

Int. Cl.: C07c, C07d // A61k



-8 AGO 1972

405644

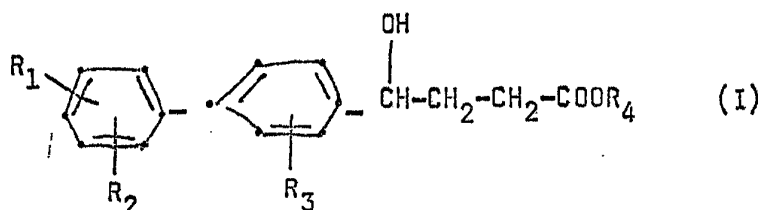
P.- 51.268
Case 5/498 - II

MEMORIA DESCRIPTIVA
para solicitar
PATENTE de INVENCION
en ESPAÑA
por VEINTE años

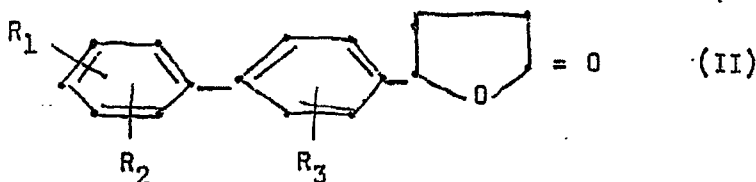
a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, entidad alemana, establecida
en Biberach an der Riss, República Federal Alemana,
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
ACIDOS 4-(4-BIFENILIL)-4-HIDROXI-BUTIRICOS, SUS
ESTERES O LACTONAS". (Clase Internacional C07c, C07d)

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 radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono;

20

el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

25

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

405644

-8



Los ácidos 4-hidroxibutíricos 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 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 [1.963]).

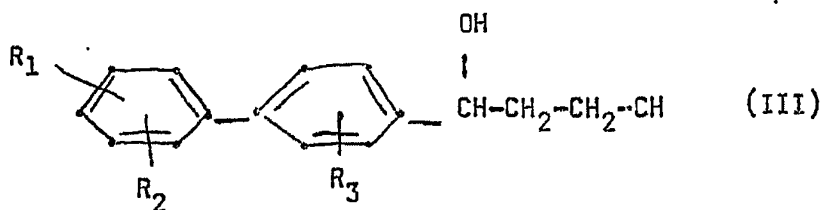
A la inversa, las lactonas de la fórmula general II se pueden transformar con mucha facilidad en los ácidos de la fórmula general I; cantidades equivalentes de hidróxidos de metal alcalino o alcalino-térreo desdoblan con rapidez las lactonas al efectuar calentamiento. A partir de las sales, por cuidadosa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

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.

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

Saponificación de 4-(4-bifenilil)-4-hidroxibutironitrilos de la fórmula general III.

405644



5 en la que los radicales R_1 hasta R_3 son como se han definido inicialmente.

La saponificación ácida se efectúa por ejemplo por saturación de la solución alcohólica con halogenuro de hidrógeno anhidro y calentamiento a reflujo. A continuación el éster de ácido hidroxibutírico formado después del tratamiento con agua es saponificado en medio alcalino y a partir de la solución se precipita el ácido libre por acidificación.

10

La saponificación alcalina se efectúa por ejemplo por puesta en abullición de una solución alcohólica del nitrilo de la fórmula general VII con una base.

15

A partir de la solución alcalina acuosa al añadirse un ácido, precipita un ácido hidroxibutírico de la fórmula general I.

A la inversa, los ácidos ($R_4 = \text{H}$) de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado por los métodos de esterificación habituales, en sus ésteres de la fórmula general I.

20

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos, en los cuales R_4 significa un átomo de hidrógeno, pueden

25

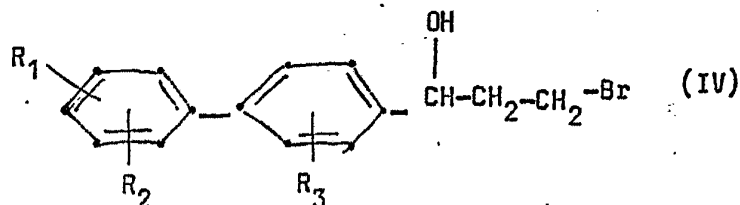
14.7.72



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, estanolamina, 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 [1.954]) y por Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, páginas 544-547 [1.962]), realizándose la medición de acuerdo con los métodos indicados por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, páginas 89-97 [1.958]).

