

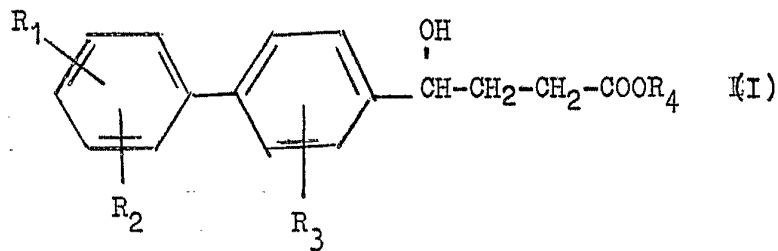
400790

-8

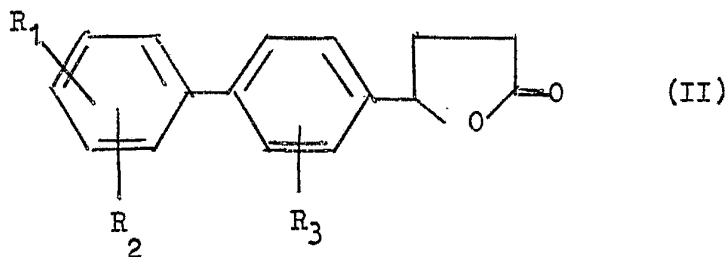


El invento concierne a nuevos ácidos
4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico, a sus sales
con bases orgánicas o inorgánicas, a sus ésteres
y lactonas de las fórmulas generales I y II

5



10



15

en las que el radical R_1 significa un átomo de
hidrógeno o de halógeno, un grupo ciano, nitro, o
un grupo amino eventualmente sustituido por un ra
dical acilo con 1 a 4 átomos de carbono;

20

el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o
de halógeno, o un radical alcoholo con 1 a 3 áto-
mos de carbono;

el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o de
halógeno;

25

12.7.72



el radical R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, así como también a procedimientos para la preparación de estos compuestos.

5 Los ácidos 4-hidroxi-butíricos y sus ésteres de la fórmula general I, estos últimos en presencia de pequeñas cantidades de un ácido o una base, se transforman, especialmente en estado disuelto, espontáneamente en sus lactonas de la fórmula
10 general II, separándose, en el caso de los ésteres, el alcohol formador de éster (véase también H. Kröper en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie VI/2, página 571, Thieme Verlag Stuttgart (1963)).

15 A la inversa, las lactonas de la fórmula general II se pueden transformar con mucha facilidad en los ácidos de la fórmula general I; cantidades equivalentes de hidróxidos de metal alcalino o alcalino-térreo desdoblan con rapidez las lactonas al efectuar calentamiento. A partir de las sales,
20 por cuidadosa acidificación, se obtienen los ácidos 4-hidroxi-butíricos libres.

25 Los nuevos compuestos de las fórmulas generales I y II poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, tienen muy buenos efectos antiflogísticos e inhibidores de la proliferación.

400790

-8



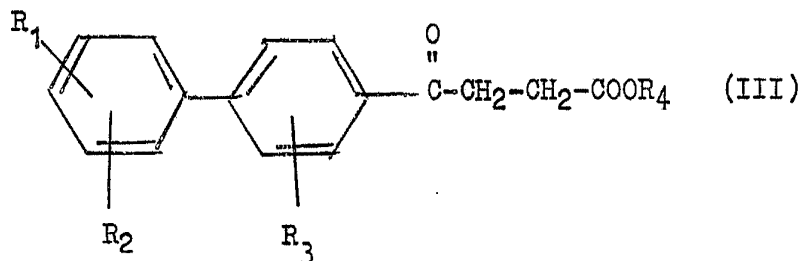
Los nuevos compuestos se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Reducción de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos o sus ésteres de la fórmula general

5

III

10



15

en la que los radicales R_1 a R_4 son como se han definido inicialmente.

20

La reducción se efectúa con hidruros complejos tales como por ejemplo con borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, hidruro de litio y aluminio. La reducción con hidruro de litio y aluminio es apropiada sólo para ácidos carboxílicos de la fórmula general III, en la que los radicales R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados con excepción de los de un grupo nitro o un grupo ciano, ya que los grupos nitro y ciano pueden ser eventualmente atacados. La reducción con hidruro de litio y aluminio se

25

12.7.72

400790

-8 AGO



efectúa en un disolvente o agente de suspensión apropiado para estos fines, por ejemplo en tetrahidrofurano, a temperaturas entre -40° y 0°C . Si para la reducción se utilizan borohidruros de metal alcalino, se emplean de modo ventajoso las sales de los ácidos de la fórmula general III; en este caso, las sales son disueltas en un disolvente apropiado tal como por ejemplo en alcoholes, en mezclas de agua y alcohol, o en agua, y son reducidos a temperaturas entre -15° y 100°C , preferiblemente entre 0 y 45°C . En este caso, sales con bases orgánicas, tales como por ejemplo con trietilamina, pueden servir igualmente bien como material de partida.

Los compuestos de la fórmula general III pueden ser reducidos también con un alcohol primario o secundario en presencia de un alcoholato, por ejemplo isopropilato de aluminio en presencia de isopropanol, a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, en que del modo más conveniente se separa por destilación la acetona formada, por ejemplo la acetona, de manera continua desde la mezcla de reacción. En este caso resulta la mayor parte de las veces una mezcla de los ácidos de la

400790

- 8 A



fórmula general I y de las lactonas de la fórmula general II; estas últimas pueden ser aisladas desde la mezcla con facilidad o pueden ser transformadas en los ácidos.

5 Los compuestos de la fórmula general III, sin embargo, también pueden ser reducidos con hidrógeno activado catalíticamente, pero en este caso hay que tener en cuenta que también se reducen conjuntamente grupos nitro existentes en la

10 molécula. La reducción con hidrógeno activado catalíticamente se efectúa de modo ventajoso con paladio sobre sulfato de bario, por ejemplo en solución acuoso-alcalina con una presión de hidrógeno preferiblemente de 0,1 a 5 atmósferas y a tempera

15 turas entre 0° y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente. La reducción se puede llevar a cabo también en presencia de níquel Raney o cobalto Raney a temperaturas por encima de 50°C, y en calidad de disolvente sirven por ejemplo ace-

20 tato de etilo, metanol, dioxano o tetrahidrofurano.

