

338699

S/Ref.: MDH/BG-H.9112  
Cas 11-0.8922



N/Ref.: O.G. 14.766/mcl.

PATENTE DE INVENCION.  
=====

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL ACIDO  
4-HIDROXIBENZOICO".  
-----

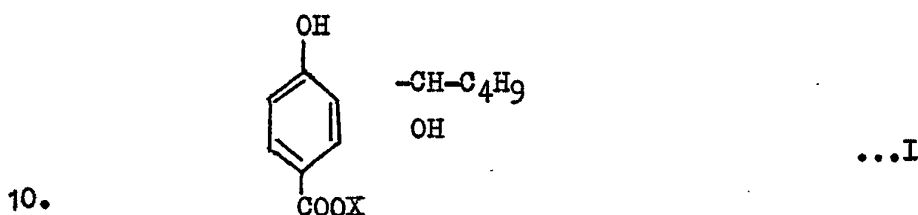
Solicitante: La Sociedad suiza; AG. FUR CHEMISCHE UND MEDIZINIS  
CHE FORSCHUNG, domiciliada en Alpenquai 4, LUCERNE  
(Suiza).  
-----

Inventor: Charles HOFFMANN.  
-----



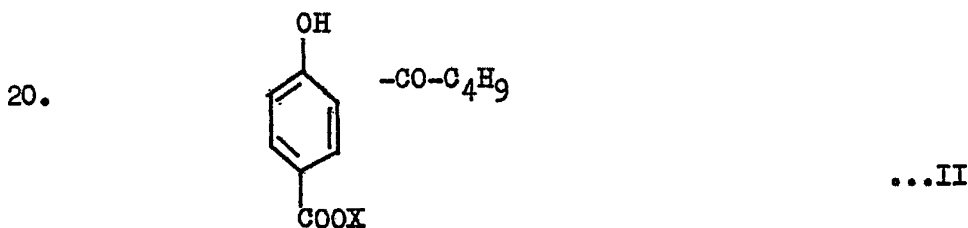
La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido 4-hidroxi-benzóico.

Los nuevos compuestos preparados de acuerdo con la invención comprenden el ácido 3-(alfa-hidroxipentil)-4-hidroxi-benzóico y sus ésteres y sales de fórmula I:



en la que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo), o un catión de metal alcalino o alcalino térreo o de amonio o de amina (alifática o aromática).

15. El procedimiento para la producción de los nuevos compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención consiste en someter a un tratamiento de reducción una cetona correspondiente de fórmula II:



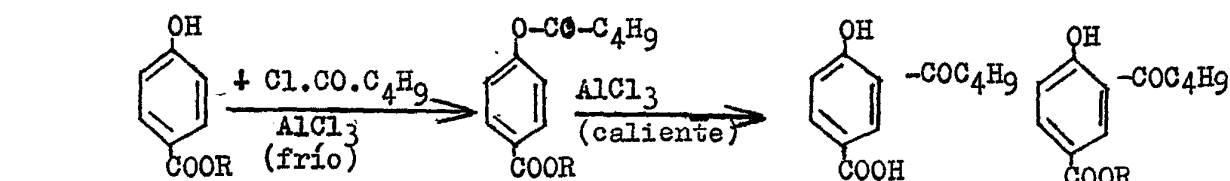
Este procedimiento puede ser una reducción catalítica por el hidrógeno bajo presión en presencia de níquel Raney o de negro de paladio, o bien un tratamiento con un borohidruro alcalino en un medio disolvente. El producto procedente de la reducción es una sustancia sólida soluble en el agua y en los medios alcalinos.

La cetona de fórmula II puede obtenerse por la reacción clásica de Friedel-Crafts, es decir por acción del cloruro de ácido apropiado sobre un éster del ácido para-hidroxi-benzóico en pre

30.



sencia de cloruro de aluminio. Se puede obtener igualmente en dos etapas, preparando primeramente, en frío, el éster fenólico por medio del cloruro de ácido, y sometiendo seguidamente este éster a una reagrupación del tipo Fries. En este caso, el producto obtenido es una mezcla del ácido libre y de su éster según el esquema -- reaccional siguiente:

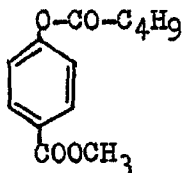


10. El ácido y el éster pueden separarse por diferencia de solubilidad en una solución acuosa de bicarbonato sódico.

En los ejemplos que siguen se ilustrará la producción de los compuestos de acuerdo con la invención.

