



265991

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BIFENILO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de bifenilo y a un procedimiento para su preparación. Más particularmente, se refiere al 1-(4-bifenilil)-2-amino-propano y sales de adición de ácido de éste, así como a un proceso para fabricarlos, proceso que comprende el hidrogenar catalíticamente, en presencia de amoníaco, 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano o la oxima de éste y, si se desea, el convertir el producto obtenido en una sal de adición de ácido.

Cuando se emplea como material de partida la cetona  
10. 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano, la hidrogenación catalítica de

20 MAR



265991

5. éste en presencia de amoníaco se lleva a cabo de preferencia bajo presión y empleando níquel Raney como catalizador. En este caso, la reacción hidrogenadora se efectúa ventajosamente a temperaturas elevadas, por ejemplo temperaturas de unos 80° a 110°C. Una modalidad preferida de realización es la que comprende el añadir la cetona y un alcohol, tal como el metanol o el etanol (actuando como disolvente), y el níquel Raney a una autoclave de hidrogenación e introducir amoníaco puro, dejando que se forme la cetimida intermedia sin sacudir la autoclave de hidrogenación, mientras se eleva paulatinamente la temperatura reaccional hasta 90-95°C, y manteniendo esta última temperatura durante varias horas. Antes de calentar la mezcla reaccional, está indicado introducir un gas inerte, por ejemplo nitrógeno, en el recipiente reaccional, para producir en él una presión de unas 20 atmósferas de manómetro. La hidrogenación se efectúa entonces introduciendo gas hidrógeno a una presión de manómetro de unas 100 atmósferas mientras se sacude bien.
10. Cuando para material de partida se emplea la oxima 1-(4-bifenilil)-2-hidroximino-propano, se refiere también en este caso hidrogenar catalíticamente bajo presión y emplear níquel Raney como catalizador. Pero además se prefiere en este caso efectuar la hidrogenación a temperatura ambiente o temperatura moderadamente elevada, por ejemplo a temperaturas de unos 20° a unos 40°C, para mayor ventaja en solución alcohólica. Una modalidad apropiada de realización es la que comprende el hidrogenar a temperatura de 20-25°C y bajo presión de hidrógeno de 40 atmósferas de manómetro.
15. Los materiales de partida antes mencionados, el 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano y la oxima de éste, el 1-(4-bifenilil)-2-
- 20.
- 25.
- 30.

265991



hidroximino-propano, son sustancias nuevas. El compuesto 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano puede hacerse, por ejemplo, partiendo del cloruro de 4-fenil-bencilo. Este último, que es un compuesto conocido, se hace reaccionar con cianuro de metal alcalino para formar cianuro de 4-fenil-bencilo; para mayor ventaja se realiza en un disolvente orgánico, tal como la dimetilformamida, y a temperaturas moderadamente elevadas, por ejemplo de 60-70°C. El cianuro de 4-fenil-bencilo se hace reaccionar con un acetato de alkilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, en solución de etilato sódico alcalino, con lo que se forma cianuro de 4-fenil-alfa-acetil-bencilo. Hidrolizando el grupo nitrilo y descarboxilando (reacción que se efectúa ventajosamente en medio ácido, por ejemplo por reflujo en una mezcla de ácido acético glacial y cloruro de hidrógeno), se obtiene 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano.

El otro material de partida, el 1-(4-bifenilil)-2-hidroximino-propano, puede hacerse partiendo del bifenil-4-aldehído. Este último se condensa con nitroetano, con lo que se forma el nuevo intermedio 1-(4-bifenilil)-2-nitro-propeno-(1). Esta condensación se efectúa convenientemente en un matraz de fondo redondo provisto de condensador de reflujo y colector de agua, por calentamiento de los reactivos reunidos en un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo tolueno o xileno. El derivado nitropropeno que se forma se hidrogena entonces en solución alcohólica, en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo paladio/carbón, y en presencia de un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido bromhídrico, a temperatura moderadamente elevada, con lo que se forma 1-(4-bifenilil)-2-hidroximino-propano.

El 1-(4-bifenilil)-2-hidroximino-propano puede obtenerse



también haciendo reaccionar 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propeno con clorhidrato de hidroxilamina y acetato sódico en alcohol.