 Los compuestos de la fórmula general III pueden ser reducidos también con hidrógeno naciente. Así, compuestos de la fórmula general III en

25 la que los radicales R₁ a R₃ poseen los significa

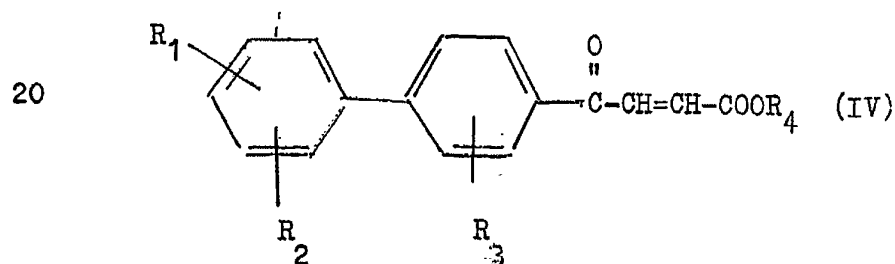


dos inicialmente citados con excepción de los de un átomo de cloro o de bromo o un grupo ciano o nitro, pueden ser reducidos por la acción de sodio metálico sobre un alcohol tal como etanol a

5 temperaturas hasta del punto de ebullición del alcohol utilizado. Compuestos de la fórmula general III, en la que los radicales R_1 a R_3 poseen los significados inicialmente indicados con excepción de los de un átomo de bromo, un grupo ciano o nitro,

10 tro, pueden ser reducidos también por ejemplo por la acción de virutas de magnesio sobre un alcohol, por ejemplo sobre metanol, a la temperatura ambiente. También puede servir como agente reductor amalgama de aluminio en presencia de agua.

15 De manera similar pueden ser reducidos también los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónicos o sus ésteres de la fórmula general IV



25 en la que los radicales R_1 a R_4 tienen los signi-

400790

-8



ficados arriba indicados.

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que el radical R_1 tiene los significados inicialmente citados con excepción
5 de los de un grupo nitro; y los radicales R_2 hasta R_4 son como se han definido inicialmente, se pueden reducir los compuestos de la fórmula general IV por ejemplo por medio de hidrógeno activado catalíticamente; en este caso es especialmente
10 apropiada la hidrogenación con catalizadores de paladio, tales como paladio sobre sulfato de bario por ejemplo en solución acuoso-alcalina. Si en este caso se reducen compuestos de la fórmula general IV, en la que el radical R_1 significa un
15 grupo nitro, al mismo tiempo se reduce conjuntamente también este grupo nitro para formar el grupo amino. La reducción en presencia de paladio sobre sulfato de bario se efectúa a temperaturas entre
20 0 y 40°C, preferiblemente a la temperatura ambiente y con una presión de hidrógeno preferiblemente de 5 atmósferas. No obstante, se puede trabajar también con una presión de hidrógeno esencialmente mayor o con una presión de hidrógeno más reducida.

25

Para la hidrogenación catalítica con el

12.7.72

- 8 -

POOR
QUALITY

400790



fin de preparar compuestos de la fórmula general I, en la que los radicales R_1 y R_2 poseen los significados inicialmente citados con excepción de los de un átomo de bromo, un grupo ciano o nitro, el radical R_3 representa un átomo de hidrógeno o de flúor, y el radical R_4 es como se ha definido inicialmente, es apropiado por ejemplo igualmente bien asimismo el níquel Raney; en este caso se trabaja en un disolvente tal como acetato de etilo, metanol, dioxano, tetrahidrofurano a temperaturas entre 40 y 80°C, preferiblemente a 50°C y con una presión de hidrógeno susceptible de variar dentro de amplios límites; por ejemplo, se mostró como favorable una presión de hidrógeno de 50 atmósferas.

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que los radicales R_1 y R_2 poseen los significados inicialmente citados con excepción de los de un átomo de bromo o un grupo nitro o ciano, R_3 representa un átomo de hidrógeno o de flúor, y R_4 es como se ha definido inicialmente, se pueden reducir también compuestos de la fórmula general IV con magnesio en presencia de un alcohol, por ejemplo de metanol.

En estos modos de procedimiento resultan

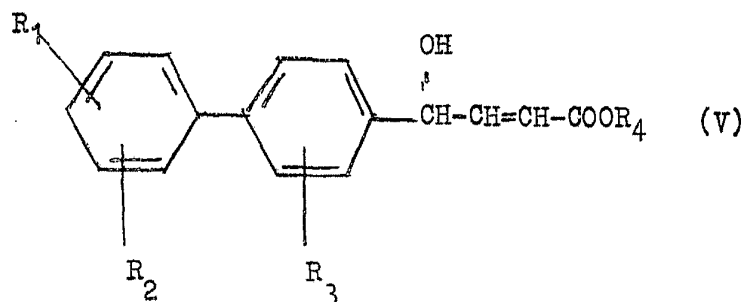
12.7.72

400790



la mayor parte de las veces mezclas de ácidos de la fórmula general I y lactonas de la fórmula general II, a partir de las cuales se pueden aislar con facilidad las lactonas, caso de que esto se desee.

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 no representa ningún grupo nitro, pueden ser reducidos también ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónicos o sus ésteres de la fórmula general V



en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido inicialmente, o sus sales con bases orgánicas o inorgánicas.

La reducción se efectúa por medio de hidrógeno activado catalíticamente en disolventes apropiados tales como por ejemplo alcohol o agua o mezclas de alcohol y agua. En calidad de alcohol

400790



les son especialmente apropiados metanol, etanol
o isopropanol. Como catalizadores sirven preferi-
blemente níquel Raney, cobalto Raney, catalizado-
res de platino o de paladio. La reducción se efec-
5 túa a temperaturas entre 0 y 80°C, preferiblemente
a la temperatura ambiente y también de modo prefe-
rible a una presión de hidrógeno de 1 a 5 atmós-
feras.

Para la preparación de un compuesto de
10 la fórmula general I, en la que R₁ significa el
grupo amino libre, puede ser reducido también un
compuesto de la fórmula general I, en la que R₁
significa el grupo nitro y R₂ a R₄ son como se han
definido inicialmente.

15 La reducción se efectúa ventajosamente
por medio de hidrógeno activado catalíticamente,
por ejemplo con hidrógeno bajo una presión de 5
atmósferas a la temperatura ambiente en presencia
de catalizadores tales como por ejemplo níquel Ra-
20 ney, cobalto Raney, etc. La reducción se hace po-
sible también con hidrógeno nascente, que resulta
por la acción de un metal, tal como por ejemplo
zinc, sobre un ácido, tal como por ejemplo ácido
acético.

25 Los compuestos de la fórmula general I,

400790

-8



en la que R_4 es un grupo alcohol, se pueden trans-
formar, por saponificación con ácidos o bases, en
los ácidos o sales de la fórmula general I, tal co-
mo por ejemplo por corto calentamiento en lejía de
5 potasa metanólica, precipitando un ácido de la fór-
mula general I al efectuar subsiguientemente aci-
dificación.

A la inversa, los ácidos ($R_4 = H$) de la
fórmula general I pueden ser transformados en caso
10 deseado, por los métodos de esterificación habitua-
les, en sus ésteres de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general I
obtenidos, en los cuales R_4 significa un átomo de
hidrógeno, pueden ser transformados en caso desea-
do, según métodos de por sí conocidos, en sus sa-
15 les fisiológicamente compatibles, por ejemplo en
las sales de metal alcalino o alcalino-térreo o
en sales con bases orgánicas. Como bases orgánicas
se pueden utilizar por ejemplo: ciclohexilamina,
20 isobutilamina, morfolina, etanolamina, dietanola-
mina, dimetilaminoetanol.

