

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

CONCEDIDA

| | | |
|-------|-----------------------|-------|
| 10 ES | 11 465515 | 10 AI |
| 21 | FECHA DE PRESENTACION | |
| 22 | 28 DIC. 1977 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|------------------------------|----------|---------|
| 30 PRIORIDADES: 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
|------------------------------|----------|---------|

| | | |
|------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------|

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.

72 INVENTOR (ES)

GERAINT JONES, DAVID SUMMERS THOMSON.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

UNE A - 4 MOD. 3106

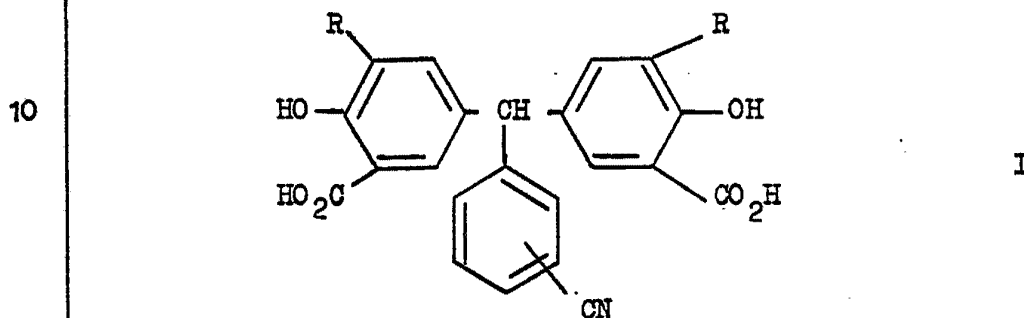
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILISESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

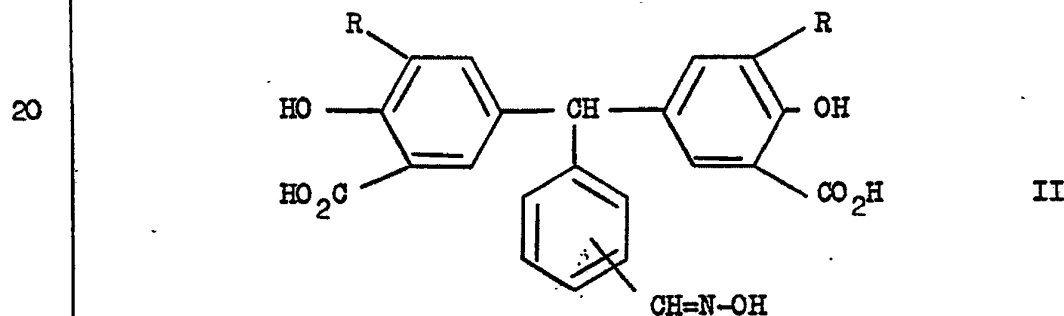
20 JUL. 1978

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 tópicamente a un área de inflamación.

5 De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la obtención de un derivado de ácidos 3,3'-triarilmetanodicarboxílicos de fórmula:



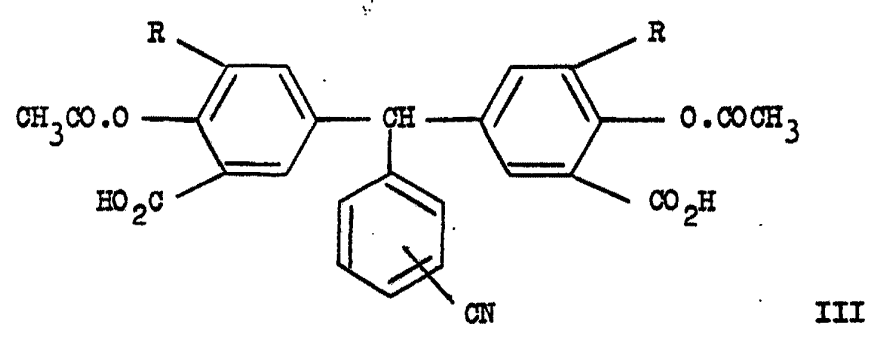
15 en la que R es hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; caracterizado porque una oxima de fórmula:



25 en la que R tiene el significado anteriormente indicado, se deshidrata por reacción con un agente deshidratante a una temperatura comprendida entre 50 y 200°C.

