



405646
P.- 51.270
Case 5/498-IV

Int. Cl.: C07C, C07D, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Federal Ale
mana

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

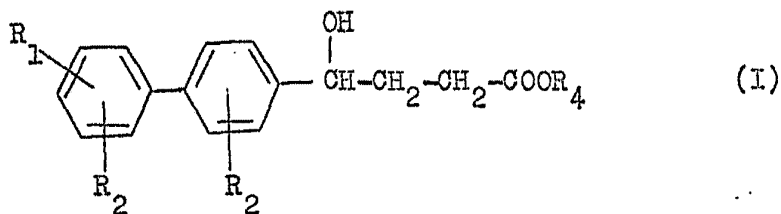
(Clase Internacional C07c, C07a)

POOR
QUALITY

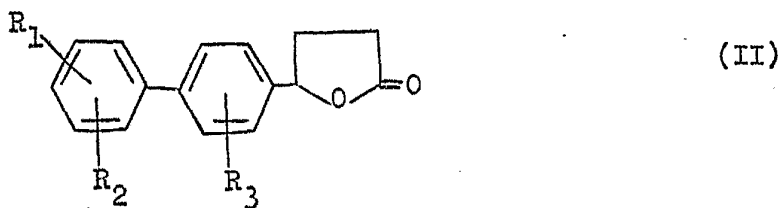


El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-bi-
fenilil)-4-hidroxi-butírico, a sus sales con bases or-
gánicas o inorgánicas, a sus ésteres y lactonas de las
fórmulas generales I y II

5



15



en las que

20 el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno o de haló-
geno, un grupo ciano, nitro, o un grupo amino eventual-
mente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos
de carbono;

25 el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de haló-
geno, o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono;



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

el radical R_4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo 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 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 10 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 desdoblán con rapidez las lactonas al efectuar calentamiento. 20 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. 25

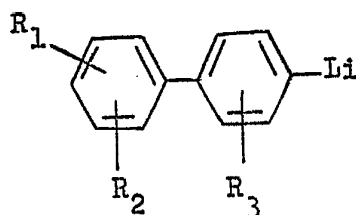
405646



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

Reacción de un 4-litio-bifenilo de la fórmula general III.

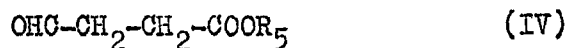
5



10

en la que los radicales R_1 a R_3 tienen los significados arriba indicados, con un éster alcohílico inferior de ácido beta-formilpropiónico de la fórmula general IV

15



en la que R_5 significa un grupo alcohol inferior.

20

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente tal como éter o dioxano y de modo preferible bajo gas protector a temperaturas entre -30 y $+50^\circ\text{C}$.

Los compuestos de la fórmula general I, en la que R_4 es un grupo alcohol, se pueden transformar, por saponificación con ácidos o bases, en los ácidos o sales

25

11-7-72

405646



de la fórmula general I, tal como por ejemplo por corto calentamiento en lejía de potasa metanólica, precipitando un ácido de la fórmula general I al efectuar susiguientemente acidificación.

5 Los ácidos ($R_4 = H$) de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado, por los métodos de esterificación habituales, en otros ésteres de la fórmula general I.

10 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
15 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
20 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. esp. Biol. Med.
25 111, 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_7]).

5 Los compuestos de partida de la fórmula general III se obtienen por ejemplo por reacción de un 4-bromo-bifenilo adecuadamente sustituido con litio metálico en éter absoluto (véase R. G. Jones y H. Gilman, Org. Reactions, Vol. VI, 339 (1951) y H. Gilman, W. Langham y F.W. Moore, J. Amer. chem. Soc. 62, 2327 (1940)).

10 Esteres alcohólicos inferiores de ácido beta-formilpropiónico de la fórmula general IV se pueden preparar por ejemplo de acuerdo con los datos de D. A. Peak, R. Robinson y J. Walker, J. chem. Soc. 1936, 752.

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

Ejemplo 1

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxitúrico.