El nuevo compuesto 1-(4-bifenilil)-2-amino-propeno es una substancia básica y forma sales de adición de ácido con ácidos como los que se encuentran en la práctica farmacéutica. Ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables que pueden emplearse para formar las sales de adición de ácido de este invento son los ácidos inorgánicos, en especial los ácidos minerales (por ejemplo, ácidos halohídricos -tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico-, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, etc.), y los ácidos orgánicos (como el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido etansulfónico, etc.).

La nueva base antes mencionada, 1-(4-bifenilil)-2-amino-propeno, y sus sales de adición ácida con ácidos farmacéuticamente aceptables, demuestran valiosas propiedades farmacológicas, en especial actividad depresora del apetito sin efectos colaterales indeseables, y en consecuencia estos compuestos son útiles como agentes anoréxicos en el tratamiento de la obesidad, y en particular de la obesidad ocasionada por la alimentación excesiva.

Los compuestos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que contengan los compuestos o sus sales en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica, por ejemplo oral o parentérica, Para componer las preparaciones pueden emplearse substancias que no reaccionen con los compuestos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialkilenglicoles, jaleas de petróleo o cual-



23

5. quier otro vehículo conocido que se emplee para la preparación de medicamentos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o bien forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener sustancias auxiliares, tales como agentes de preservación, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulsionantes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras sustancias de utilidad terapéutica.
- 10.

El invento se expone con ulterior detalle en los ejemplos que siguen, los cuales tienen por objeto ilustrarlo pero sin establecer ninguna limitación. Las temperaturas están registradas en grados centígrados.

15. EJEMPLO 1.

20. En una autoclave de hidrogenación de 500 cc se encierran 61 g de 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano, 15 g de níquel Raney y 70 cc de metanol y se pasan a la mezcla reaccional 85 g de amoníaco. Se introduce gas nitrógeno a presión de 20 atmósferas de manómetro. Durante un periodo de 30 minutos, se calienta a 90-95° la mezcla reaccional y luego se mantiene esta temperatura durante 2 horas. El gas hidrógeno se introduce a una presión de 100 atmósferas de manómetro, mientras se sacude vigorosamente la mezcla reaccional. Al cabo de una hora aproximadamente,
25. se ha absorbido la cantidad de hidrógeno calculada. Para completar la reacción, se sacude la mezcla durante un periodo adicional de 24 horas. Luego se la enfría, se separa por filtración el catalizador, se concentra el filtrado y se destila el residuo en vacío. Se obtienen así 56,5 g de 1-(4-bifenilil)-2-amino-propano, de punto de ebullición 124°/0,005 mm.
- 30.



El clorhidrato preparado con esta base funde a 243-246°. Es difícilmente soluble en agua, más fácilmente soluble en alcoholes inferiores e insoluble en éter.

El material de partida, 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano, puede prepararse de la manera siguiente:

5. Se calientan, a 60°, 145 g de cianuro sódico pulverizado en 565 cc de dimetilformamida y 13,3 cc de agua. Mientras se agita, se añade a esta mezcla una solución de 555 g de cloruro de 4-fenil-bencilo en 565 cc de dimetilformamida, con una rapidez tal que la temperatura no se remonte por encima de 70°. Se agita la mezcla reaccional durante un período adicional de 4 horas, a 70°, luego se filtra en caliente y el filtrado se mezcla con 2000 cc de agua. El producto reaccional se extrae con benceno, se evapora la solución bencénica y se destila el residuo, con lo que se obtienen 446 g de cianuro de 4-fenil-bencilo, de punto de ebullición 146-150°/0,03 mm. Este nitrilo se solidifica y es recristalizado en etanol, después de lo cual tiene el punto de fusión 92-94°.
10. 460 g de cianuro de 4-fenil-bencilo en 390 cc de acetato de etilo se añaden a una solución de 74 g de sodio en 1600 cc de etanol absoluto y se refluje durante 7 horas. La sal sódica del cianuro de 4-fenil-alfa-acetilbencilo se precipita; después de enfriar la solución, separar el precipitado por filtración y secar, se obtiene este producto con un rendimiento de 496 g. Se acidifica el producto con ácido acético y se obtiene así cianuro de 4-fenil-alfa-acetil-bencilo, que es recristalizado en etanol, después de lo cual tiene el punto de fusión 148-150°.
15. 575 g de cianuro de 4-fenil-alfa-acetil-bencilo se refluje en 1700 cc de ácido acético glacial y 4900 cc de

30.