Tal como ya se ha citado inicialmente,
los compuestos de las fórmulas generales I y II
poseen valiosas propiedades farmacológicas; espe-
25 cialmente, tienen efectos antiflogísticos e inhi-

400790

-8



bidores de la proliferación. El ensayo se efectuó de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, páginas 607-614 [1954]) y por Winter y otros (Proc. Soc. Exp.

5 Biol. Med. 111, páginas 544-547 [1962]), realizándose la medición de acuerdo con los métodos indicados por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, páginas 89-97 [1958]).

Las sustancias de partida de la fórmula
10 general III se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito por D. H. Hey y R. Wilkinson en J. Chem. Soc. [Londres] 1940, página 1030, por medio de reacción de un bifenilo de acuerdo con el método de Friedel-Crafts con anhídrido de
15 ácido succínico.

De este modo se obtuvieron los siguientes compuestos:

ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p. de f. 160-161°C;

20 ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico; p. de f. 174-175°C;

ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p. de f. 168-170°C;

25 ácido 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-4-óxo-butírico, p. de f. 205-206°C;

12.7.72

- 13 -

POOR
QUALITY

400790



- ácido 4-(4^o-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f. 188^oC;
- ácido 4-(4^o-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f. 205-206^oC;
- 5 ácido 4-(2^o,4^o-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico,
p. de f. 136-137^oC;
- ácido 4-(2^o-cloro-4^o-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butí-
rico, p. de f. 161-162^oC.
- 10 ácido 4-(2^o-fluor-4^o-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butí-
rico, p. de f. 153-155^oC;
- ácido 4-(2^o-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f. 174-175^oC;
- ácido 4-(3^o-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f. 149-150^oC;
- 15 ácido 4-(4^o-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f. 174-177^oC;
- ácido 4-(2^o-nitro-4^o-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-bu-
tírico, punto de fusión de la sal de ciclohexilami-
na: 147-148^oC.
- 20 ácido 4-(2^o-nitro-4^o-metil-4-bifenilil)-4-oxo-butí-
rico, punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:
143-144^oC.
- ácido 4-(2^o-metil-5^o-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-bu-
tírico, p. de f. 151-152^oC;
- 25 éster etílico de ácido 4-(2^o-fluor-4-bifenilil)-4-

400790

-8 A3



oxo-butírico, p. de f. 56-58°C;

éster metílico de ácido 4-(4^o-fluor-4-bifenilil)-
4-oxo-butírico, p. de f. 134-136°C (en acetato de
etilo);

5 éster propílico de ácido 4-(2^o-fluor-4-bifenilil)-
-4-oxo-butírico, p. de f. 53-54°C;

ácido 4-(2^o,3^o-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co, p. de f. 174-175°C;

10 ácido 4-(2^o-acetamido-4-bifenilil)-4-oxo-butírico,
p. de f. 209-210°C;

ácido 4-(4^o-acetamido-3^o-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-
butírico, p. de f. 213-214°C;

ácido 4-(2^o-ciano-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f. 183-185°C. (en acetato de etilo);

15 ácido 4-(3^o-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f. 146-147°C. (en etanol).

Las sustancias de partida de la fórmula
general IV se pueden preparar de acuerdo con pro-
cedimientos conocidos en la bibliografía a partir
20 de los correspondientes compuestos bifenílicos por
reacción con anhídrido de ácido maleico, por ejem-
plo de acuerdo con el método de Friedel-Crafts, y
pueden ser esterificados eventualmente a continua-
ción. De este modo se prepararon los siguientes
25 compuestos:

12.7.72

400790

- 8 AGO



éster metílico de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 137-138°C.

ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 186-188°C;

5 ácido 4-(2'-metil-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 160-161°C;

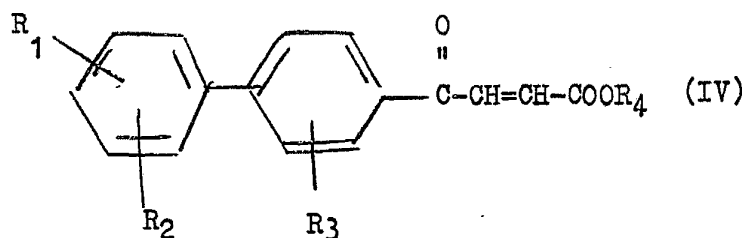
ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 191-193°C.

10 ácido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 181-183°C (en acetato de etilo/benceno 1:1);

ácido 4-(2'-cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 187-188°C (con descomposición) (en acetato de etilo/éter de petróleo);

15 ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 167°C.

Los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónicos de la fórmula general V que sirven como sustancias de partida se pueden preparar por reducción de ácidos 4-oxo-crotónicos de la fórmula general IV



12.7.72

400790



en la que los radicales R₁ a R₃ tienen los signi-
ficados inicialmente citados. La reducción se
efectúa por ejemplo con un alcohol primario o se-
cundario en presencia de un alcoholato, tal como,
5 por ejemplo, con isopropilato de aluminio en pre-
sencia de isopropanol, a temperaturas elevadas,
preferiblemente a la temperatura de ebullición
del disolvente utilizado, siendo separada de modo
conveniente la cetona formada, por ejemplo acetona
10 continuamente por destilación desde la mezcla de
reacción.

Se obtuvieron de acuerdo con este méto-
do, entre otros, los siguientes compuestos de par-
tida:

- 15 ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico,
p. de f. de la sal sódica: 230-232°C;
ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico,
p. de f. de la sal de isobutilamina: 157-159°C;
20 ácido 4-(4'-fluoro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotóni-
co, p. de f. 165-166°C;
ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico,
p. de f. 185-186°C;
ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-cro-
tónico, p. de f. 113-115°C;
25 ácido 4-(3',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-cro-

12.7.72

400790

-8 AGO 1960



tónico, p. de f. de la sal de ciclohexilamina:

182-183°C;

ácido 4-(4'-cloro-2'-ciano-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico, p. de f. de la sal de ciclohexilamina: 188-189°C.

5

Los subsiguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento.

Ejemplo 1.

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

10

A 5,44 g (0,02 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 250 ml de éter se añaden 3 ml de agua y 6 g de amalgama de aluminio preparada a partir de 6 g de grava de aluminio y 80 ml de solución al 2% de cloruro de mercurio divalente y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. Luego se agregan 200 ml de agua, se acidifica con ácido fórmico al 50%, se filtra y separa la solución en éter, la cual se extrae varias veces por agitación con agua y se seca sobre sulfato de sodio. A partir del residuo remanente después de la evaporación del disolvente, el cual se ha disuelto en acetato de etilo, se precipita por adición de ciclohexilamina la sal del ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hi

15

20

25

12.7.72

400790

-8



droxi-butírico de p. de f. 175°C.

