

405643

Int. Cl.: C07C, C07D//A61K



P.- 51.267

Case 5/498-I

43

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República
Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
ACIDOS 4-(4-BIFENILIL)-4-HIDROXI-BUTIRICOS,
SUS ESTERES O LACTONAS"

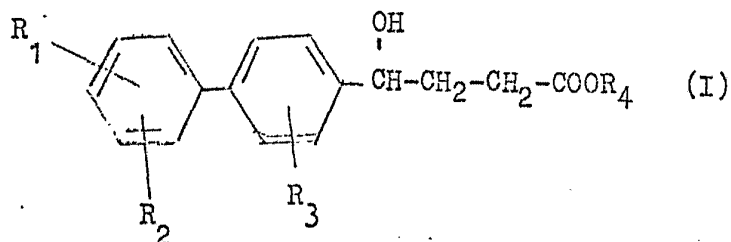
(Clase Internacional C07c, C07d)

POOR
QUALITY

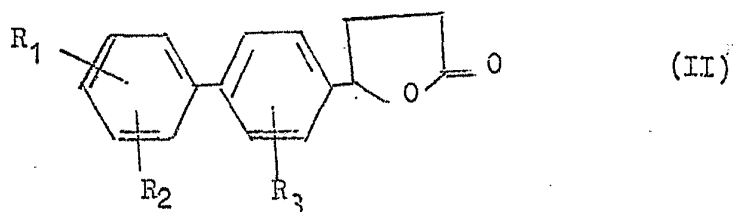


El invento concierne a nuevos ácidos
4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico, a sus sales
con bases orgánicas o inorgánicas, a sus ésteres
y lactonas de las fórmulas generales I y II

5



15



en las que

20

el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno o
de halógeno, un grupo ciano, nitro, o un grupo
amino eventualmente sustituido por un radical aci-
lo con 1 a 4 átomos de carbono;

25

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

14.7.72

405643

-8



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

el radical R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono,

5 así como también a un procedimiento para la preparación de estos compuestos.

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

A la inversa, las lactonas de la fórmula general II se pueden transformar con mucha
20 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, por cuidadosa acidificación, se obtienen los ácidos 4-hidroxibutíricos libres.

25 Los nuevos compuestos de las fórmulas

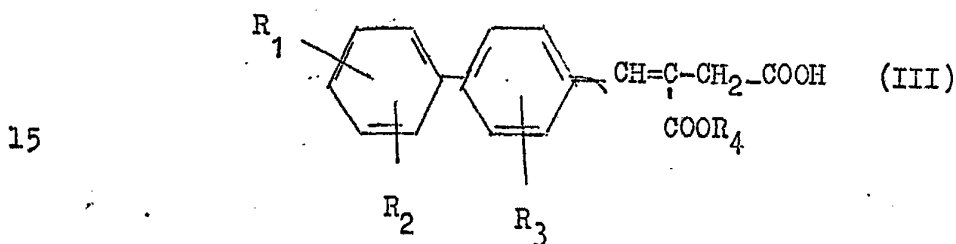


generales I y II poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, tienen muy buenos efectos antiflogísticos e inhibidores de la proliferación.

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

Para la preparación de lactonas de la fórmula general II: Saponificación y descarboxilación de semiésteres de ácido fenil-benciliden-succínico de la fórmula general III

10



20 en la que los radicales R_1 a R_3 son como se han definido inicialmente y R'_4 significa un grupo alcohol inferior.

