

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
52999/75	29 de diciembre de 1.975	INGLATERRA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDOS 3,3'-TRIARILMETANODICARBOXILICOS.

71 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.

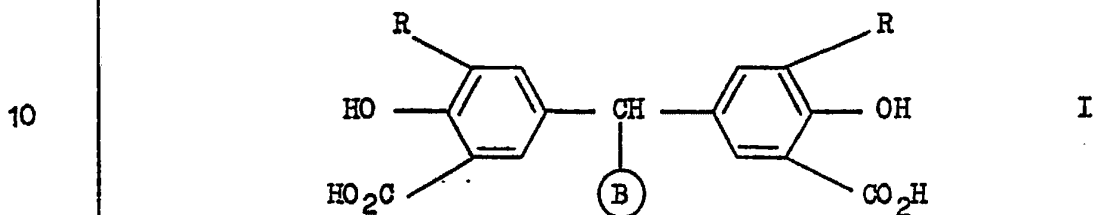
73 INVENTOR (ES)
GERAINT JONES, DAVID SUMMERS THOMSON.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

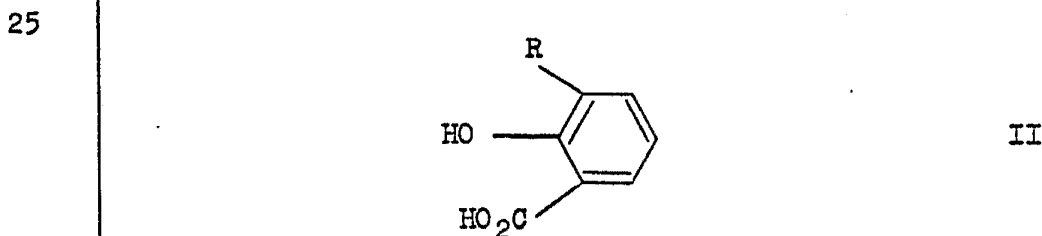
Esta invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de ácidos 3,3'-triarilmetanodicarboxílicos que tienen actividad anti-inflamatoria cuando se aplican a un área de inflamación.

5 De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para la obtención de derivados del ácido 3,3'-triarilmetanodicarboxílico de fórmula:



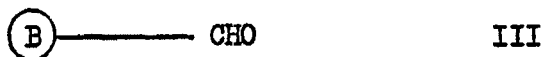
15 en la que R es hidrógeno, un radical alquilo C1-C6 o un átomo de halógeno; y (B) es un radical 4-piridilo, o un radical fenilo que puede contener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes elegidos de entre átomos de halógeno, y radicales nitro, ciano, carbamilo, carboxi y formilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; pero con exclusión de aquellos com-

20 puestos de fórmula I en los que R es un radical metilo y (B) es un radical fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo ó 2,3,6-triclorofenilo; y con exclusión de aquellos compuestos de fórmula I en los que R es hidrógeno y (B) es un radical 2,4-dinitrofenilo; caracterizado porque un ácido salicílico de fórmula:



30 en la que R tiene el significado anteriormente indicado, se

hace reaccionar con un aldehido de fórmula:



5 en la que $\textcircled{\text{B}}$ tiene el significado anteriormente indicado, en presencia de un ácido fuerte orgánico o inorgánico.

10 Un ácido inorgánico fuerte particularmente adecuado es, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico o fluorhídrico, y un ácido orgánico fuerte particularmente adecuado es ácido trifluoracético. El procedimiento se efectúa convenientemente, por ejemplo entre 0 y 50°C, y preferentemente entre 10 y 30°C. La duración del procedimiento está comprendida entre 30 minutos y 4 días, dependiendo de la reactividad de los reactivos. El ácido orgánico o inorgánico fuerte se usa convenientemente en exceso, igualmente puede incluirse un diluyente inerte convencional. El ácido salicílico de fórmula II se emplea convenientemente en exceso, por ejemplo en un exceso de 1 equivalente molar, sobre el aldehido de fórmula III.

20 Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con una base que tenga un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, amoníaco o trietanolamina.