Rendimiento: 2,8 g (51,3% de la teoría).

Punto de fusión del ácido libre 120°C.

Ejemplo 2.

5 Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

45,9 g (0,169 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son disueltos a 35°C en una lejía a base de 11,2 g de hidróxido de potasio en 450 cm³ de agua. Bajo agitación se agregan a esto 6,4 g (0,169 moles) de borohidruro de sodio en agua y se agita hasta la completa reducción, que está terminada después de 3 horas, como muy tarde. Para el tratamiento se acidifica, se extrae por agitación con acetato de etilo, y a partir de la fase en acetato de etilo, lavada y seca-
10 da, se precipita el ácido hidroxibutírico en forma de sal de ciclohexilamina y se recristaliza en etanol.
15

P. de f. 174-175°C, rendimiento: 41 g
20 (65% de la teoría).

P. de f. del ácido libre: 120-122°C (en benceno)

P. de f. de la sal de isobutilamina:
125-127°C (en isopropanol)

25 P. de f. de la sal de morfolina: 108-110°C

12.7.72

400790



(en isopropanol).

P. de f. de la sal sódica: 22-224°C (en etanol).

Ejemplo 3.

5 Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.
preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico; rendimiento: 55% de la teoría.

P. de f. de la sal de ciclohexilamina:
10 157-158°C (en agua).

P. de f. de la sal de isobutilamina:
131-133°C (en isopropanol).

Sal sódica (en etanol) de punto de fusión doble 90-95°C y 130-133°C.

15 Ejemplo 4.

Acido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico;

P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 162-163°C;
20 rendimiento: 53,4% de la teoría.

Ejemplo 5.

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico;

25 P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 175-177°C
(en agua). Rendimiento: 54% de la teoría.

400790



Ejemplo 6.

Acido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.
preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de
ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico; p.
5 de f. de la sal de ciclohexilamina: 185-186°C (en
agua); rendimiento: 61% de la teoría.

Ejemplo 7.

Acido 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico
preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de
10 ácido 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.
Rendimiento: 70% de la teoría; p. de f. 127°C; P.
de f. de la sal de ciclohexilamina: 193°C.

Ejemplo 8

Acido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-bu-
15 tírico.

preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de
ácido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co;
P. de f. 111-112°C (en ciclohexano/acetato de
20 etilo 4:1);
P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 160-161°C
(en acetona-acetato de etilo 1:2).

Ejemplo 9

Acido 4-(2'-cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
25 butírico.

400790



preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico;

P. de f. 78-79°C (en benceno/éter de petróleo (3:2));

5 P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 161-162°C (en acetato de etilo/metanol 1:1).

Ejemplo 10

Acido 4-(2'-fluor-4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

10 preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-fluor-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Rendimiento: 69% de la teoría: P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 165 - 167°C (en isopropanol).

15 Ejemplo 11.

Acido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Rendimiento: 62,5% de la teoría. P. de f. 114-115°C; 20 P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 170°C (con descomposición).

Ejemplo 12.

Acido 4-(4'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 25 ácido 4-(4'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Ren



dimiento: 45% de la teoría; P. de f. 153°C (con descomposición); P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 178-179°C (con descomposición).

Ejemplo 13

5 Acido 4-(4'-cloro-2'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(4'-cloro-2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 10 171-172°C (en isopropanol); rendimiento: 46% de la teoría.

Ejemplo 14.

Acido 4-(2'-nitro-4'-metil-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

15 preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-nitro-4'-metil-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Rendimiento: 68% de la teoría. P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 156-157°C (en isopropanol).

Ejemplo 15.

20 Acido 4-(5'-cloro-2'-metil-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(5'-cloro-2'-metil-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Rendimiento: 90% de la teoría: P. de f. de 25

400790

-8



la sal de ciclohexilamina: 114-115°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 16.

Acido 4-(3'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

5 preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(3'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Rendimiento: 41% de la teoría. P. de f, de la sal de ciclohexilamina: 161-162°C (en isopropanol).

Ejemplo 17.

10 Gamma-(2'-fluoro-4-bifenilil)-gamma-butirolactona y ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

Se calientan 9 g (0,03 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 15 150 ml de isopropanol absoluto con 6,2 g (0,03 moles) de isopropilato de aluminio recientemente destilado, en baño María hirviendo, con utilización de un refrigerador descendente bajo reflujo hasta tanto que en el destilado ya no se puede comprobar nada de acetona. Luego se separa el isopropanol 20 por destilación en vacío, se recubre con éter el residuo remanente, se agrega ácido clorhídrico diluído hasta reacción ácida, se separa la solución en éter y se la lava con solución de bicarbonato 25 de sodio y agua. El residuo sólido remanente des-

400790



pués de separar por destilación el disolvente se
recristaliza en ciclohexano.

Se obtienen 6 g (78% de la teoría) de
gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona
5 incolora de p. de f. 74-75°C.

1 g (0,0039 moles) de la lactona se ca-
lientan durante 10 minutos en baño María hirviendo
con 10 ml de etanol y 10 ml de lejía de sosa al
20%, luego se diluye con 200 ml de agua y se aci-
10 difica con ácido fórmico al 20%. De este modo se
separa el ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidro-
xi-butírico, que funde a 119-120°C. El punto de
fusión mezclado con el ácido preparado según el
Ejemplo 2 no ofrece ninguna depresión. Su sal de
15 ciclohexilamina precipitada en acetato de etilo
funde con descomposición a 173-174°C.

Ejemplo 18.

Gamma-(4'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona
de punto de fusión 135-137°C, y a partir de ésta
20 ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico
cuya sal de ciclohexilamina funde a 174-176°C,
preparado análogamente al Ejemplo 17 a partir de
éster metílico de ácido 4-(4'-fluoro-4-bifenilil)
-4-oxo-butírico.

25

12.7.72

400790

- 8



Ejemplo 19.

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

5,0 g (0,0184 moles) de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son hidrogenados en una solución de 0,81 g (0,0202 moles) de hidróxido de sodio en 200 cm³ de agua a la temperatura ambiente bajo 5 atmósferas de presión de hidrógeno en presencia de 1,5 g de paladio al 5% sobre sulfato de bario. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, la carga, a partir de la cual se ha separado por cristalización la sal sódica del ácido hidroxibutírico, es calentada hasta solución transparente y es filtrada con succión del catalizador. Por acidificación del producto filtrado se obtiene el ácido libre, que precipita en acetona en forma de sal de ciclohexilamina de p. de f. 175-176°C. Rendimiento: 4,7 g (68,5% de la teoría).

Ejemplo 20.