En el tratamiento de compuestos de la fórmula general VI con ácidos; por ejemplo con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, preferiblemen-

25

405643

-8 AGO. 1972



te en disolventes tales como por ejemplo ácido acético glacial, resultan, después de efectuar calentamiento a temperaturas hasta del punto de ebullición de la mezcla de reacción, directamente las lactonas de la fórmula general II. Por calentamiento con lejías alcalinas se pueden transformar las lactonas en caso deseado en las sales de metal alcalino de los ácidos de la fórmula general I. En caso deseado, estas sales de metal alcalino pueden ser transformadas a continuación, mediante acidificación, en los ácidos de la fórmula general I. Estos últimos pueden ser transformados fácilmente con alcoholes, mediante métodos usuales de esterificación, en sus ésteres de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos, en los cuales R_4 significa un átomo de hidrógeno, pueden ser transformados en caso deseado, según métodos de por sí conocidos, en sus sales 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, isobutilamina, morfolina, etanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol.



Tal como ya se ha citado inicialmente, los compuestos de las fórmulas generales I y II poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, tienen efectos antiflogísticos e inhibidores 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. 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]).

Los semiésteres de ácido fenilbenciliden succínico de la fórmula general III utilizados como sustancias de partida se obtienen por ejemplo por reacción de un 4-fenil-benzaldehído adecuadamente sustituido con un éter dialcohílico de ácido succínico, por ejemplo en presencia de ter-butolato de potasio, preferiblemente en ter-butanol anhidro o en éter absoluto en calidad de disolvente.

Los siguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento.

Ejemplo 1

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

a) gamma-(4'-cloro-4-bifenilil)-gamma-butirolactona

14.7.72

405643



A una suspensión de 29,0 g (aproximada-
mente 0,25 moles) de ter-butolato de potasio en 300
ml de éter anhidro se añaden bajo nitrógeno 21 g
(0,1 moles) de 4-(4-clorofenil)-benzaldehído y 34,8
5 g (0,2 moles) de ester dietílico de ácido succíni-
co y a continuación se mantiene en ebullición la
mezcla durante 4 horas. Se filtra con succión el
precipitado obtenido, se lava posteriormente con
éter y se pone en ebullición el residuo no disuelto
10 con 100 ml de ácido acético glacial y 60 ml de áci-
do bromhídrico (aproximadamente al 65%) durante 24
horas a reflujo. La mezcla es concentrada en va-
cío y recogida en éter y agua. Se extrae la fase
en éter bajo agitación varias veces con bicarbona-
15 to de potasio y se desechan los extractos acuosos
alcalinos obtenidos. Después del secado y de la
concentración de la fracción neutra en éter se re-
cristaliza el residuo en etanol con adición de car-
bón animal. La butirolactona arriba citada funde
20 después de purificación adicional a 154-155°C. Ren-
dimiento: 5,7 g (21% de la teoría).

b) Acido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butíri-
co

25

Una solución de 4,5 g (16,5 milimoles)

14.7.72

405643

8 AGO



de gamma-(4'-cloro-4-bifenilil)-gamma-butirolacto
na en 100 ml de etanol al 80% y 50 ml de lejía de
sosa 2 N es puesta en ebullición bajo reflujo du-
rante tres horas. Se lleva hasta sequedad en va-
5 cío, se recoge el residuo en agua y se eliminan
porciones no saponificadas mediante extracción por
agitación con éter. La solución acuosa es enfria-
da y acidificada con ácido clorhídrico; el preci-
pitado es recogido en éter, el extracto en éter
10 es secado y es mezclado con un pequeño exceso de
ciclohexilamina. Se filtra con succión la sal ob-
tenida, se seca en el desecador, se recristaliza
en isopropanol-acetato de etilo y se obtienen 3,7
g (58% de la teoría) de la sal de ciclohexilamina:
15 (p. de f.: 184-185°C) del compuesto de la fórmula
arriba indicada.

Ejemplo 2

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

20 5,44 g (0,02 moles) de gamma-(2'-cloro-
4-bifenilil)-gamma-butirolactona de p. de eb. 0,3
= 212-213°C son saponificados en 50 cm³ de meta-
nol con 1 g de hidróxido de sodio en 2 cm³ de agua
por puesta en ebullición durante 2 horas. Se con-
25 centra por evaporación, se reparte el residuo en-

405643

-8



5 tre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo
y a partir de la solución en acetato de etilo la-
vada y secada se precipita la sal de ciclohexilami-
na, la cual después de recristalización en agua fun-
de a 158-159°C. Rendimiento: 5,8 g.