EJEMPLO

15. A.- Producción del éster metílico del ácido 4-n-butylcarboxibenzóico



20. Una mezcla de 50 ml de tetracloretano, 8,5 ml. de cloruro de valeroilo y 19 g. de cloruro de aluminio se calienta a 0°C y se añaden 10 g. de p-hidroxibenzoato de metilo en pequeñas porciones con agitación.

El ácido clorhídrico se desprende inmediatamente.

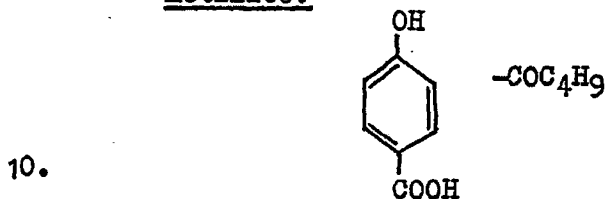
25. Se deja la mezcla en reposo durante una noche a la temperatura ambiente, luego se vierte sobre hielo. El tetracloretano se decanta, se lava con agua hasta su neutralidad, se seca sobre cloruro de calcio y el disolvente se evapora por vacío.

30. El residuo se fracciona a 180-183°C bajo una presión de 15 mm. y da 11 g. de producto inodoro que tiene un índice de refracción de  $n_D^{20} = 1,505$ , que es el producto deseado.



Se puede obtener el mismo producto cuando se utiliza el tetracloruro de estaño SnCl<sub>4</sub> como catalizador. En este caso, el producto se destila a 154°C bajo una presión de 3 mm. Tiene el mismo índice de refracción que anteriormente. Se obtiene con un rendimiento del 90% de la teoría.

5. B.- Producción del ácido 3-pentanoil-4-hidroxibenzóico y de su éster metílico.



15. En un frasco refrigerado, se introducen 16,9 g. de cloruro de aluminio y 10 g. de éster obtenido en A. Se calienta lentamente la mezcla a 120°C durante 30 minutos. Se desprende ácido clorhídrico. Se continúa el calentamiento a 160-165°C durante 2 horas hasta que cese el desprendimiento de ácido clorhídrico.

20. La mezcla se refrigera y se vierte con agitación sobre una mezcla de hielo y de ácido clorhídrico. El producto sólido de color beige que se precipita se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Este producto es una mezcla de ácido libre deseada y de su éster. Se separan por tratamiento mediante una solución acuosa de bicarbonato sódico. El producto, después de su tratamiento, se filtra y el filtrado se calienta con el ácido clorhídrico. Se obtiene así el ácido de la fórmula indicada; punto de fusión (bloque Kofler) 190°C.

25. Análisis: calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> - C = 64,85 - H = 6,35  
hallado C = 65,18 - H = 6,39

El éster metílico que se obtiene simultáneamente se recristaliza en el metanol y tiene un punto de fusión de 86-87°C.

30. Análisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> - C = 66,08 - H = 6,83  
hallado C = 66,5 - H = 6,96



Este éster, calentado con un exceso de 10% en peso de sosa cáustica se saponifica muy rápidamente para dar el ácido libre - que tiene un punto de fusión de 190°C.

C.- Producción del éster metílico del ácido 3-pentanoil-4-hidroxi-- benzóico.

5.

A una mezcla de 76 g. de p-hidroxibenzoato de metilo, 61 g. de cloruro de valeroilo y 750 ml. de tetracloretano, se añaden - por pequeñas porciones, con agitación, 140 g. de cloruro de alumi-- nio.

10.

La mezcla resultante se calienta sobre un baño de aceite a 130°C durante 6 horas. Después de su refrigeración, se vierte la - mezcla en una mezcla de hielo troceado y de ácido clorhídrico con-- centrado (150 ml.). La capa orgánica se decanta, se lava con agua, el tetracloretano se evapora y el residuo se destila en vacío.