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

A 0,20 g (0,005 moles) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota, bajo agitación y enfriamiento a -20°C durante 60 minutos, 2,75 g (0,01 moles) de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y

400790

-8



luego se continúa agitando durante 4 horas más a
-20°C. Después de esto se incorpora el producto
de reacción en agua helada, se acidifica con áci-
do sulfúrico al 50%, luego se alcaliniza con lejía
5 de sosa al 20% y entonces se añade ácido fórmico
hasta reacción ácida. El producto semisólido que
resulta en este caso es recobido en éter. El resi-
duo cristalino que queda después de la expulsión
del éter es disuelto en acetona. Por adición de
10 ciclohexilamina precipita la sal ciclohexilamí-
nica del ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
butírico, que después de la recristalización en
acetato de etilo/etanol absoluto funde con descom-
posición a 176-178°C. Rendimiento: 2,2 g.

15

Ejemplo 21Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Se mezcla una solución de 3,14 g (0,01 moles) de
éster propílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)
-4-oxo-butírico en 150 cm³ de etanol al 90% a la
20 temperatura de ebullición y, bajo intensa agita-
ción, en porciones, con 0,69 g (0,03 átomos-gra-
mo) de sodio en el espacio de 90 minutos.

25

Después de que ha pasado a disolución
todo el sodio, se añaden 400 ml de agua, se acidi-
fica con ácido clorhídrico y se extrae con éter.

12.7.72

- 27 -

400790

-8



La solución en éter es secada y concentrada por evaporación.

Se obtiene ácido 4-(2^o-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico bruto, que se transforma en la sal de ciclohexilamina, la cual es recristalizada dos veces en etanol y luego funde a 174-175°C.

Ejemplo 22.

Acido 4-(4^o-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico
10 5,0 g (0,0184 moles) de ácido 4-(4^o-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico son hidrogenados en una solución de 0,81 g (0,02 moles) de hidróxido de sodio en 200 cm³ de agua en presencia de 1,5 g de paladio al 5% sobre sulfato de bario a la temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 5 atmósferas. Una vez terminada la absorción de hidrógeno se calienta hasta la disolución de la sal sódica del ácido hidroxibutírico, se filtra, se precipita el ácido libre y se purifica en forma de sal de ciclohexilamina (p. de f. 175-177°C).
20 Rendimiento: 4,4 g (64% de la teoría).

Ejemplo 23.

Acido 4-(2^o-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico
A una solución de 5,4 g (0,02 moles) de ácido 4-(2^o-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico en 200 ml
25

400790



de metanol absoluto se agregan 1,95 g (0,08 átomos-
gramo) de virutas de magnesio, iniciándose un vi-
goroso desprendimiento de hidrógeno. Después de
que ha pasado a disolución todo el magnesio, la
5 solución de reacción es concentrada, es mezclada
con agua y es acidificada con ácido clorhídrico di-
luido. Luego se extrae por agitación con éter, se
lava con agua la solución en éter y se separa por
destilación el disolvente. El residuo remanente
10 se mezcla con un poco de éter y se filtran con suc-
ción los cristales resultantes.

De este modo se obtiene ácido 4-(2°-
fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico, que es ais-
lado en forma de sal de ciclohexilamina de p. de
15 f. 174-175°C, junto con gamma-(2°-fluor-4-bifeni-
lil)-gamma-butirolactona (p. de f. 74°C).

Ejemplo 24.

Ester etílico de ácido 4-(2°-fluor-4-bifenilil)-
4-hidroxi-butírico.

20 A una solución de 15 g (0,05 moles) de éster etí-
lico de ácido 4-(2°-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butí-
rico en 100 ml de metanol se agregan bajo agita-
ción y enfriamiento a 0-5°C, en porciones, 1,9 g
(0,05 moles) de borohidruro de sodio, después de
25 terminada la adición se sigue agitando durante 15
minutos más y después se incorpora la carga de

12.7.72

400790

-8



reacción en hielo/ácido clorhídrico diluido. El precipitado separado es filtrado con succión, recogido en éter, lavado con solución de bicarbonato de sodio y agua, secado y luego liberado del disolvente. El residuo, que solidifica después de corto tiempo, se recristaliza en ciclohexano. Se obtiene 12 g (79,5% de la teoría) de éster etílico de ácido 4-(2°-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de p. de f. 61-62°C.

10

Ejemplo 25.

Acido 4-(2°-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

15

29,4 g (0,1 moles) de la sal sódica del ácido 4-(2°-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico, disueltos en 150 cm³ de agua, son hidrogenados a la temperatura ambiente y bajo una presión de hidrógeno de 5 atmósferas después de adición de 7 g de níquel Raney. La carga, desde la que se separa por cristalización la sal sódica del ácido hidroxibutírico es calentada hasta disolución, es separada por filtración del catalizador y acidificada. El ácido precipitado de p. de f. 117-118°C es filtrado con succión, disuelto en metanol y precipitado, después de adición de la cantidad equimolar de solución de metilato de sodio, en forma de sal sódica, que después de efectuar tres recristalizaciones

20

25

400790



nes en etanol muestra el punto de fusión de 222-224°C. Rendimiento: 11,1 g (37,7% de la teoría).

Ejemplo 26.

Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

5 Preparado análogamente al Ejemplo 25 a partir de la sal de isobutilamina del ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico. P. de f. de la sal de ciclohexilamina 157-158°C; rendimiento: 55% de la teoría.

10 Ejemplo 27.

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

15 Preparado análogamente al Ejemplo 25 a partir de la sal sódica del ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico. P. de f. de la sal de ciclohexilamina 176-178°C.

Ejemplo 28.

Acido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

20 Preparado análogamente al Ejemplo 25 a partir de la sal sódica del ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxicrotónico. P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 184-186°C. (en agua).

Ejemplo 29.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 25 a partir de la sal de morfolina del ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico en agua. Rendimien

400790

-8 AG



to: 71% de la teoría. P. de f. de la sal de ciclo
hexilamina: 168-169°C (en agua).

Ejemplo 30.

Acido 4-(3',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-bu-
tírico.

5

Preparado análogamente al Ejemplo 25 a partir de
la sal sódica del ácido 4-(3',4'-dicloro-4-bifeni-
lil)-4-hidroxi-crotónico. Rendimiento: 62% de la
teoría. P. de f. de la sal de ciclohexilamina:
158-159°C (en agua).

10

Ejemplo 31.

Acido 4-(4'-cloro-2'-ciano-4-bifenilil)-4-hidroxi-
butírico.

9,90 g (0,0316 moles) de ácido 4-(4'-cloro-2'-ciano-
4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico son disueltos en
500 ml de acetato de etilo anhidro y son hidrogena-
dos en presencia de 2,50 g de níquel Raney a una
presión de hidrógeno de 5 atmósferas y a la tempe-
ratura ambiente hasta la terminación de la absor-
ción de hidrógeno. Se filtra, se lava el filtrado
dos veces cada vez con 100 ml de ácido clorhídrico
al 1%, luego con agua, se seca sobre sulfato de
sodio y se concentra en vacío. El residuo oleoso
de color amarillento se recoge en acetato de etilo
y se transforma, por tratamiento con la cantidad

15

20

25

12.7.72

400790

-8



equimolar de ciclohexilamina, en la correspondiente sal. Se obtienen 6,15 g de cristales incoloros de p. de f. 168-169°C (en acetona/acetato de etilo 1:1).