25291

ácido clorhídrico concentrado, durante 38 horas y con agitación. Se enfría la mezcla reaccional, se la mezcla con una gran cantidad de agua y se la extrae con cloruro de metileno. Se separa por destilación el cloruro de metileno y se fracciona el residuo, con lo que se obtienen 383 g de 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano, de punto de ebullición 150-152°/0,03 mm.

5.

EJEMPLO 2.

En una autoclave de hidrogenación de 1 litro de capacidad se encierran 40 g de 1-(4-bifenilil)-2-hidroximino-propano, 20 g de níquel Raney y 640 cc de metanol, y se introducen en la autoclave 64 g de amoníaco. Luego se hidrogena la mezcla a 20-25° y 40 atmósferas de presión manométrica. Una vez cesada la absorción de hidrógeno, se filtra la mezcla reaccional para eliminar el catalizador, se evapora el filtrado a presión baja y se destila el residuo en vacío, con lo que se obtienen 36 g de 1-(4-bifenilil)-2-amino-propano, de punto de ebullición 124°/0,005 mm. El clorhidrato preparado con la base últimamente mencionada tiene las mismas propiedades que el descrito en el ejemplo 1.

10.

15.

20.

El material de partida, 1-(4-bifenilil)-2-hidroximino-propano, puede prepararse de la manera siguiente:

Se disuelven en 85 cc de tolueno 109 g de bifenil-4-aldehído. A la solución se añaden 62 cc de nitroetano, 3,5 cc de n-butilemina, 3,5 cc de ácido acético glacial y 0,25 g de ácido p-toluensulfónico. La mezcla se refluje durante 22 horas en un matraz de fondo redondo, provisto de condensador de reflujo y colector de agua. Luego se vierte la solución caliente en 300 cc de etanol y se deja reposar hasta el día siguiente en el refrigerador, para que el producto cristalice.

25.

30.

Se obtienen así 124 g de 1-(4-bifenilil)-2-nitro-propano-(1),



de punto de fusión 124-126°.

Se disuelven en 600 cc de metanol 72 g de 1-(4-bifenilil)-2-nitro-propeno-(1), se añaden 6 cc de ácido bromhídrico concentrado y 6 g de carbón paladizado al 5%, y se hidrogena la mezcla, con lo que la temperatura se remonta hasta unos 45°.

5.

Una vez cesada la absorción de hidrógeno, se calienta la mezcla hasta ebullición para mantener el producto reaccional en solución y se filtra la mezcla caliente. El filtrado se mixtura

10.

con 200 cc de agua caliente, con lo que cristaliza 1-(4-bifenilil)-2-hidroximino-propeno, de punto de fusión 142-144°; rendimiento, 63 g.

15.

Una alternativa para preparar este último producto es condensar 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propeno con clorhidrato de hidroxilamina en solución alcohólica, en presencia de acetato sódico. El producto así obtenido funde a 142-144° y es idéntico a la oxima obtenida en la forma descrita antes.

E J E M P L O 3.

20.

Para la preparación de tabletas de 150 mg que contienen 20 mg de sustancia activa, se mezclan íntimamente entre sí 20 partes en peso de clorhidrato de 1-(4-bifenilil)-2-amino-propeno, 60 partes en peso de lactosa, 65 partes en peso de almidón de maíz, 4 partes en peso de talco y 1 parte en peso de estearato de magnesio, y la masa obtenida se prensa formando tabletas.

25.

E J E M P L O 4.

30.

Para la preparación de tabletas de 200 mg que contienen 40 mg de sustancia activa, se mezclan íntimamente entre sí 40 partes en peso de clorhidrato de 1-(4-bifenilil)-2-amino-propeno, 80 partes en peso de lactosa, 75 partes en peso de almidón de maíz, 4 partes en peso de talco y 1 parte en peso