25 Una sal particularmente adecuada de un compuesto de fórmula I es, por ejemplo una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio, una sal de metal alcalino terreo, por ejemplo una sal de calcio, una sal de amonio o de aluminio, o la sal de una base orgánica que tenga un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal de trietanolamina.

30 Un valor para R particularmente adecuado cuando es un

radical alquilo C1-C6, es por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo o butilo, y cuando es un átomo de halógeno es, por ejemplo, un átomo de fluor, cloro o bromo.

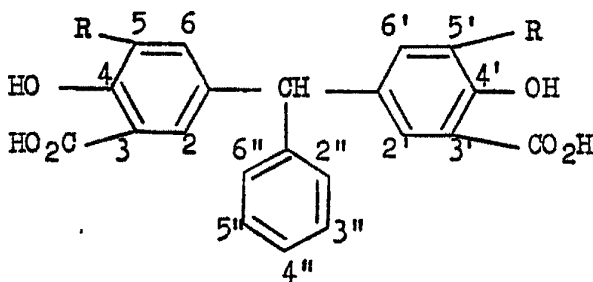
5 Un valor particularmente adecuado para un átomo de halógeno cuando está presente como sustituyente, cuando (Z) es un radical fenilo opcionalmente sustituido es, por ejemplo un átomo de fluor, cloro o bromo.

10 Un valor particularmente adecuado para (B) cuando es un radical fenilo opcionalmente sustituido es, por ejemplo un radical fenilo o un radical 3-nitro-, 4-nitro-, 4-fluor-, 2-cloro-, 4-cloro-, 4-bromo-, 4-ciano-, 4-carboxi-, 4-carbamoil-, 2,6-difluor-, 2,4-dicloro-, 2,6-dicloro-, 2,4,6-tricloro-, 2-fluor-6-cloro, 2-cloro-4-ciano, 2-cloro-4-nitro, 2-cloro-5-nitro, 2-bromo-6-cloro- ó 4-formil-fenilo.

15 Un grupo preferido de compuestos de fórmula I comprende aquellos compuestos de fórmula I en los que R es un grupo metilo y (B) tiene el significado anteriormente indicado; junto con sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Un grupo preferido de nuevos compuestos de fórmula I comprende aquellos compuestos de fórmula I en los que R es hidrógeno o un radical metilo y (B) es un radical 4-nitro ó 4-ciano-fenilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 La nomenclatura usada en esta memoria descriptiva está basada en el sistema siguiente, estando dada la fórmula IV unicamente como ejemplo:



30

Usando esta nomenclatura, son compuestos de fórmula I especialmente preferidos el ácido 4"-ciano-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico y el ácido 4"-nitro-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico.

Los compuestos de fórmula I poseen propiedades anti-inflamatorias cuando se aplican tópicamente en el área de inflamación y son particularmente valiosos en el tratamiento de trastornos inflamatorios o condiciones inflamatorias de la piel, en animales de sangre caliente.

Adicionalmente a las propiedades anti-inflamatorias, algunos de los compuestos de fórmula I poseen propiedades anti-bacterianas. Estas propiedades anti-bacterianas deben entenderse como únicamente una adición valiosa a las propiedades anti-inflamatorias y son insuficientes por sí mismas como para justificar el uso de un compuesto que posea éstas únicamente como un agente anti-bacteriano.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I que tienen propiedades anti-inflamatorias y anti-bacterianas comprende el ácido 2",4"-dicloro-4,4'-dihidroxi-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico y el ácido 4"-ciano-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanocarboxílico.

Las propiedades anti-inflamatorias de un compuesto de fórmula I pueden ser demostradas mediante un ensayo estándar que comprende la inhibición de la inflamación inducida con aceite de algodón en la oreja del ratón. La actividad de un compuesto individual en este ensayo depende de su estructura química particular, pero compuestos específicos de fórmula I como se han descrito en la memoria producen una inhibición significativa de la inflamación como una dosis aplicada tópicamente.

mente en una cantidad comprendida entre 100 μ g y 2000 μ g por oreja. No se han detectado efectos tóxicos a la dosis activa en este ensayo.