10 La presente solicitud que corresponde a
la presentada en la República Federal Alemana, con
fecha 17 de Marzo de 1.971, bajo el N° P 21 12 715.1,
se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vi-
gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

25 Los puntos de invención, propia y nueva,
que se presentan para que sean objeto de esta so-
licitud de Patente de Invención en España por VEIN
TE años, son los siguientes:

14.7.72

- 9 -

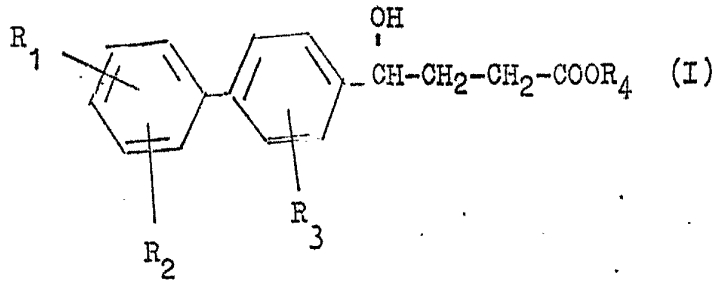
pey

405643

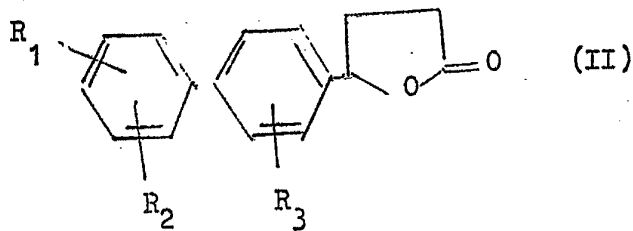


1.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butíricos, de sus ésteres o lactonas de las fórmulas generales I y II

5



10



15

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 alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; R_3 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno; y R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono y, caso de que R_4 represente un

14.7.72

- 10 -

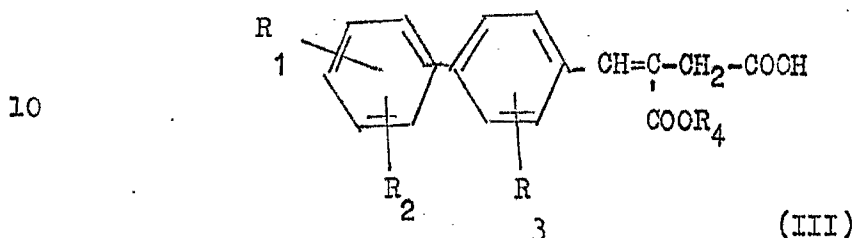
Re

405643



-8 ACO 1972

átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente
compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, ca-
racterizado porque para la preparación de lactonas
de la fórmula general II, se hidroliza en un di-
solvente un semiéster de ácido fenil-benciliden-
succínico de la fórmula general III



15 en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido
inicialmente y R'_4 representa un grupo alcoholo
inferior, y a continuación se descarboxila; y se
transforma un compuesto de la fórmula general I
así obtenido, en la que R_4 representa un átomo
20 de metal alcalino, en caso deseado, por acidifi-
cación en el ácido libre, y un compuesto de la
fórmula general I así obtenido, en la que R_4 re-
presenta un átomo de hidrógeno, en caso deseado,
en una sal fisiológicamente compatible por medio
25 de una base inorgánica u orgánica, y/o por medio

14.7.72

pe

405643



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 2.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butíricos, sus ésteres o lactonas.

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

Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, -8 AGO. 1972

P.A.

Alberto de Elzaburu
P.A. P. Ger.

14.7.72/RTA.-