15.

A 156-158°C (presión de 3 a 4 mm.) se obtienen 85 g. de - un aceite que se cristaliza por refrigeración. El producto se re--- cristaliza en una pequeña cantidad de metanol y presenta un punto - de fusión de 86-87°C. El producto es idéntico al éster obtenido en B.

D.- Producción del ácido 3-(alfa-hidroxipentil)-4-hidroxibenzóico y de su éster metílico.

20.

El compuesto éster metílico del ácido 3-pentanoil-4-hidro xibenzóico preparado como se ha descrito más arriba se disuelve en metanol y se hidrogena bajo una presión de 50 Kg/cm<sup>2</sup> a 50-75°C en - presencia de níquel de Raney y de negro de paladio. La absorción de 25. hidrógeno es muy rápida.

El producto se filtra y el disolvente se evapora para dar el producto deseado que, después de su recristalización en el ciclo hexano presenta un punto de fusión de 97-98°C (tubo capilar):

Análisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> - C = 65,52 - H = 7,61.

30.

hallado

C = 65,91 - H = 7,67.



Este éster puede ser hidrolizado por calentamiento con sosa cáustica y acidificación del producto por el ácido clorhídrico concentrado para dar el ácido libre.

E.- Producción del ácido 3-(alfa-hidroxipentil)-4-hidroxibenzóico.

5. A una solución de 9,6 g. de NaOH sólido en 400 ml. de metanol y 100 ml. de agua, se añaden 26,5 g. de la cetona, que se disuelve fácilmente.

Se añaden seguidamente por pequeñas porciones, 9,6 g. de borohidruro de sodio durante un período de 70 mn. con agitación. -  
10. Se continúa la agitación durante 3 horas, luego se deja la mezcla en reposo durante una noche. El metanol se evapora seguidamente -- por vacío y el residuo se disuelve en el agua. A la solución acuosa, se añade carbón decolorante, luego se filtra la solución y se acidifica hasta un PH de 1 a 2 por adición de ácido clorhídrico con--  
15. centrado.

El producto blanco que se precipita se separa, se lava con agua y se seca en vacío a 60°C.

Se obtiene así el producto con un rendimiento del 97%. - Tiene un punto de fusión instantáneo de 175°C.

20. Análisis: Calculado para  $C_{12}H_{16}O_4$  - C = 64,27 - H = 7,19  
hallado C = 64,22 - H = 7,11

El índice de ácido corresponde al valor teórico.

La sal de sodio se obtiene por neutralización de la so--  
lución acuosa por una cantidad equivalente de solución de bicarbo--  
25. nato sódico.

La sal de magnesio se obtiene por tratamiento del ácido en medio acuoso por la cantidad estequiométrica de magnesia (MgO) hasta la disolución de esta última. Después de la evaporación hasta la sequedad se obtiene la sal de magnesio bajo forma de un com--  
30. puesto cristalizado muy soluble en el agua.



Los compuestos según la invención son útiles especialmente como agentes coleréticos. Con relación al fenil-1-pentanol, la introducción de los grupos indicados sobre el núcleo fenilo aumenta considerablemente la actividad colerética. Además, los productos según la invención son unos sólidos más fáciles de manipular que los líquidos.

Los ensayos farmacológicos efectuados con el compuesto típico de la invención, a saber el ácido 3-(alfa-hidroxipentil)-4-hidroxibenzóico, han dado los siguientes resultados:

10. El estudio de la acción colerética sobre el perro anestesiado ha mostrado que la dosis de 150, 100 é incluso 50 mg/kg aumentan considerablemente la secreción biliar por lo menos durante 3 horas. La eliminación de los constituyentes biliares aumenta al mismo tiempo, demostrando que no se trata solamente de una simple hidrocóleresis.

15. La comparación con dosis iguales de fenil-1-pentanol ha mostrado que la administración del producto según la invención a un animal que haya recibido de antemano una cantidad suficiente de fenil-1-pentanol provoca un aumento de la coleresis. Por administración de los compuestos en un orden inverso, es decir primeramente el compuesto según la invención, y luego el fenil-1-pentanol, no se observa aumento de coleresis. Es evidente que la administración del compuesto según la invención permite obtener una coleresis máxima.