5 Las propiedades anti-bacterianas de un compuesto de fórmula I pueden ser demostradas en un ensayo standard que comprende la inhibición del crecimiento de bacterias Gram positivas, por ejemplo Strep. faecalis y Staph. aureus, cultivadas de forma conocida. La actividad anti-bacteriana de un compuesto individual depende de su estructura química particular pero
10 en general los compuestos específicos de fórmula I como se han descrito en la memoria descriptiva son activos a una concentración comprendida entre 10 y 1.000 partes por millón.

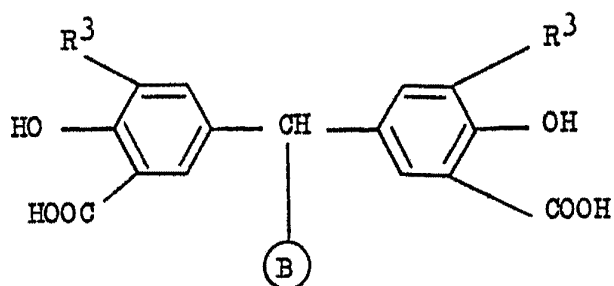
La invención se ilustra sin caracter limitativo en los ejemplos siguientes:

15 EJEMPLO 1

Los compuestos indicados a continuación fueron todos ellos obtenidos del siguiente modo general:

Se añaden 0,15 moles, en porciones, de benzaldehído sustituido a 153 ml de ácido sulfúrico concentrado (93 % p/v),
20 enfriado (10°C) y agitado. A continuación se añaden rápidamente 0,335 moles de derivado de ácido salicílico y la mezcla se agita a 10-25°C durante 40 minutos hasta 4 días en función de los reactantes particulares implicados. La mezcla de reacción se vierte entonces en hielo-agua y el sólido precipitado
25 se filtra y se lava totalmente con agua. El sólido se cristaliza entonces utilizando el o los disolventes indicados.





Com- pues- to No.	R ³	B	Duración de agitación a 10-25°C	Disolvente de cristaliza- ción	p.f. (°C)
1	H	4-NO ₂ Ph	18 horas	precipitado en etanol acuoso	164-166 (desc.)
2	H	2,6-Cl ₂ Ph	18 horas	precipitado en ácido acético acuoso	197-198 (desc.)
3	H	2,4-Cl ₂ Ph	18 horas	ácido acético acuoso	263-268
4	CH ₃	4-FPh	16 horas	etanol acuoso	285-288 (desc.)
5	"	4-NO ₂ Ph	18 horas	etanol acuoso	275-278 (desc.)
6	"	2-Cl-5-NO ₂ Ph	3 horas	ácido acético acuoso	291-293 (desc.)
7	Cl	2,4-Cl ₂ Ph	3 días	metanol y ace- tonitrilo	303 (desc.)
8	CH ₃	3-NO ₂ Ph	18 horas	etanol acuoso	238-240 (desc.)
9	"	4-(HO ₂ C)Ph	5 horas	ácido acético acuoso	311-312
10	"	4-piridilo	3 días	ácido acético acuoso	230-232 (desc.)
11	"	4-(H ₂ NCO)Ph	18 horas	etanol acuoso	294-295 (desc.)
12	"	4-CNPh	40 mints.	etanol acuoso	287-289 (desc.)
13	"	2-Cl-4-NO ₂ Ph	18 horas	etanol acuoso	148-150
14	"	4-BrPh	18 horas	etanol acuoso	280-281 (desc.)

(Continuación)

Com- pues- to No.	R ³	B	Duración de agitación a 10-25°C	Disolvente de cristaliza- ción	p.f. (°C)
15	CH ₃	2-F-6-ClPh	18 horas	ácido acético acuoso	255-258
16	"	2-Br-6-ClPh	24 horas	precipitado en ácido acético acuoso	288-290
17	"	2,6-F ₂ Ph	18 horas	ácido acético acuoso	297-299
18	"	2-Cl-4CNPh	4 horas	ácido acético acuoso	282-284
19	"	2,4-Cl ₂ Ph	3 horas	ácido acético acuoso	282-283
20	H	2,6-F ₂ Ph	18 horas	ácido acético acuoso	280-285
21	CH ₃	2,4,6-Cl ₃ Ph	18 horas	ácido acético acuoso	305-308
22	n-C ₃ H ₇	4-NO ₂ Ph	18 horas	etanol acuoso	274-280 (desc.)