20 A una suspensión de 1,13 g (0,0813 moles) de polvo de litio (en 3,8 g de pasta de litio al 30%) en 10 cm³ de éter absoluto se añadió gota a gota bajo protección con nitrógeno gaseoso una solución de 10,3 g (0,041 moles) de 4'-flúor-4-bromobifenilo (preparado de acuerdo con Schiemann y Pillarski, Ber, dtsh. chem. Ges. 64, 1340 (1931), p. de f. 98°C) en 40 cm³ de éter.

25

405646

-8 AGO.



absoluto. La reacción se inició inmediatamente. Una vez terminada la adición se agitó ulteriormente durante 45 minutos más, se separó por filtración la solución turbia del compuesto organolítico del LiBr precipitado y se la añadió gota a gota a 4,8 g (0,041 moles) de éster etílico de ácido beta-formilpropiónico (punto de ebullición ₁₅ 93-100°C) en 65 cm³ de éter absoluto. Después de 1½ horas a la temperatura ambiente se descompuso con solución diluida de cloruro de amonio, se separó la fase orgánica, se concentró por evaporación y se hidrolizó el residuo por puesta en ebullición durante 1 hora con 2,8 g de hidróxido de potasio en 50 cm³ de metanol. Después de concentrar por evaporación se disolvió el residuo en agua, se lavó con agua, se acidificó, y se extrajo con éter el producto de reacción. Después de concentrar por evaporación se precipitó en acetona la sal de ciclohexilamina y se recristalizó en agua. Rendimiento: 3,98g = 26% de la teoría, de punto de fusión: 175-177°C.

20

Ejemplo 2

Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxibutírico

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 metanol con 1 g de hi-

25

11-7-72

405646

-8 AGO



5 dróxido 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 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°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 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

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

20

25

11-7-72

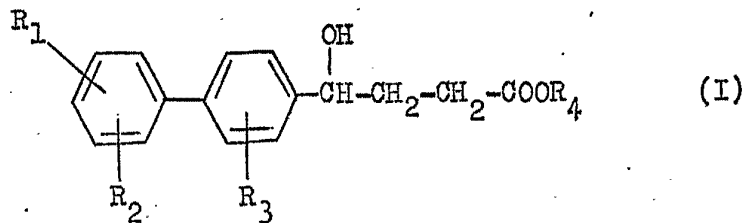
405646



REIVINDICACIONES

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

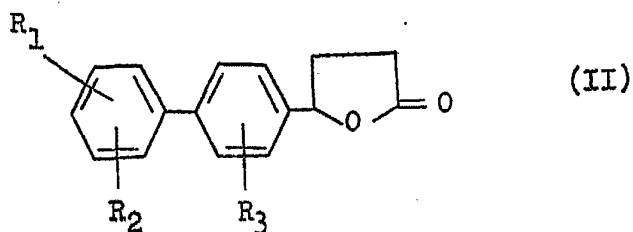


11-7-72

ME

405646

-8 AGO 1972



10 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 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 alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono y, caso de que

15 R_4 represente un átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un

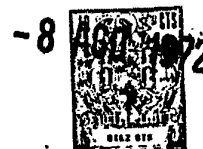
20 4-litio-bifenilo de la fórmula general III

25

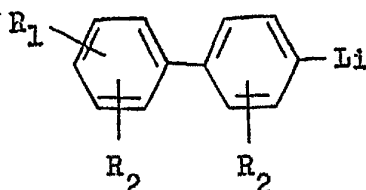
11-7-72

mE

405646



5

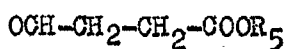


(III)

10

en la que los radicales R_1 a R_3 tienen los significados arriba indicados, con un éster alcohólico inferior de ácido beta-formilpropiónico de la fórmula general IV

15



(IV)

20

en la que R_5 significa un grupo alcoholo inferior con 1 a 3 átomos de carbono; y se transforma un compuesto de la fórmula general I así obtenido en la que R_4 represente un radical alcoholo, en caso deseado, por medio de hidrólisis en un ácido libre y, caso de que se obtenga así 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

25

11-7-72

- 11 -

m/e

405646

-8 A80



por medio de métodos usuales en otros 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.

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

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

Madrid,

P.A.

- 8 A80. 1972

Alberto de Eizaburu
Per. Pouch.

me

11-7-72
JAR.