15 con agua, se seca y se recristaliza dos veces en ciclo-
hexano.

Rendimiento: 3,8 g (25% de la teoría).

Punto de fusión: 115-117°C.

$C_{16}H_{11}FO_2$ (254,27)

20 Calc. : C 75,58 H 4,36

Enc. : 75,60 4,35

Espectro de UV (en etanol) neutro : $\lambda_{max} = 245 \text{ nm}$

alcalino : $\lambda_{max} = 280 \text{ nm}$

Espectro de IR : absorción de CO a 1800 y 1760 cm^{-1} .

25 Espectro de RMN (en CDCl_3) : 8 H aromáticos y 1 H olefi-

14-2-74.



nico a 7,2-7,7 ppm, 1 H olefínico a 6,2 ppm, 1 H alifático a 6,1 ppm.

Ejemplo 2

Lactona de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico

5 Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico (punto de fusión: 162°C).

Rendimiento: 67% de la teoría.

10 Punto de fusión: 115-118°C (en ácido acético glacial/agua = 2,5/1).

$C_{16}H_{12}O_2$ (236,27)

Calc. : C 81,34 H 5,12

Enc. : 81,20 5,18

15 Espectro de UV (en etanol) : neutro λ max. = 250 nm
alcalino : λ max. = 285 nm

Espectro de IR: Absorción a 1800, 1760, 1740 cm^{-1}

Espectro de RMN (en $CDCl_3$) 9 H aromáticos y 1 H olefínico a 7,1 - 7,7 ppm., 1 H olefínico a 6,2 ppm, 1 H alifático a 6,1 ppm.

20 Ejemplo 3

Lactona de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico

5 g de sal de morfolina de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico (punto de fusión : 163°C) son mezclados con 25 ml de anhídrido de ácido acético.

25 La sal pasó rápidamente a disolución. Poco después de 14-2-74.



ello se separa de nuevo un precipitado. A continuación la carga es mezclada con 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y poco después de ello es calentada a 80°C. Después de enfriar se vierte sobre agua helada, se separa
5 el precipitado, se le seca, se recristaliza en isopropanol y luego en ciclohexano.

Rendimiento: 1,3 g (37,6% de la teoría).

Punto de fusión: 113-116°C.

La presente solicitud que corresponde a
10 la presentada en la República Federal Alemana, el 26 de Marzo de 1973, bajo el Nº P 33 14 929.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

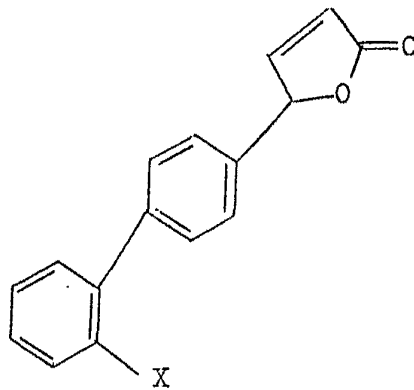
Los puntos de invención propia y nueva
15 que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

18 1a.- Procedimiento para la preparación de

5-3-74.

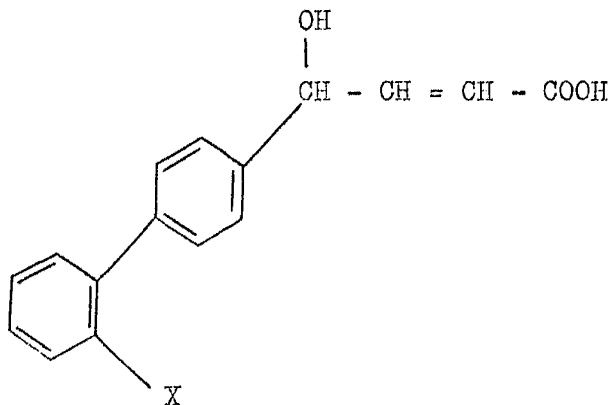


nuevas lactonas de ácido bifenilil-4-hidroxi-crotónico de la fórmula general I,



(I)

5 en la que X significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, caracterizado porque se deshidrata un compuesto de la fórmula general II,



(II)

7 en la que X es como se ha definido inicialmente, o una de sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.
5-5-74.



2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

5 3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque en calidad de agente de deshidratación se utilizan anhídrido de ácido acético, ácido sulfúrico concentrado, pentóxido de fósforo o cloruro de tionilo o un ácido de Lewis tal como trifluoruro de boro o cloruro de aluminio.

10 4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 3^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 0 y 100°C.

15 5^a.- Procedimiento para la preparación de nuevas lactonas de ácido bifenilil-4-hidroxi-crotónico.

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

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

9 MAR. 1974

Madrid,

P. A.

Fernando de Eizaburu
Per. A. *Arle*

5-3-74.