EJEMPLO 2

Se añaden en porciones 25 g de tereftalaldehído a una mezcla agitada de 300 ml de ácido sulfúrico concentrado (98 % p/p) y 23 ml de agua, enfriada a 20-25°C. Se añaden entonces

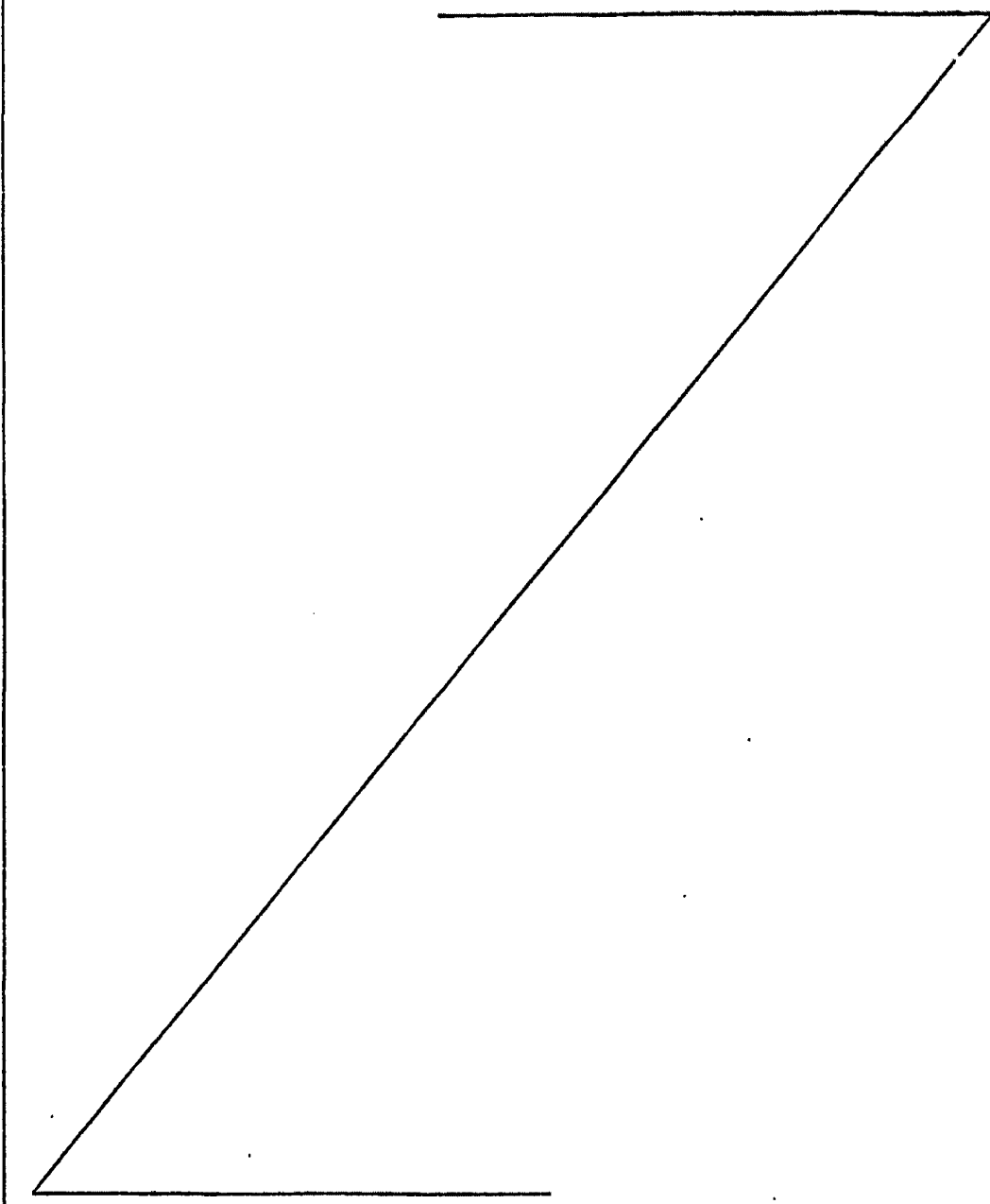
5 rápidamente 58 g de ácido o-cresótico (ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico) y la mezcla se agita adicionalmente a 20-25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en 1,5 litros de hielo-agua y el sólido precipitado se separa por filtra

10 50 % v/v para dar ácido 4"-formil-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-

-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico, p.f. 274-277°C (descomposición).