Las sustancias de partida de la fórmula general III se obtienen por ejemplo a partir de un 3-bromo-1-(4-bifenilil)-1-propanol de la fórmula general IV.



405644



5 en la que los radicales R_1 a R_3 son como se han definido inicialmente, por reacción con cianuro de potasio en presencia de pequeñas cantidades de yoduro de sodio en un disolvente tal como dimetilformamida. Los compuestos de la fórmula general IV se pueden obtener por acilación según Friedel-Crafts a partir del correspondiente bifenilo con cloruro de ácido 3-bromo-propiónico y subsiguiente reducción con borohidruro de sodio.

10 Los subsiguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento.

Ejemplo A

3-bromo-1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-propanol

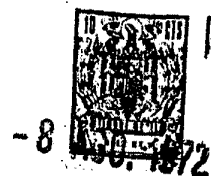
15 Por reacción según Friedel-Crafts de 2-fluor-bifenililo con cloruro de ácido 3-bromo-propiónico en cloruro de etileno se obtiene 2'-fluor-4-(beta-bromo-propionil)-bifenilo de p. de f. 103-104°C, el cual en la reducción por medio de borohidruro de sodio en metanol a la temperatura ambiente proporciona 3-bromo-1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-propanol, el cual puede ser tratado ulteriormente sin purificación adicional.

Ejemplo B.

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butironitrilo

25 Se calientan 23 g (0,0744 moles) de 3-bromo-1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-propanol, 10,4 g (0,16 moles) de cianuro de potasio y 2,6 g (0,018 moles) de yoduro de so-

405644



5 dio en 150 ml de dimetilformamida durante 4 horas bajo
agitación en baño María hirviendo. Después de ésto se in-
corpora en agua la carga de reacción y se la extrae con
éter. La solución en éter deja tras de sí después de la con-
centración por evaporación un residuo líquido, al que se
destila en vacío. De este modo se obtiene el 4-(2'-fluor-
-4-bifenilil)-4-hidroxi-butironitrilo en forma de aceite
incolore de p. de eb. 0,1 = 195-200°C.

10 Los siguientes ejemplos describen la prepara-
ción de productos finales.

Ejemplo 1

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

15 Una solución de 3,5 g (0,0137 moles) de 4-
(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butironitrilo en 25 ml de
etanol absoluto son saturados con HCl gaseoso en frío y a
continuación son calentados bajo reflujo durante 2 horas.

20 Se agrega lejía de sosa al 20% hasta reacción
fuertemente alcalina, se calienta durante 10 minutos en ba-
ño María hirviendo, se diluye con agua, se enfría, se extrae
por agitación con éter, se desecha la solución en éter y se
acidifica la porción acuosa con ácido clorhídrico diluído.
El ácido bruto precipitado es recogido en éter y es liberado
del disolvente. El residuo remanente se disuelve en aceta-
25 to de etilo, y por adición de ciclohexilamina se precipita

405644

-8



la sal de ciclohexilamina del ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico, que después de la recristalización en acetato de etilo/metanol funde a 174-175°C.

Ejemplo 2

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

Se calientan 14 g (0,0453 moles) de 3-bromo-1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1 propanol con 3,25 g (0,05 moles) de cianuro de potasio en 100 ml. de etanol al 95% y, con adición de una cantidad de agua tal que el cianuro ha pasado a disolución, se calienta durante 8 horas bajo reflujo. Después se agregan de nuevo 3,25 g (0,05 moles) de cianuro de potasio y se prosigue el calentamiento durante 8 horas más. A continuación se incorpora la carga de reacción en agua y se extrae con éter. La solución en éter es desechada. La solución alcalina acuosa es acidificada con ácido clorhídrico al 15% y luego es extraída por agitación con éter. La solución en éter deja tras de sí, después de la expulsión del disolvente, un residuo sólido (7 gramos) que se disuelve en acetato de etilo. Por adición de ciclohexilamina precipita la sal de ciclohexilamina del ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico, que después de recristalización en acetato de etilo/metanol funde a 174-175°C.