TABLA I

25. ACCION DEL PRODUCTO DE LA INVENCION Y DE LOS PRODUCTOS DE REFERENCIA SOBRE LA COLERESIS DEL PERRO EN EL CURSO DE UNA PRIMERA ADMINISTRACION

(xxx)

30.

Primera administración	Variación de la secreción media de bilis.	Variación de la secreción máxima de bilis.	Variación de la concentración de la bilis.	Variación de la cantidad de residuo seco de bilis.



	Producto de la invención 50 a 100 mg/kg	+ 227% (x)	+ 415% (x)	-41% (xx)	+ 99% (x)
	Fenilpentanol 50 a 150 mg/kg (I.D.)	+ 102%	+ 146%	-44%	+ 45%
5.	Acido cólico - 75 a 100 mg/kg (I.V.)	+ 121%	+ 197%	+120%	+ 83%

(x) Aumento con relación al valor de base.

(xx) Disminución con relación al valor de base.

10. (xxx) Método clásico de la fístula biliar extemporánea sobre el perro (16 perros por lote) en ayunas de las 15 a 20 horas, --- anestesiado con Nembutal a una dosis de 30-40 mg/kg por vía intramuscular.

15. Después de la regularización de la secreción biliar de base, el producto a ensayar se inyecta por vía intravenosa (I.V.) lenta, ó por vía intraduodenal (I.D.). Seguidamente se recoge la bilis hasta que la secreción vuelva a su valor inicial. Una parte de esta bilis se evapora con vistas a obtener el extracto seco de bilis.

20. Con el producto según la invención, el aumento medio de la secreción es del 227%, con una secreción máxima de bilis del 415% -- con relación al valor de base. La concentración de la bilis disminuye (-41%), pero la cantidad emitida es tal que el residuo seco aumenta en el 99%.

25. El producto según la invención aumenta la secreción biliar y se comporta como un colerético potente, superior al ácido cólico y al fenilpentanol.

TABLA II

ACCION DEL PRODUCTO SEGUN LA INVENCION Y DEL FENIL-PENTANOL SOBRE LA COLERESIS DEL PERRO EN EL CURSO DE UNA SEGUNDA ADMINISTRACION

30. (acción sinérgica) - (x).



Segunda Administración.	Variación de la secreción media de bilis.	Variación de la secreción máxima con relación a la secreción 15 mn. antes de la administración.
5. Producto según la invención 75 a 150 mg/kg. I.D. ó I.V.	+ 124%	+ 203%
10. Fenilpentanol 50 a 150 mg/kg: I.D.	+ 46%	+ 117%

(x) En el curso de una segunda provocación de la coleresis sobre los mismos animales (la primera provocación se ha efectuado por uno de los tres productos citados en la tabla I), el producto según la invención por vía I.D. ó I.V. a unas dosis de 75 a 150 mg/kg reproduce sobre lotes de 12 perros un efecto colérico netamente superior al que manifiesta, en las mismas condiciones, el fenilpentanol administrado por la misma vía con las mismas dosis.

Los ensayos efectuados sobre el gato y la rata han dado unos resultados idénticos a los obtenidos sobre el perro.

El compuesto según la invención presenta igualmente una actividad espasmolítica. La acción de dicho compuesto sobre el duodeno aislado del conejo y de la rata provoca una relajación muscular, que se traduce en una reducción de la amplitud de las contracciones espontáneas y del tonus, en particular la administración de  $1 \times 10^{-3}$  del producto, acelera el retorno a la normalidad del duodeno tratado con  $0,1 \times 10^{-3}$  de cloruro de bario é incluso una concentración de  $0,5 \times 10^{-3}$  del producto, acelera el retorno a la normalidad en más del 50% del duodeno tratado con  $1 \times 10^{-5}$  de acetilcolina. La experiencia ha demostrado que el retorno a la normalidad se obtiene cuando se añade el producto antes ó después que el agente espasmógeno.