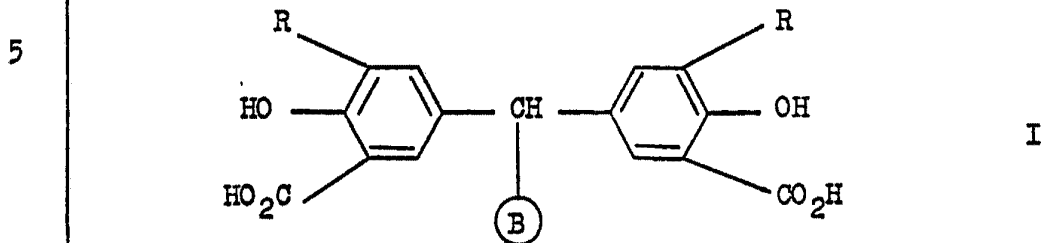
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental



REIVINDICACIONES

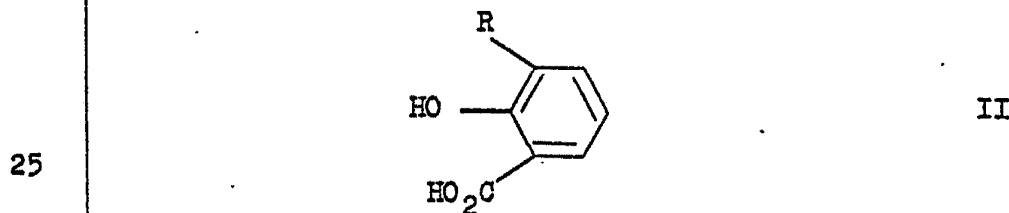
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos 3,3'-triarilmetanodicarboxílicos, de fórmula general:



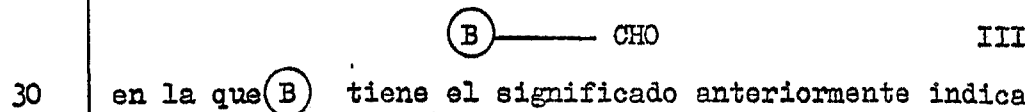
10 en la que R es hidrógeno, un radical alquilo C1-C6 o un átomo de halógeno, y (B) es un radical 4-piridilo, o un radical fenilo que puede contener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes elegidos del grupo que comprende átomos de halógeno, y radicales nitro, ciano, carbamilo, carboxi y formilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pero con exclusión de

15 aquellos compuestos de fórmula I en la que R es un radical metilo y (B) es un radical fenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo o 2,3,6-triclorofenilo; y con exclusión de aquellos compuestos de fórmula I en los

20 que R es hidrógeno y (B) es un radical 2,4-dinitrofenilo, caracterizado porque un ácido salicílico de fórmula:



en la que R tiene el significado anteriormente indicado, se hace reaccionar con un aldehído de fórmula:



en la que (B) tiene el significado anteriormente indicado, en

mce

presencia de un ácido fuerte, y después cuando es requerida una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con una base que contenga un catión farmacéuticamente aceptable.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido salicílico de fórmula II está presente en un exceso de 1 equivalente molar sobre el aldehído de fórmula III.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de ácido sulfúrico a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C.

15 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque en el material de partida de fórmula II R es un radical metilo y en el material de partida de fórmula III (B) es un radical 4-cianofenilo o 4-nitrofenilo.

5ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de ácidos 3,3'-triarilmetanodicarboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 11 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

22 DIC. 1977

Madrid

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GONZÁLEZ AGUIRRE Y CAÑA

Dr. en Farmacia y Químico

ME