Ejemplo 3

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

5,44 g (0,02 moles) de gamma-(2'-cloro-4-bifeni-

405644



5 lll)-gamma-butirolactona de p. de eb. $0,3 = 212-213^{\circ}\text{C}$ son saponificados en 30 cm^3 de metanol con 1 g de hidróxido de sodio en 2 cm^3 de agua por puesta en ebullición durante 2 horas. Se concentra por evaporación, se reparte el residuo entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo y a partir de la solución en acetato de etilo lavada y secada se precipita la sal de ciclohexilamina, la cual después de recristalización en agua funde a $158-159^{\circ}\text{C}$. Rendimiento: 5,8 g.

10 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 150 a 600 mg.

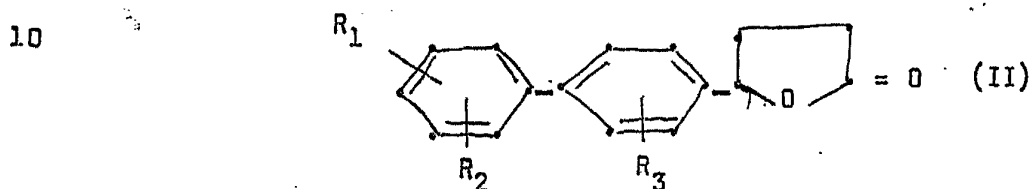
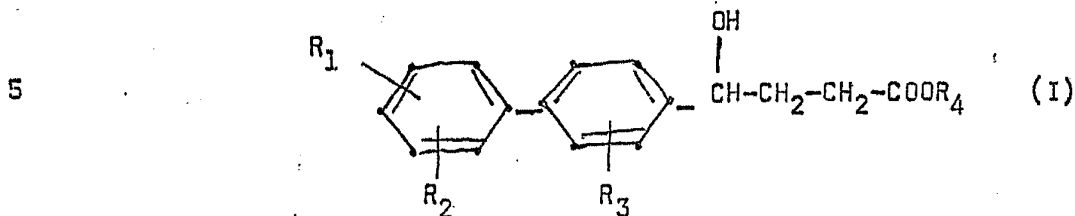
15 Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1.971, bajo el número P 21 12 715.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20 REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

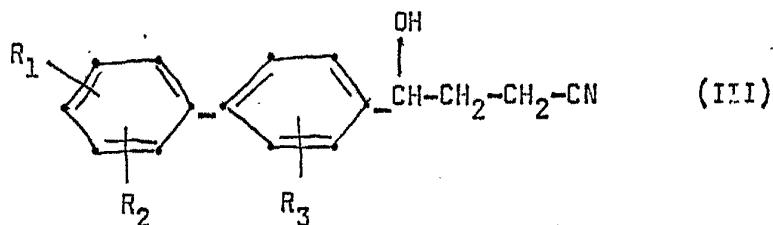


1). Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butíricos, de sus ésteres o lactonas de las fórmulas generales I y II



en las que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo ciano, nitro, o un grupo amino eventualmente
 15 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
 20 hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono y, caso de que R_4 represente un átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hidroliza en medio
 ácido o alcalino en un disolvente un 4-(4-bifenilil)-4-
 25 hidroxibutironitrilo de la fórmula general III.

405644



5 en la que R_1 , R_2 y R_3 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 alcoholo, se transforma éste, en caso deseado, por medio de hidrólisis en un ácido libre, y/o caso de que se obtenga un compuesto

10 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

15 su halogenuro de ácido, o en lactonas de la fórmula general II.

2) Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con cloruro de hidrógeno en presencia de un alcohol absoluto a temperatura

20 hasta de la temperatura de ebullición del alcohol utilizado, y por subsiguiente mezclado con agua.

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

25 Tal y como se ha descrito en la memoria que an-

mgc

14.7.72

405644



tecede, y con los fines que se han especificado.

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

-8 AGO. 1972

Madrid,

5

P.A.

Alberro de Elizaburu
FELIPE

ME