5

Ejemplo 32.

Acido 4-(2-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 31:

P. de f. 87-88°C (en ciclohexano/éter); p. de f. de la sal de ciclohexilamina: 156-157°C (en acetona/acetato de etilo).

10

Ejemplo 33

Acido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

6 g (0,02 moles) de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (P. de f. 114-115°C) son hidrogenados en 60 ml de metanol con adición de 0,6 g de óxido de platino en calidad de catalizador a la temperatura ambiente y a la presión normal. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se filtra con succión el catalizador y se separa el disolvente por destilación. El residuo solidifica después de algún tiempo. Se le recrystaliza en metanol y se obtiene de este modo el ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de p. de f. 102-103°C, La sal de ciclohexilamina precipitada en acetato de etilo y recrystalizada en

15

20

25

400790

-8



acetato de etilo/isopropanol funde con descomposición a 157-158°C.

Ejemplo 34.

5 Acido 4-(2'-fluor-4'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-
butírico y gamma-(2'-fluor-4'-nitro-4-bifenilil)-
gamma-butirolactona.

Se trabaja tal como se describe en el Ejemplo 17, pero aquí sirve como material de partida el ácido 4-(2'-fluor-4'-nitro-4-bifenilil)-
10 4-oxo-butírico. Además del ácido 4-(2'-fluor-4'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico, que se aisla por precipitación en acetato de etilo mediante ciclohexilamina en forma de sal de ciclohexilamina (p. de f. 152-153°C con descomposición), se ob-
15 tiene la gamma-(2'-fluor-4'-nitro-4-bifenilil)-gamma-butirolactona, (p. de f. 94°C), que se obtiene en forma pura mediante concentración por evaporación del filtrado en acetato de etilo y recristalización en ciclohexano/acetato de etilo del
20 residuo resultante.

Ejemplo 35

Acido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico
6 g (0,02 moles) de ácido 4-(4'-nitro-4-bifenilil)-
4-hidroxi-butírico son disueltos en 200 ml de metanol y son hidrogenados con 3 g de níquel Raney en
25

400790

-8 AC



5 calidad de catalizador a la temperatura ambiente y a una presión de 5 atmósferas. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es filtrado por succión y el disolvente es separado por destilación. El ácido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico remanente funde, después de la recristalización en metanol, a 145°C con descomposición.

10 La sal de ciclohexilamina precipitada en acetato de etilo/etanol absoluto funde a 178°C con descomposición. Rendimiento: 5,5 g.

Ejemplo 36

Acido 4-(3'-4'-difluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

15 Preparado análogamente al Ejemplo 25 a partir de la sal de morfolina de ácido 4-(3',4'-difluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico en metanol.

P. de f. de la sal de ciclohexilamina 170-171°C (en agua). Rendimiento: 44% de la teoría.

20 Ejemplo 37

Acido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

25 Se hidrogena éster etílico de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico en 100 cm³ de acetato de etilo en presencia de 5 g de níquel Ra-

400790



ney a 50°C y bajo una presión de hidrógeno de 5 atmósferas.

5 Después de terminación de la absorción de hidrógeno se separa por filtración del catalizador, se concentra por evaporación el filtrado y se saponifica el residuo, consistente en éster etílico de ácido ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico y gamma-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-gamma-butirolactona puesta en ebullición durante 30 minutos con lejía de sosa metanólica. Después de concentrar se acidifica, se recoge el ácido en acetato de etilo y se precipita en forma de sal de ciclohexilamina. Después de recristalización en isopropanol: 3,4 g. (34% de la teoría); p. de f. 168-169°C.

Ejemplo 38

Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

5,44 g (0,02 moles) de gamma-(2'-cloro-4-bifenilil)-gamma-butirolactona de p. de eb. $0,3 = 212 - 213^{\circ}\text{C}$ son saponificados en 50 cm³ de metanol con 1 g de hidróxido de sodio en 2 cm³ de agua por puesta en ebullición durante 2 horas. Se concentra por evaporación, se reparte el residuo entre ácido clorhídrico diluído y acetato de etilo y a partir de la solución en acetato de etilo lavada y secada



400790

se precipita la sal de ciclohexilamina, la cual después de recristalización en agua funde a 158-159°C.

Rendimiento: 5,8 g.

Ejemplo 39

5 Acido 4-(4'-cloro-2'-metil-4-bifenilil)-4-hidroxi-
butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 2 por reducción de ácido 4-(4'-cloro-2'-metil-4-bifenilil)-4-oxobutírico (punto de fusión: 153-154°C) con borohidruro de sodio con un rendimiento de 96%.

10

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 139-140°C (en cloruro de etileno/acetato de etilo= 5:1),

Ejemplo 40

15 Acido 4-(4'-amino-3'-bromo-4-bifenilil)-4-hidroxi-
butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 por reducción de ácido 4-(4'-amino-3'-bromo-4-bifenilil)-4-oxobutírico con un rendimiento de 67%.

20

Punto de fusión: 112-113°C (con descomposición).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 183°C.

Ejemplo 41

25 Acido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-bu-

400790



tírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

5 P. de f. 134-135°C (con descomposición).
Rendimiento: 75% de la teoría: P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 158°C. (con descomposición).

Ejemplo 42

10 Acido 4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-acetamido-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Sal de ciclohexilamina: p. de f. 143°C. Sal de isobutilamina: p. de f. 125-126°C; rendimiento: 15 60% de la teoría.

Ejemplo 43

Acido 4-(4'-acetamido-3'-bromo-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

20 Se suspenden 19,5 g (0,05 moles) de ácido 4-(4'-acetamido-3'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de p. de f. 213-214°C en 300 ml de agua, luego se agregan 4,0 g (0,1 moles) de hidróxido de sodio y, en porciones, 3,78 g (0,1 moles) de borohidruro de sodio y se agita durante 5 horas a 25 la temperatura ambiente. Después se añade ácido

-8 AGU 1972

400790

fórmico hasta reacción ácida, se filtra con succión el precipitado separado, se le lava con agua, se le disuelve en acetato de etilo, se filtra sobre carbón y se añade al filtrado una cantidad de ciclohexilamina tal que ya no se separa nada de precipitado. Se filtra con succión y se recristaliza en etanol la sal de ciclohexilamina del ácido 4-(4'-acetamido-3'-bromo-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico. Se obtienen 13 g (53% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 165-167°C (con descomposición). El ácido libre funde a 125-126°C.

Ejemplo 44

Acido 4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 167-168°C (en acetato de etilo con adición de 15% de metanol). Rendimiento: 94% de la teoría.