- Un estudio comparativo con la paraverina demuestra que el producto de la invención tiene una actividad espasmolítica equivalente a 1/27 veces la de la papaverina. Comparado con la atropina, su actividad espasmolítica es despreciable, lo que demuestra que el
5. compuesto tiene una actividad más próxima a la de la papaverina. Esta acción espasmolítica es particularmente interesante ya que permite suprimir la necesidad de añadir un agente espasmolítico separado, como se hace en la práctica habitual, en el tratamiento con los agentes coleréticos.
10. Los ensayos han demostrado que el producto según la invención tiene un ligero efecto estimulante sobre la secreción pancreática del perro y de la rata, pero ningún efecto sobre la diuresis - en el perro y ningún efecto sobre el sistema cardiovascular y respiratorio del perro.
15. La toxicidad aguda  $DL_{50}$  del compuesto, en el ratón es de 1.440 mg/kg por vía oral y de 830 mg/kg por vía intraperitoneal. -- Los ensayos de toxicidad crónica, efectuados sobre diferentes grupos de conejos y ratas han demostrado que unas dosis de 100 a 300 mg/kg administradas tres veces por semana durante tres meses no provocan trastornos,
20. El compuesto según la invención tiene igualmente una ligera acción bacteriostática a una concentración de  $10^4$  u g/ml frente a los gérmenes que se pueden encontrar en las vías biliares, a saber: estafilococo, estreptococo, y salmonella typhi.
25. La acción del compuesto según la invención ha sido comparada con la de los antibióticos corrientes que se eliminan por la bilis: penicilina en forma de bencilpenicilinato de sodio, estreptomina en forma de dihidroestreptomina sulfato, oxitetraciclina y sulfametoxipiridazina.
30. En estos ensayos comparativos, se ha sembrado con cultivos



de 24 horas varios tubos conteniendo caldo nutritivo ordinario para el estafilococo y las salmonellas, y caldo Truche para el estreptococo, estando comprendido siempre el inóculo entre  $10^4$  y  $10^6$  bacterias por ml de medio final. Se ha añadido el producto según la invención y los antibióticos corrientes al tiempo cero, 2 horas, 4 horas, 6 horas después de la siembra. Los resultados están agrupados en las siguientes tablas.

TABLA III

ESTAFILOCOCO DORADO PATOGENO

10. Concentraciones mínimas inhibidoras en  $\mu\text{g/ml}$ .

SERIE (Tiempo - de culti- vo).	PRODUCTO de la inven- ción.	PENICILINA	ESTREPTOMICINA	OXITETRA- CICLINA.	SULFAMETO- XIPIRIDA- ZINA.
15. A 0 H	$10^4$	0,6	$25 \times 10^{-2}$	$25 \times 10^{-2}$	$25 \times 10^3$
B 2 H	$10^3$	6	$25 \times 10^{-2}$	$25 \times 10^{-2}$	$25 \times 10^3$
C 4 H	$10^4$	$6 \times 10^2$	2,5	25	$25 \times 10^3$
20. D 6 H	$10^4$	6	250	250	$25 \times 10^3$

TABLA IV

ESTREPTOCOCCO HEMOLITICO

Concentración mínima inhibidora en  $\mu\text{g/ml}$ .

25.

SERIE (Tiempo - de culti- vo).	PRODUCTO de la inven- ción.	PENICILINA	ESTREPTOMICINA	OXILETRA- CICLINA.	SULFAMETO- XIPIRIDA- ZINA
A 0 H	$10^4$	0,6	2,5	$25 \times 10^{-3}$	$25 \times 10^3$
30. B 2 H	$10^4$	0,6	2,5	$25 \times 10^{-3}$	$25 \times 10^3$

(sigue el cuadro).



C	4 H	$10^3$	0,6	$2,5 \times 10^3$	250	$> 25 \times 10^3$
D	6 H	$10^3$	60	250	250	$25 \times 10^3$

5.

TABLA V

SALMONELLA TYPHI

Concentración mínima inhibidora en  $\mu\text{g/ml}$ .

