



255958

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,4'-BIFENILIL-BIS-
-GLIOXAL Y DE SUS COMPUESTOS DE ADICION DEL TIPO DIHIDRATO Y
DIALCOHOLATO", a favor de la firma italiana FRANCESCO VISMA-
RA S.p.A., domiciliada en CASATELNUOVO BRIANZA (Como) (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento que aquí se expone se refiere a la síntesis del 4,4'-bifenilil-bis-glioxal y a derivados funcionales de este compuesto, a saber, los compuestos de adición constituidos por el hidrato, los dialcoholatos y los bisulfitos dialcalinos, así como a las preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos.

En este invento, el 4,4'-difenilil-bis-glioxal está representado por la fórmula:



I

255958



3. tabla. Se ha inculcado a los animales por vía subcutánea una dosis mortal de virus de cultivo estándar. Veinticuatro horas antes o después de la inculcación, se ha administrado a una serie de animales el compuesto objeto de ensayo, ya sea por vía bucal, ya sea por vía nasal, ya sea por inyección intraperitoneal, a una dosis con mucho inferior a la dosis máxima tolerada. Los animales restantes se han conservado como vestigios. Después de un tratamiento de diez días de duración se ha mantenido a los animales en observación durante un mes.
10. El número de sobrevivientes es una indicación de la actividad del compuesto ensayado contra el virus de la hepatitis.

T A B L A I.

| Compuesto ensayado | Virus HTV_3 | | Número de sobrevivientes |
|---|---------------|-----------------------|--------------------------|
| | Dosis mg, kg | Vía de administración | |
| $4,4' - OHCCOC_6H_4C_6H_4COCHO \cdot 2H_2O$ | 75 | subcutánea | 80 |
| | 425 | nasal | 75 |
| | 425 | bucal | 70 |
| $4,4' - OHCCOC_6H_4C_6H_4COCHO \cdot 2C_2H_5OH$ | 85 | bucal | 90 |
| $4,4' - OHCCOC_6H_4C_6H_4COCHO \cdot 2NaHSO_3$ | 237 | subcutánea | 66 |

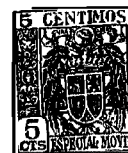
15. Los compuestos han demostrado ser activos en el organismo del animal huésped en todas las formas de administración, es decir, por vía subcutánea, bucal y nasal. Los productos ejercen el efecto antiviral tanto si se administran antes como después del tratamiento. En consecuencia, los nuevos derivados del bis-glioxal a que se refiere este invento convienen para la quimioprofilaxia lo mismo que para la quimioterapia de las infecciones viscerotrópicas, y en particular de las infec-



ciones del hígado, debidas a virus.

- El método de tratamiento o de prevención de la hepatitis por virus en los organismos de los animales y en el hombre, por medio de los compuestos a que se refiere este invento, consiste en administrar estos compuestos al interior en cantidad suficiente para reducir la infección. Los compuestos pueden prepararse según diferentes fórmulas que permiten administrarlos de cualquier modo conveniente, pero de preferencia se les administra asociados con un soporte o vehículo farmacéutico no tóxico y adecuado, que puede ser líquido o sólido según la vía de administración que se desee. Por ejemplo, si la composición está destinada a administrarse por la boca, pueden utilizarse preparaciones en forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, suspensiones u otras formas de unidad de dosificación apropiada, encerrando la substancia activa en cantidad entre 10 mg aproximadamente y 500 mg aproximadamente. Para la administración por vía parentérica, se recurre a soluciones o suspensiones en líquidos estériles, preparados según los procedimientos usuales de la técnica farmacéutica.
- El 4,4'-bifenilil-bis-glioxal a que se refiere este invento puede prepararse con facilidad mediante oxidación del 4,4'-diacetilbifenilo, el cual, a su vez, se prepara a partir del bifenilo por tratamiento con cloruro de acetilo y cloruro de aluminio según Long y Henze (J. Am. Chem. Soc. 63, 1939, 1941).
- La oxidación del 4,4'-diacetilbifenilo puede llevarse a cabo ventajosamente con el bióxido de selenio en un disolvente orgánico inerte como el dioxano, el tetrahidrofurano, la acetona, el alcohol, el hexano, el benceno, etc. Aunque la cantidad teórica de bióxido de selenio sea de dos moles por un

255958



mol de 4,4'-diacetilbifenilo, es preferible emplear un exceso de agente oxidante, por ejemplo aproximadamente tres a siete moles. La temperatura a que se caliente la mezcla reaccional debe estar comprendida entre 30 y 130°C aproximadamente; para mayor comodidad, se calentará por ejemplo a la temperatura de ebullición del disolvente orgánico empleado. Pueden emplearse temperaturas inferiores al punto de ebullición si se prevé una mixtion suficiente de la mezcla. Esta última se calienta durante un período comprendido entre 30 minutos y 20 horas. De preferencia, la duración de la reacción es aproximadamente de 1 a 10 horas a temperaturas de aproximadamente 50 a 100°C.