Ejemplo 45

Acido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

P. de f. de la sal de ciclohexilamina: 160-161°C (en acetato de etilo con adición de metanol). Rendimiento: 65% de la teoría.

12.7.72

400790

-8



Ejemplo 46

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Una solución de 2,0 g (0,0049 moles) de sal de ciclohexilamina del ácido 4-(4'-cloro-2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico en 100 ml de lejía de potasa metanólica al 5% se hidrogena en un aparato de Parr a 5 atmósferas de presión de hidrógeno y a 40°C con 1,0 g de paladio (al 5%) sobre carbón durante 4 horas. Se separa por filtración del catalizador, se concentra la solución en vacío y se recoge en éter el producto acidificado. Después del secado se mezcla con ciclohexilamina la solución en éter filtrada hasta quedar transparente; se obtienen 1,75 g de la sal de ciclohexilamina (p. de f. 174-175°C, (con descomposición); rendimiento: 93%, que es idéntica al compuesto aislado en el Ejemplo 2.

La sal de isopropilamina funde a 130-131°C.

Ejemplo 47

Acido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

25,4 g (0,10 moles) de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico son disueltos en una solución de 4,0 g (0,10 moles) de hidróxido de sodio en 150 cm³ de metanol y 110 cm³ de agua y son mezclados

400790



a 25 hasta 30°C gota a gota, bajo agitación, con
1,9 g (0,05 moles) de borohidruro de sodio en 40
cm³ de agua. Poco tiempo después de la adición se
separa un precipitado espeso de la sal sódica, que
5 después de una hora es filtrado con succión y es
repartido entre ácido clorhídrico diluido y ace-
tato de etilo. A partir de la fase en acetato de
etilo lavada y secada se precipita la sal de ci-
clohexilamina y se recristaliza en agua. Rendi-
10 miento: 20,5 g (58% de la teoría); p. de f.:
171-173°C; p. de f. del ácido libre: 131-132°C
(en acetato de etilo).

Ejemplo 48

Acido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

15 10,0 g de la sal de morfolina de ácido
4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotonico son hidrogena-
dos en 100 cm³ de metanol en presencia de níquel
Raney a la temperatura ambiente bajo una presión
de hidrógeno de 5 atmósferas. Después de separar
20 por filtración del catalizador, el disolvente es
eliminado en vacío, el residuo es disuelto en agua,
acidificado y extraído con acetato de etilo. A
partir de la solución en acetato de etilo, des-
pués de efectuar lavado y secado, se precipita
25 la sal de ciclohexilamina y se recristaliza en

12.7.72

400790



agua. P. de f. 171-172°C; rendimiento: 7,8 g (75% de la teoría).

Los nuevos compuestos de las fórmulas generales I y II pueden ser incorporados, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1971, bajo el N° P 21 12 715.1, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

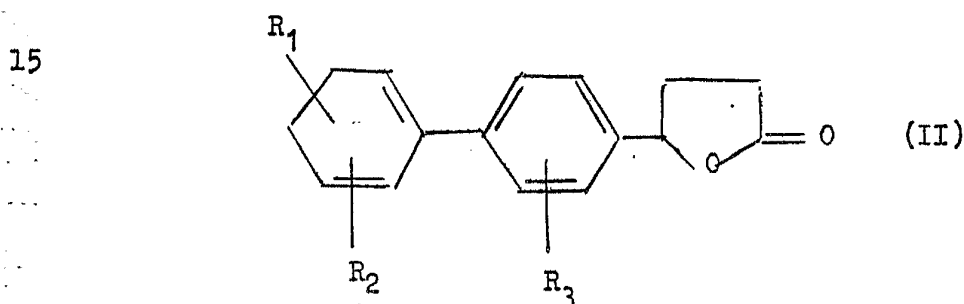
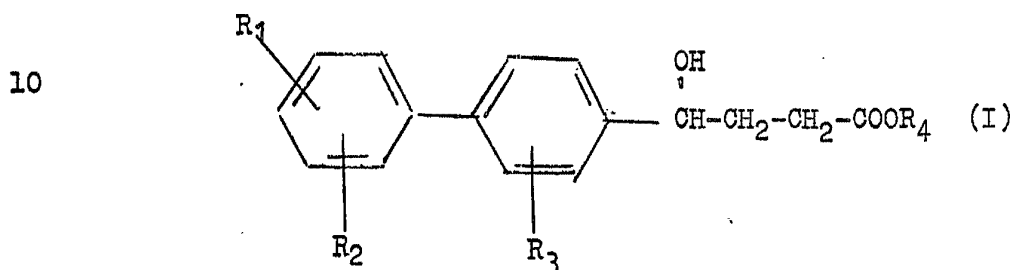
Los puntos de invención propia y nueva

12.7.72

- 42 -

que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

- 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butíricos, sus ésteres o lactonas de las fórmulas generales I y II



20

en las que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo ciano, nitro, o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono; R_2 significa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un radical alcoholo con

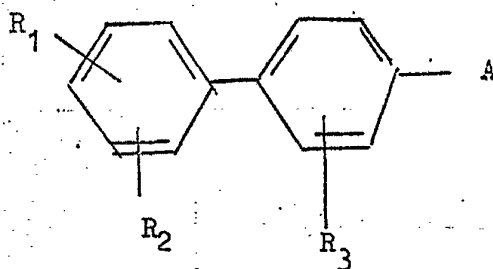
25

12.7.72

400790



1 a 3 átomos de carbono; R₃ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno; y R₄ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono y, caso de que R₄ represente un átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se reduce en un disolvente un ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxobutírico o sus ésteres de la fórmula general



15 en la que A significa los grupos $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOR}_4 \end{matrix}$,

$\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}_4 \end{matrix}$ y $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}_4 \end{matrix}$, siendo R₁, R₂, R₃ y

20 R₄ como se han definido inicialmente, y caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I en la que R₄ represente un radical alcohilo, se transforma éste, en caso deseado, por medio de hidrólisis en un ácido libre; y/o caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R₄ representa

25

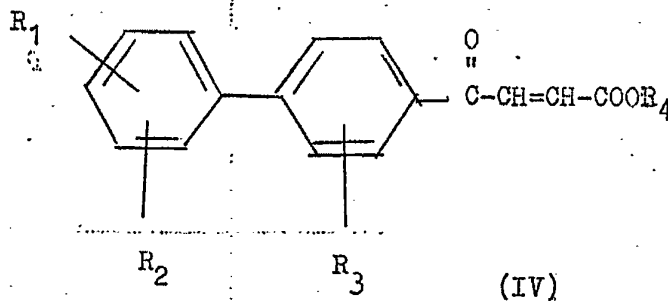
7.11.72

POOR
QUALITY



un átomo de hidrógeno, se transforma éste en caso deseado en una sal fisiológicamente compatible por medio de una base orgánica o inorgánica, y/o por medio de métodos usuales en sus ésteres de la fórmula general I, preferiblemente pasando por su halogenuro de ácido, o en lactonas de la fórmula general II.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 no representa ningún grupo nitro, caracterizado porque se reduce en un disolvente un ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónico o uno de sus ésteres de la fórmula general IV