30 Un valor particularmente adecuado para R cuando es un radical alquilo C1-C6 es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo o butilo.

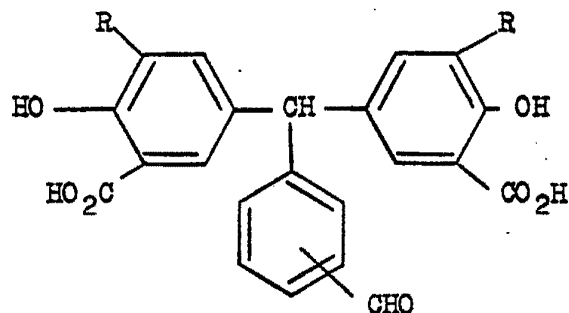
Un agente deshidratante particularmente adecuado es, por ejemplo, cloruro de tionilo, una mezcla de N,N-dimetilformamida o ácido fórmico y formato sódico, una mezcla de acetato de sodio y ácido acético, o anhídrido acético. Cuando se usa anhídrido acético como agente deshidratante el primer producto aislado del procedimiento es necesariamente un diacetato de fórmula:



pero este diacetato de fórmula III puede ser hidrolizado inmediatamente, por ejemplo por reacción con ácido acuoso, por ejemplo ácido sulfúrico o clorhídrico, o por reacción con base acuosa, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, a una temperatura comprendida por ejemplo entre 20 y 100°C.

La deshidratación se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo entre 50 y 200°C, y más particularmente entre 100 y 150°C, y en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo puede estar presente opcionalmente 1,1,2,2-tetracloroetano.

El material de partida de fórmula II puede ser preparado por reacción de un compuesto formilo de fórmula:



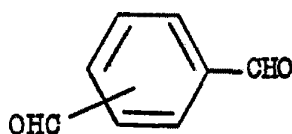
IV

5

en la que R tiene el significado anteriormente indicado con hidroxilamina usando condiciones convencionales para la formación de oximas de aldehidos.

10

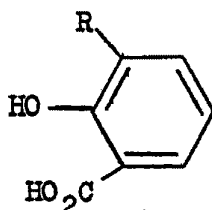
Los compuestos de fórmula de fórmula IV puede obtenerse a su vez por reacción de un dialdehido de fórmula:



V

15

con al menos dos equivalentes molares de un ácido salicílico de fórmula:



VI

20

en presencia de ácido sulfúrico concentrado, preferentemente a una temperatura comprendida entre 10 y 30°C.

25

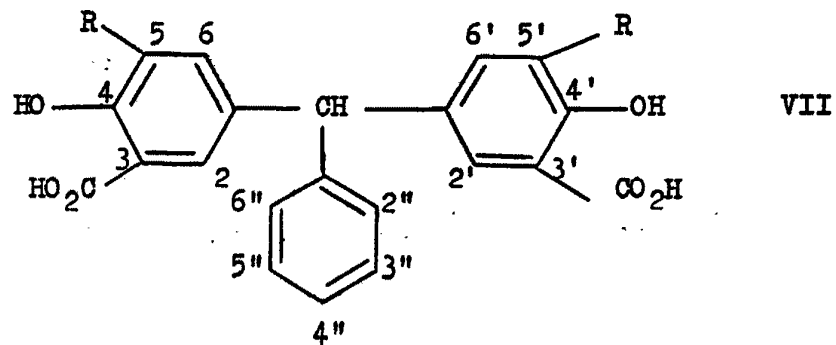
Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable, se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con una base que tenga un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, amoníaco o trietanolamina.

30

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 un 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.

La nomenclatura usada a lo largo de esta memoria está basada en el siguiente sistema de numeración, estando dada la fórmula VII únicamente como ejemplo:



Usando esta nomenclatura, un compuesto especialmente preferido de fórmula I que puede ser preparado por el procedimiento de la invención es el ácido 4''-ciano-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico.