Si se efectúa la oxidación en condiciones prácticamente anhidras, se obtiene el 4,4'-bifenilil-bis-glioxal en estado anhidro. Su dihidrato y sus dialcoholatos se obtienen como compuestos de adición por reacción del glioxal anhidro con agua o con un alcohol, de ordinario a la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente superior, por ejemplo hasta 100°C aproximadamente, durante períodos de unos 10 minutos a unas 10 horas. Como variante, puede obtenerse el dihidrato de 4,4'-bifenilil-bis-glioxal directamente a partir del 4,4'-diacetilbifenilo, si se efectúa la reacción de oxidación con el bióxido de selenio en condiciones no anhidras, por ejemplo en una solución acuosa de dioxano.

Los dialcoholatos se obtienen generalmente poniendo en reacción glioxal, anhidro o hidratado, con un alcohol en condiciones anhidras, de ordinario en un exceso del alcohol correspondiente al dialcoholato derivado, calentando suavemente a unos 50°C. El glioxal pasa gradualmente a solución. El enfriamiento separa el dialcoholato deseado en forma del producto de adición. También puede calentarse el hidrato cristali-

255958



no en un exceso de alcohol en estado anhidro, con eliminación del agua formada por destilación azeotrópica, eventualmente por medio de un disolvente como el benceno, el xileno, o el tolueno, para obtener el dialcoholato deseado.

5. Los compuestos de adición de bisulfito disódico o dipotásico se obtienen haciendo reaccionar el bis-glicxal, anhidro o hidratado, con una cantidad equivalente, aproximativamente bimolar, de bisulfito sódico o potásico en una solución acuosa de alcohol.

10. Los ejemplos que siguen aclaran los productos a que se refiere este invento.

EJEMPLO 1.

15. Se calienta a 60°C una mezcla de 6,2 g de bióxido de selenio y 20 cc de dioxano anhidro, mientras se agrega gota a gota una solución de 4,3 g de 4,4'-disetilbifenilo en 40 cc de dioxano anhidro.

20. Se calienta al reflujo esta mezcla durante 5 horas en condiciones anhidras; luego se filtra en caliente y se evapora en parte. El enfriamiento provoca la separación del 4,4'-bifenilil-bis-glioxal, que sirve para preparar un compuesto de adición con el bisulfito sódico. Se obtiene este compuesto disolviendo 3 g de bifenilil-bis-glioxal en 100 cc de alcohol etílico y tratando esta solución mediante 200 cc de una solución acuosa de 6 g de bisulfito sódico exento de sulfato sódico.

25. Después de dejar reposar el todo durante una noche a la temperatura ambiente, se obtiene un precipitado cristalino que es el compuesto de adición de 4,4'-bifenilil-bis-glioxal y de bisulfito bisódico deseado.

30. De la misma manera se forma el compuesto de adición correspondiente con el bisulfito dipotásico.

255958



EJEMPLO 2.

5. Se calienta a 70°C una mezcla de 3,1 g de bióxido de selenio, 2 cc de agua y 2 cc de dioxano, mientras se le agregan gota a gota 2,4 g de 4,4'-dicetilbifenilo en 20 cc de dioxano. Arretada como en el ejemplo 1, la mezcla da el hidrato de 4,4'-bifenilil-bis-glioxal, de punto de fusión 160-162°C.

10. Se tratan 8,5 g del hidrato de glioxal a 60°C con agitación continua y por medio de 60 cc de alcohol etílico anhidro. Cuando todo el producto ha pasado a solución, se obtiene por enfriamiento un precipitado cristalino, el cual se filtra y se lava con un poco de alcohol etílico frío. El dietilato de 4,4'-bifenilil-bis-glioxal tiene un punto de fusión de 127°C.

EJEMPLO 3.