SERIE (Tiempo - de culti- vo).	PRODUCTO de la inven- ción.	PENICILINA	ESTREPTOMICINA	OXITETRA- CICLINA.	SULFAMETO- XIPIRIDAZI NA	
10. A	0 H	$10^4$	0,6	2,5	2,5	$25 \times 10^2$
B	2 H	$10^4$	0,6	25	25	$25 \times 10^3$
15. C	4 H	$> 10^4$	0,6	25	250	$25 \times 10^3$
D	6 H	$> 10^4$	0,6	$25 \times 10^3$	250	$25 \times 10^3$

20. Según estas tablas, el producto de acuerdo con la invención presenta una cierta acción bacteriostática, aunque menos importante - que la de los antibióticos corrientes.

25. En conclusión, el producto de acuerdo con la invención es - un potente agente colerético, prácticamente desprovisto de toxicidad, que estimula ligeramente la secreción gástrica, y posee una componen- te espasmolítica que es un factor de buena tolerancia y una componen- te antibacteriana que es un coadyuvante de una eventual terapéutica - anti-infecciosa.

30. La invención se refiere igualmente a las composiciones tera- péuticas que contienen un compuesto de acuerdo con la invención aso- ciado con un excipiente farmacéutico aceptable.

338699



Formas de dosificación unitaria.

CAPSULAS GELATINOSAS

Producto de la invención 100 mg.

Excipientes.

5. Almidón de maíz 10 mg.

Estearato de magnesio 2 mg.

AMPOLLAS

Producto de la invención

(en forma de sal de Na). 100 mg/1 ml

10. a administrar a razón de 3 cápsulas ó ampollas por día.

Los ensayos clínicos han evidenciado las posibilidades terapéuticas del compuesto según la invención. Además de su efecto colerético precisando mejor, el efecto espasmolítico del producto se observa en algunos casos. La tolerancia es excelente en todos los casos. El --  
15. producto ha dado unos resultados satisfactorios en el tratamiento de -- los siguientes estados: hepatitis con virus, insuficiencia hepática, -- colecistitis crónica litiásica, premenopausia con crisis vesiculares y vómitos biliosos, etc.

N O T A

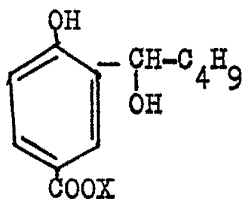
20. La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente legislación, deberá recaer sobre: -- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL ACIDO 4-HIDROXIBEN-  
25. ZOICO", con Prioridad de la Demanda provisional en Inglaterra nº 14.577 de fecha 1 de Abril de 1.966, y la Demanda completa en Inglaterra nº -- 14.577. de fecha 14 de Diciembre de 1.966, según las características -- esenciales de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

1ª.- Procedimiento de preparación de los derivados del ácido 4-hidroxibenzóico, que responde a la fórmula:

30.

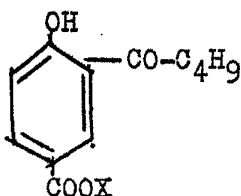
.../...



...I

5. en la que X representa el hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o un catión de metal alcalino o alcalinotérreo, o de amonio o de amina, caracterizado por los siguientes puntos tomados aisladamente o en combinación; porque se somete a un tratamiento de reducción una cetona correspondiente de fórmula:

10.



...II

15. en la que X está definido como más arriba; porque se somete la cetona a una reducción catalítica por el hidrógeno a presión; porque se reduce la cetona por tratamiento con un borohidruro alcalino en medio disolvente; porque la cetona se obtiene por la acción de un cloruro de ácido apropiado sobre un éster de ácido p-hidroxi-benzóico en presencia de un catalizador Friedel-Crafts; y porque se hace reaccionar primeramente el cloruro de ácido sobre el éster de ácido p-hidroxibenzóico en frío en presencia de un catalizador Friedel-Crafts para formar el éster fenólico, luego se somete seguidamente este último a una reagrupación Fries en presencia del catalizador Friedel-Crafts y en caliente.

25.

2ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS DEL ACIDO 4-HIDROXIBENZOICO.

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria,

.../...



que consta de quince hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 MAR 1967

AG. FUR CHEMISCHE UND MEDIZINISCHE  
FORSCHUNG.

P. P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO  
P. P.

Firmado: M.<sup>a</sup> Dolores Jorquera