Los compuestos de fórmula I poseen propiedades anti-inflamatorias cuando se aplican tópicamente a un área de inflamación y son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o estados inflamatorios de la piel, en animales de sangre caliente.

Además de las propiedades anti-inflamatorias, algunos de los compuestos de fórmula I poseen propiedades antibacterianas. Debe entenderse que estas propiedades antibacterianas constituyen solamente una adición de utilidad a las propiedades anti-inflamatorias y resultan insuficientes por sí mis-

mas para justificar la utilización de un compuesto que las posee exclusivamente como un agente anti-bacteriano.

5 Las propiedades anti-inflamatorias de un compuesto de fórmula I se pueden demostrar mediante un ensayo standard que comprende la inhibición de la inflamación inducida con
10 aceite de algodón en la oreja del ratón. La actividad de un compuesto individual en este ensayo depende de su estructura química particular, pero los compuestos específicos de fórmula I, tal y como se indican en la invención, producen una inhibición significativa de la inflamación a una dosis localmente aplicada del orden de 100 a 2.000 μ g por oreja. No se detectaron efectos tóxicos a la dosis activa utilizada en este ensayo.

15 Las propiedades anti-bacterianas de un compuesto de fórmula I se pueden demostrar en un ensayo convencional 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 en general los compuestos específicos de fórmula I, ilustrados en esta invención, resultan activos a una concentración del orden de 10 a 1000 partes por millón.

20 El procedimiento de la invención puede ser ilustrado por los ejemplos siguientes no limitativos donde, en los ejemplos 1 y 2 se describe el procedimiento de la invención y en el ejemplo 3 y 4 se describe la preparación de los materiales de partida.

EJEMPLO 1

30 Se añaden 2,1 ml de anhídrido acético a una suspensión de la oxima de ácido 4"-formil-4,4'-dihidroxi-5,5'-dime-

5 til-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico (4,35 g) y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 24 horas. Después de enfriarla a 20-25°C, la mezcla se agita vigorosamente con solución acuosa de hidróxido sódico 2N (unos 40 ml) de modo que la mezcla se mantenga próxima a un pH de 11. La fase acuosa se separa entonces y se acidifica a pH 3 con ácido clorhídrico. El sólido precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se reocrystaliza en una mezcla de metanol y acetonitrilo para dar ácido 4"-ciano-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenil-10 metanodicarboxílico, p.f. 287-289°C (descomposición).

EJEMPLO 2

15 Se agregó la oxima del ácido 4"-formil-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico (750 g) a una mezcla de ácido fórmico al 98-100 % (5 litros) y 1,4-dioctano (10 litros) seguido por hidrocloreuro de hidroxilamina (60 g) y formato sódico (60 g). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 10 horas, y entonces se enfrió a aproximadamente 5°C. El sólido así obtenido se separó por filtración, se lavó con agua (3 litros) e inmediatamente se reocrystalizó en 2-metoxietanol (2,5 litros), para dar ácido 4"-ciano-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico, p.f. 267-270°C (descomposición), con un rendimiento del 90 %. Ulterior cristalización en una mezcla (1:2 v/v) de 2-metoxietanol y acetonitrilo da material con un p.f. de 286-289°C (descomposición).

25 El hidrocloreuro de hidroxilamina puede ser omitido pero en este caso se obtienen rendimientos del compuesto 4"-ciano muy inferiores.

EJEMPLO 3

30 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 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 filtración, se lava con agua y se recristaliza en acetona acuosa al 50 % v/v para dar ácido 4"-formil-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico, p.f. 274-277°C (descomposición).