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido inicialmente, y caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I en la que R_4 represente un radical alcoholilo, se transforma éste, en caso deseado, por me-

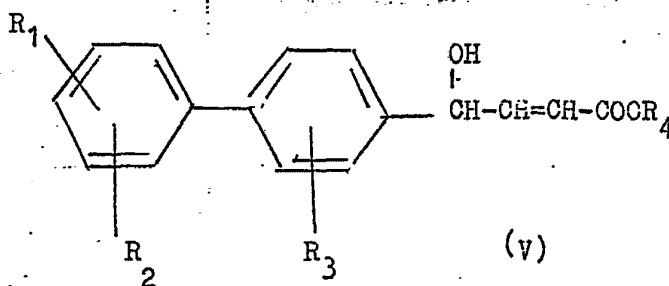
25

400790



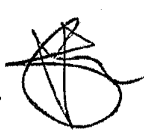
10 dio de hidrólisis en un ácido libre, y/o caso de que
se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en
la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, se trans-
forma éste en caso deseado en una sal fisiológicamente
5 compatible por medio de una base orgánica o inorgáni-
ca, y/o por medio de métodos usuales en sus ésteres
de la fórmula general I, preferiblemente pasando por
su halogenuro de ácido o en lactonas de la fórmula ge-
neral II.

10 3.- Procedimiento para la preparación de com-
puestos de la fórmula general I en la que R_1 no repre-
senta ningún grupo nitro, caracterizado porque se redu-
ce en un disolvente un ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidro-
xi-crotónico o uno de sus ésteres de la fórmula gene-
15 ral V



25 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido ini-
cialmente, y caso de que se obtenga un compuesto de la

7.11.72

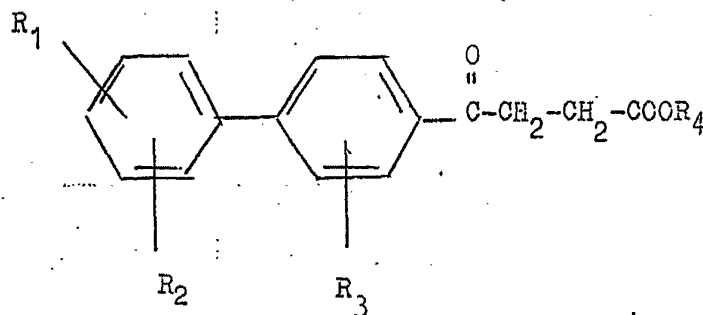


400790



fórmula general I en la que R_4 represente un radical
alcohilo, se transforma éste, en caso deseado, por me-
dio de hidrólisis en un ácido libre, y/o caso de que
se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en
5 la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, se trans-
forma éste en caso deseado en una sal fisiológicamente
compatible por medio de una base orgánica o inorgánica,
y/o por medio de métodos usuales en sus ésteres de la
fórmula general I, preferiblemente pasando por su halo-
10 genuro de ácido, o en lactonas de la fórmula general
II.

4.- Procedimiento según la reivindicación
1, caracterizado porque se reduce un ácido 4-oxo-butí-
nico de la fórmula III



y caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula ge-
neral I en la que R_4 represente un radical alcohilo, se
25 transforma éste, en caso deseado, por medio de hidróli-

7.11.72



400790



sis en un ácido libre, y/o caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, se transforma éste en caso deseado en una sal fisiológicamente compatible por medio de una base orgánica o inorgánica, y/o por medio de métodos usuales en sus ésteres de la fórmula general I, preferiblemente pasando por su halogenuro de ácido, o en lactonas de la fórmula general II.

5
10
15
20
25

5.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 representa un grupo amino libre, caracterizado porque se reduce en un disolvente un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 representa el grupo nitril y R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido inicialmente, y caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I en la que R_4 represente un radical alcoholilo, se transforma éste, en caso deseado, por medio de hidrólisis en un ácido libre, y/o caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_4 representa un átomo de hidrógeno, se transforma éste en caso deseado en una sal fisiológicamente compatible por medio de una base orgánica o inorgánica, y/o por medio de métodos usuales en sus ésteres de la fórmula general I, preferiblemente pasando por su halogenuro de ácido, o en lactonas de la fórmula general II.

7.11.72



400790



6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo mediante borohidruro de sodio a temperaturas entre -15° y 100°C .

5 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo mediante hidruro de litio y aluminio a temperaturas entre -40 y 0°C , obteniéndose un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 no representa ningún grupo ciano ni nitro.

10

8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un alcoholato en presencia de un alcohol primario o secundario a la temperatura de ebullición del alcohol utilizado.

15

9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo por acción de sodio sobre un alcohol a temperaturas hasta del punto de ebullición del alcohol utilizado, obteniéndose un compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 a R_4 son como se han definido inicialmente, con excepción de un átomo de cloro o bromo, o el grupo ciano o nitro.

20

10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4, caracterizado porque la reducción se lleva

25

7.11.72



400790



a cabo por acción de magnesio sobre un alcohol preferi-
blemente a la temperatura ambiente, obteniéndose un
compuesto de la fórmula general I, en la que R_1 a R_4
son como se han definido inicialmente, con excepción
5 del átomo de bromo, el grupo ciano o nitro.

11.- Procedimiento según las reivindicaciones
1 y 4, caracterizado porque la reducción se lleva a ca-
bo con zinc en presencia de ácido acético, obteniéndose
se un compuesto de la fórmula general I en la que R_1
10 no representa ningún grupo nitro.

12.- Procedimiento según las reivindicaciones
1, 2, 4 y 5, caracterizado porque la reducción se lle-
va a cabo con hidrógeno activado catalíticamente, ob-
teniéndose un compuesto de la fórmula general I, en la
15 que R_1 no representa ningún grupo nitro.

13.- Procedimiento según la reivindicación
12, caracterizado porque en calidad de catalizador se
utiliza paladio/sulfato de bario, paladio/carbón animal,
níquel Raney, cobalto Raney o platino.

20 14.- Procedimiento según las reivindicacio-
nes 1 y 2, caracterizado porque la reducción se lleva
a cabo con magnesio en presencia de un alcohol, obte-
niéndose un compuesto de la fórmula general I, en la
que R_1 a R_4 son como se han definido inicialmente con
25 excepción del átomo de bromo, el grupo nitro o ciano.

7.11.72



400790

501



15.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo mediante hidrógeno nascente, preferiblemente con zinc en presencia de ácido acético.

5 16.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxibutíricos, sus ésteres o lactonas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de cincuenta y una hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

5 013. 1973

Madrid,

P.A.

Albergo de Elizaburu
Por Fianza

7.11.72/RTA.-