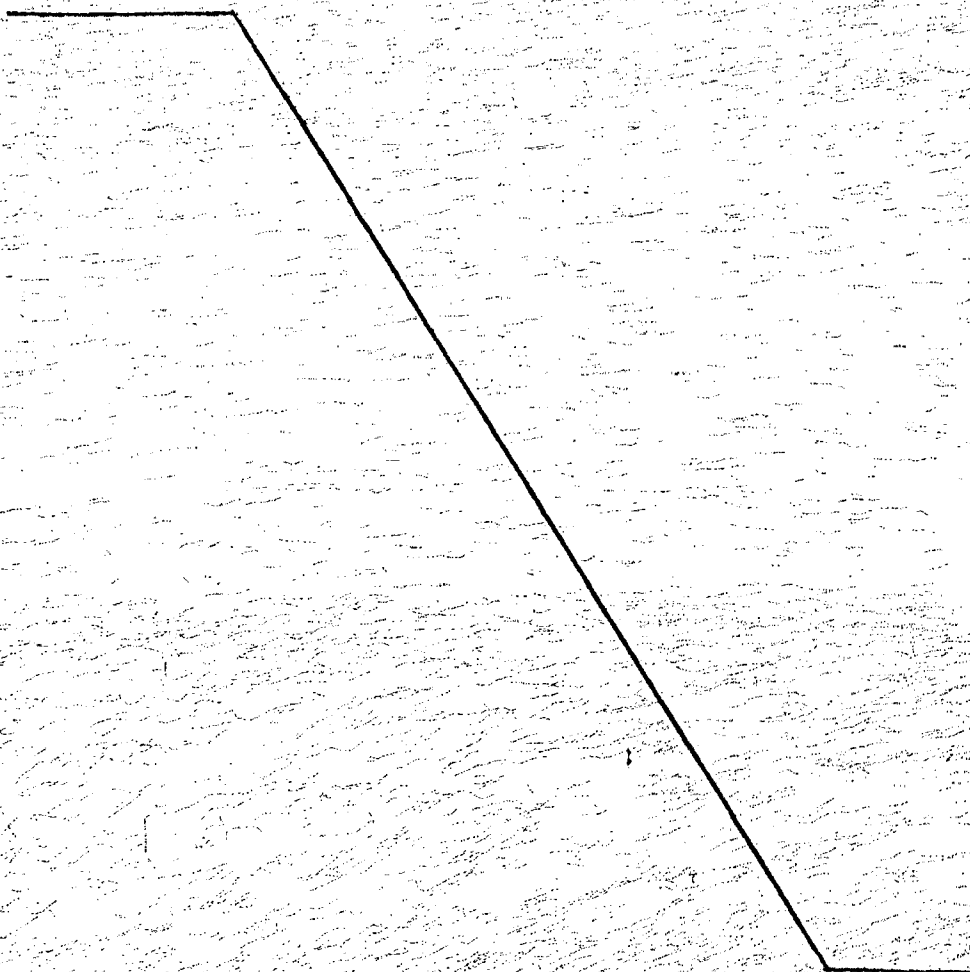
205991

de estearato de magnesio, y la masa obtenida se prensa formando tabletas.

5.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran 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.

= . =





265991

NOTA

265.991

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza núms 3281/60 del 24 de Marzo de 1960:

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo, que comprende el hidrogenar catalíticamente 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano, o su oxima, en presencia de amoníaco y, si se desea, el convertir el producto obtenido en una sal de adición de ácido.
10. 2. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 1-(4-bifenilil)-2-oxo-propano y efectuarse la hidrogenación bajo presión por medio de níquel Raney como catalizador y a temperaturas elevadas, de preferencia a temperaturas de unos 80° a unos 110°C.
15. 3. Procedimiento en conformidad con lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por emplearse como material de partida 1-(4-bifenilil)-2-hidroximino-propano y efectuarse la reacción de hidrógenación bajo presión por medio de níquel Raney como catalizador y a temperatura aproximada a la ambiente o a temperaturas ligeramente elevadas, de preferencia a temperaturas de unos 20° a unos 40°C.
20. 4. Procedimiento según se reivindica de 1 a 3 en el cual la fabricación de preparaciones dotadas de actividad depresora del apetito, se caracteriza por el hecho de que 1-(4-bifenilil)-2-amino-propano o una sal de éste con un ácido
- 25.



265991

farmacéuticamente aceptable se ponen en forma medicinalmente aceptable, tal como tabletas, losanges, grageas, cápsulas o supositorios, por medio de los excipientes usuales, sólidos o líquidos, que se emplean en farmacia.

5. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10. Madrid, a 23 de Marzo de 1961.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIETE ANONYME.

p. a.

F.P.

tr:sb  
R/rm.