

342910



342910

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

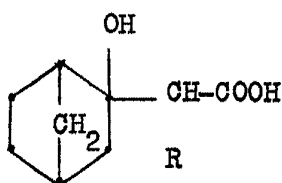
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDROXIACIDOS",
a favor de la firma italiana CARLO ERBA, S.p.A., residente
en Via Imbonati 24, MILAN (Italia).

= . =

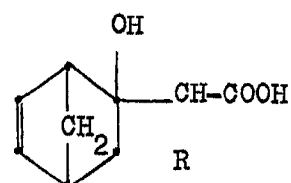
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la preparación de
hidroxiácidos de las fórmulas (I) y (II) siguientes:

5.



(I)



(II)



342910

donde

R es hidrógeno o un radical alquílico de $C_1 - C_5$.

5. Estos compuestos pueden prepararse a partir de la norbornanona o de la 2-norbornenona por reacción con el haluro de alfa-zinc del correspondiente ácido esterificado (por ejemplo, acetato de etilo, butirato de etilo, etc.), según la reacción de Reformatsky.

10. Los compuestos así obtenidos se transforman en ácidos por saponificación. Los derivados de ácido obtenidos pueden salificarse con base inorgánicas (por ejemplo, $Na(OH)$ o $Mg(OH)_2$) o con bases orgánicas (por ejemplo, glucosamina, morfolina o lisina).

15. Estos compuestos tienen buena actividad colerética. La evaluación de la actividad colerética se ha efectuado en la rata, por vía oral, midiendo el flujo de bilis durante 4 horas.

20. En la tabla se exponen los valores de coleré-
sis máxima, es decir, el aumento total en ml/h x 100 respecto al flujo básico de bilis, del ácido norbornan-
-2-ol-2, alfa-butírico, por ejemplo, en comparación con el dehidrocol, ya conocido.



342910

TABLA

Compuesto	Número de ratas	Dosis en mg/kg	Coléresis máxima en ml/h x 100
5. Ácido norbornan-2-ol-2, alfa-butírico	6	5	19,24 ± 2,18
Ácido norbornan-2-ol-2, alfa-butírico	6	10	32,30 ± 2,59
Dehidrocolato	6	5	6,22 ± 0,65
Dehidrocolato	6	10	11,6 ± 4,77

10. Se ha calculado también la cantidad de bilirrubina excretada en el momento de coléresis máxima, con una dosificación de 10 mg/100 g de peso de la rata.

15. Ha existido una variación de 94,8 para el ácido norbornan-2-ol-2, alfa-butírico y de 41,9 para el dehidrocol. De ello resulta claro que la actividad colerética del ácido norbornan-2-ol-2, alfa-butírico es superior a la del dehidrocol.

Los ejemplos que siguen ilustran este invento, pero sin limitarlo.

20. EJEMPLO 1.

25. En una suspensión hirviente de 19,5 g de zinc activado en 90 cc de benceno, se instila despacio una solución bencénica de alfa-bromobutirato de etilo (58,5 g; 0,3 moles) y de 2-norbornanona (33 g; 0,3 moles). Luego

342910



5. se la somete a reflujo por 5 horas y se la descompone con H_2SO_4 al 10 %. Se separa la capa orgánica, se la lava con H_2SO_4 y con agua y luego se la seca sobre Na_2SO_4 y se la concentra. El residuo, después de destilación a 0,6 mm, da 40,4 g de éster etílico del ácido norbornan-2-ol-2, alfa-butírico. El éster así obtenido se saponifica con 400 cc de NaOH etanólico al 2 %.

10. Luego se elimina el alcohol en vacío, se disuelve el residuo en agua y se extrae con éter. La fase acuosa da, por acidificación, el ácido norbornan-2-ol-2, alfa-butírico (punto de fusión: 94-105°) después de cristalización en bencina. Una solución metanólica del hidroxiaácido se neutraliza con NaOH 10-n, se concentra hasta sequedad y se seca sobre P_2O_5 en vacío. La sal sódica
15. del ácido norbornan-2-ol-2, alfa-butírico que así se obtiene es un polvo blanco estable, soluble en agua.

EJEMPLO 2.

20. Una suspensión de 6,5 g de zinc activado en 30 cc de benceno seco se trata, en caliente, con cristales de yodo y unas gotas de alfa-bromobutirato de etilo. Una vez iniciada la reacción, se instila despacio una mezcla de alfa-bromobutirato de etilo (10,9 g; 0,1 mol) y 2-norbornenona (10,8 g; 0,1 mol). Se mantiene en ebullición la mezcla reaccional durante 6 horas y luego se la descom-
25. pone de la manera ordinaria. El éster etílico de ácido



342910

norbornen-2-ol-2, alfa-butírico que así se obtiene se purifica por destilación en vacío.

5. El éster (13,7 g) se saponifica por ebullición con 100 cc de NaOH metanólico al 3 %. Luego se concentra hasta sequedad la mezcla reaccional, se la disuelve en agua y se la extrae con éter; por acidificación de la fase acuosa, se obtiene el ácido libre en forma de un aceite.

10. El ácido norbornen-2-ol-2, alfa-butírico se extrae con éter y se purifica por destilación (por ejemplo, 150/0,8). Mezclando cantidades equimoleculares de ácido y de lisina en metanol acuoso, se obtiene el lisinato del ácido norbornen-2-ol-2, alfa-butírico, en forma sólida.

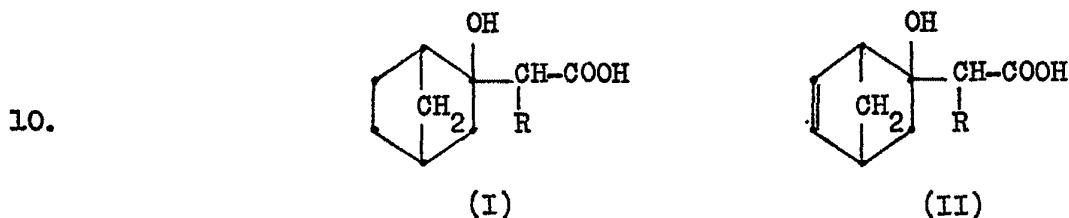


342910

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana 16167/66 del 12 de Julio de 1966.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de hidroxiácidos de las fórmulas (I) y (II) siguientes:



15. donde

R es hidrógeno o un radical alquílico de C_1-C_5 , caracterizado por hacerse reaccionar la norbornanona y la 2-norbornenona con el haluro de alfa-zinc del correspondiente ácido esterificado, según la reacción de Reformatsky, con saponificación consecutiva del éster del ácido requerido.

20.



342910

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado en que los ácidos obtenidos se salifican con
bases inorgánicas o con bases orgánicas.

5. 3.- Procedimiento para la preparación de hidro-
xiácidos.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 7 páginas foliadas y
escritas a máquina por una sola de sus caras .

Madrid, a 11 de Julio de 1967

10.

p.a. **JAIMÉ ISERN**

Firmado: LUIS REY PADILLA