15. Una mezcla de 15 g de hidrato de bifenilil-bis-glioxal y 120 cc de alcohol metílico anhidro se calienta suavemente a 50°C mientras se agita hasta que la mezcla se vuelva límpida. El enfriamiento provoca la separación del dimetilato; punto de fusión, 104-105°C.

20. De la misma manera, empleando los mismos excesos de alcohol, se preparan los derivados siguientes: el di-n-propilato, de punto de fusión 130°C; el diisopropilato, de punto de fusión 125°C; el dibutilato, el citronelilato y el alilato.

EJEMPLO 4.

25. Se agrega gota a gota una solución de 7,5 g de 4,4'-dicetilbifenilo en 50 cc de tetrahidrofurano a una mezcla de 11,5 g de bióxido de selenio y 20 cc de tetrahidrofurano. Se calienta al reflujo la mezcla reaccional durante varias horas y luego se filtra en caliente. Se añade una pequeña cantidad de agua y se separa en el momento del enfriamiento el hidrato desecado del 4,4'-bifenilil-bis-glioxal.

30.

255958



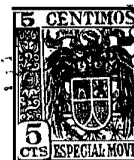
Se hace reaccionar este compuesto (5,8 g) con 45 cc de alcohol metílico normal durante tres horas a 50°C, para obtener el dimetilato como producto de adición.

EJEMPLO 5.

5. Una mezcla de 4 g de hidrato de bifenilil-bis-glioxal y 40 cc de alcohol bencílico anhidro se calienta al reflujo durante 6 horas en un aparato como el descrito en Org. Syn. Coll. 3, 392, que comprende un embudo interior lleno de una mezcla de anhídrido fosfórico y de una sustancia que facilita la filtración.

10. El licor madre se concentra luego parcialmente en vacío y se enfría para formar el dibencilato deseado. Sustituyendo en la reacción precipitada el alcohol bencílico por el alcohol octílico normal, se obtiene el di-n-octilato de 4,4'-bifenilil-bis-glioxal correspondiente.

15. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieren en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



255958

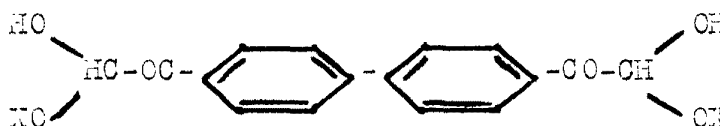
NOTA

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento para la preparación del 4,4'-bifenilil-bis-glioxal de fórmula:



5. y de sus compuestos, de adición del tipo dihidrato y dialcoholato de fórmula:



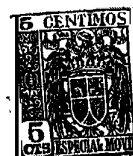
10. en la cual K designa el hidrógeno o un radical de hidrocarburo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono inclusive, el cual procedimiento consiste fundamentalmente en tratar el 4,4'-diacetilbifenilo por medio de un agente de oxidación en una diluente de reacción, en condiciones adecuadas, y en hacer seguir un tratamiento ulterior por medio de un alcohol.

15. 2. Un procedimiento según la reivindicación anterior en el que se emplea como agente de oxidación el bióxido de selenio.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 en el que se emplea como diluyente de reacción un disolvente orgánico inerte, como el dioxano y el tetrahidrofurano.

20. 4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 en el que se efectúa la reacción de oxidación en condiciones

255958



esencialmente anhídros, a fin de obtener anhídros el 4,4'-bifenilil-bis-glioxal.

- b. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4 en la que se efectúa la reacción oxidadora en presencia de agua, para obtener directamente el dihidrato de 4,4'-bifenilil-bis-glioxal.
10. c. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5 en el que se somete el 4,4'-bifenilil-bis-glioxal anhídros o dihidratado a un tratamiento ulterior por medio de un alcohol cualquiera, elegido entre los alcoholes alifáticos, saturados o insaturados, o los alcoholes ciclo o arilalifáticos, a fin de obtener el dialcoholato correspondiente del 4,4'-bifenilil-bis-glioxal.
15. 7. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6 en el cual se caracteriza el 4,4'-bifenilil-bis-glioxal anhídros en forma de su derivado de adición con un bisulfito alcalino obtenido por tratamiento del bis-glioxal con una cantidad equivalente, aproximadamente bimolecular, del bisulfito alcalino deseado en una solución alcohólico-acuosa.
20. 8. Un procedimiento para la preparación de 4,4'-bifenilil-bis-glioxal y de sus compuestos de adición del tipo dihidrato y dialcoholato.
25. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Febrero de 1950.

FRANCESCO VISMARA S.p.A.

p. a.

tr:sb
R/rm.