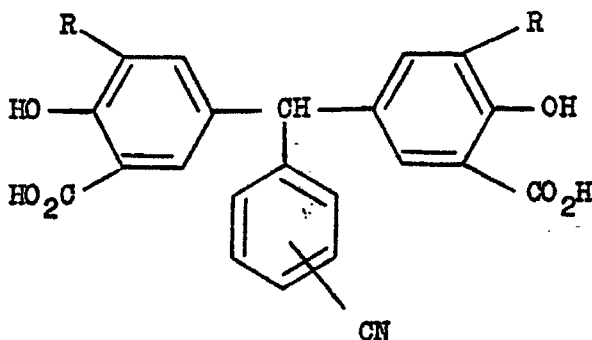
EJEMPLO 4

A 20-25°C, se añaden 16 g de hidrocloreuro de hidroxilamina a una solución de 42 g de ácido 4"-formil-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico en una mezcla de 300 ml de agua y 25 ml de solución acuosa de amoníaco (densidad 0,88). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 1 hora y se ajusta entonces a pH 4 por adición de ácido acético glacial (unos 20 ml). El sólido precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se reprecipita con ácido acético de la solución en una mezcla de amoníaco acuoso y acetona, para dar la oxima de ácido 4"-formil-4,4'-dihidroxi-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico, p.p. 2,75-2,77°C (descomposición).

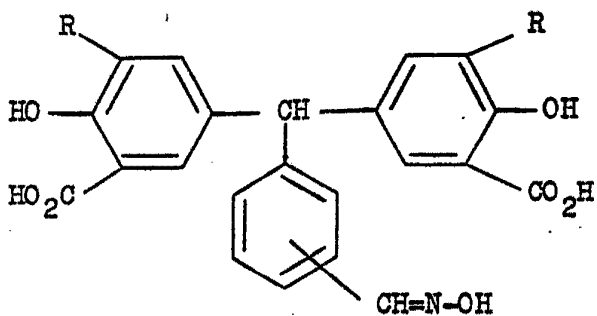
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

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



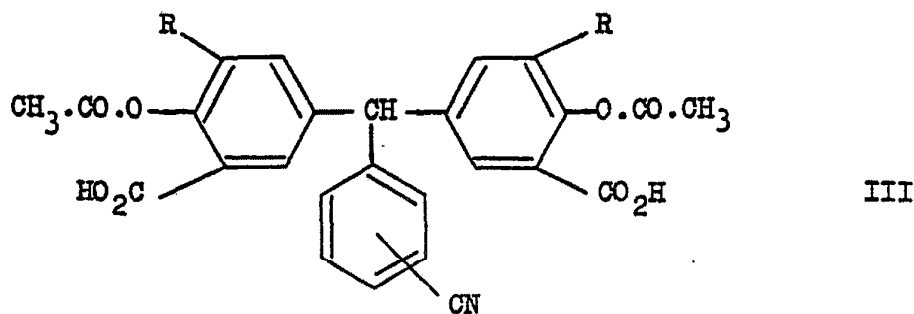
en la que R es hidrógeno o un radical alquilo C1-C6, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, caracterizado porque una oxima de fórmula:



25 en la que R tiene el significado anteriormente indicado, se deshidrata por reacción con un agente deshidratante a una temperatura comprendida entre 50 y 200 °C, y a continuación cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I se hace reaccionar éste con una base que tenga un catión farmacéuticamente aceptable.

30 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidratante es anhídrido acético, la deshidratación se efectúa a una temperatura comprendida en-

tre 100 y 150°C, y porque el diacetato intermedio de fórmula:



10 donde R tiene el significado anteriormente indicado en la reivindicación 1, que se obtiene por la deshidratación, se hidroliza por reacción con ácido acuoso o base acuosa a una temperatura comprendida entre 20 y 100°C.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de deshidratación es formato sódico y ácido fórmico, y la deshidratación se efectúa a una temperatura comprendida entre 100 y 150°C.

20 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque se usa como material de partida la oxima del ácido 4"-formil-5,5'-dimetil-3,3'-trifenilmetanodicarboxílico.

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

25 Esta Memoria consta de 10 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 28 DIC. 1977

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
 J. M. GOMEZ ACEBO Y COMBÓ
 p. p. Firmado: J. Suarez DIAZ