

405647

+05647

-8 AGO.



P.-51.271

Case 5/498-V

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C, C07D // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

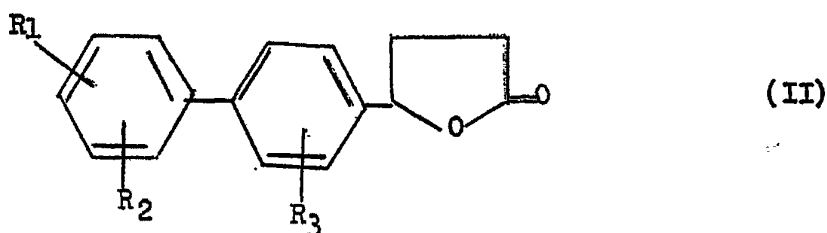
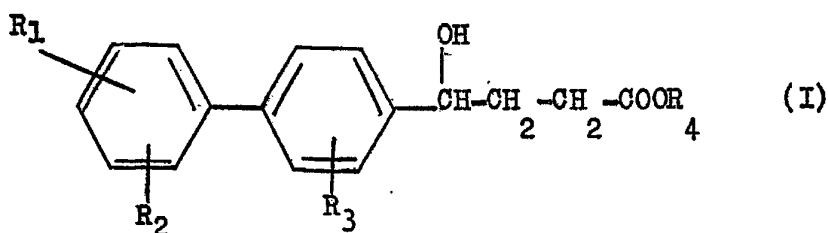
establecida en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana.

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



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;

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;

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

465647



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

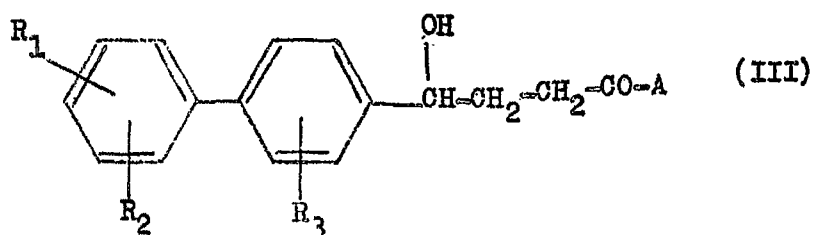
5 Los ácidos 4-hidroxibutíricos y sus ésteres de la fórmula general I, estos últimos en presencia de pequeñas cantidades de un ácido o una base, se transforman, especialmente en estado disuelto, espontáneamente en sus lactonas de la fórmula general II, separándose, en el caso de los ésteres, el alcohol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

10 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.

15 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.

25 Saponificación de amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la fórmula general III



5 en que  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados arriba citados y en que A representa un grupo amino sustituido o no sustituido. La saponificación se puede efectuar en medio básico o ácido, pudiendo resultar también las lactonas de la fórmula general II en el caso de que se utilicen condiciones ácidas.

10

La saponificación mediante bases tiene como consecuencia primaria sus sales a partir de las cuales se pueden aislar por acidificación los ácidos de la fórmula I.

Los ácidos ( $R_4 = H$ ) 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 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

25 pueden utilizar, por ejemplo: ciclohexilamina, isobutilamina,

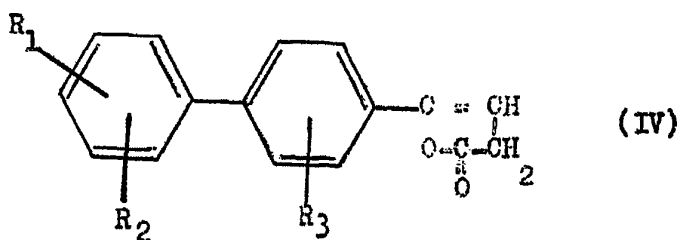
405647



morfolina, etanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol.

5 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/).

10 Amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la fórmula general III se pueden preparar mediante borohidruro de sodio, por ejemplo a partir de amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico adecuadamente sustituidas, las cuales se obtienen con facilidad por reacción de 5-(4-bifenilil)-2(3H)-furanonas de la fórmula general IV con una amina adecuada:



405647



Los subsiguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento.

Ejemplo 1

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

5,11 g (0,02 moles) de amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (p. de f. 136-137°C) son puestos en ebullición bajo reflujo durante 5 horas en 100 ml de lejía de sosa al 20% y 300 ml de isopropanol. Se separa el isopropanol por destilación, se diluye el residuo con 100 ml de agua y se extrae dos veces cada vez con 50 ml de éter. Los extractos en éter son desechados. La fase acuoso-alcalina es acidificada cuidadosamente con ácido clorhídrico semiconcentrado y a continuación es extraída hasta agotamiento con acetato de etilo. Los extractos orgánicos son lavados con agua, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación. El residuo se reocrystaliza en benceno.

P. de f. 120-122°C. Rendimiento: 5,18 g (95% de la teoría).

20

Ejemplo 2

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

1 g (0,0039 moles) de amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico y 30 ml de lejía de sosa al 30% son calentados sobre baño María hirviendo durante 2 horas. Luego se añaden 250 ml de agua, se acidifica con ácido

25

405647



acético y se recoge un éter el ácido precipitado. La solución en éter es lavada con agua y es liberada del disolvente. El residuo sólido se recrystaliza en ciclohexano/acetato de etilo y se obtienen 0,7 g del ácido arriba citado de p. de f. 131°C.

Ejemplo 3

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.<sub>0,3</sub> = 212-213°C son saponificados en 50 cm<sup>3</sup> de metanol con 1 g de hidróxido de sodio en 2 cm<sup>3</sup> 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 recrystalización en agua funde a 158-159°C. Rendimiento: 5,8g.

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.

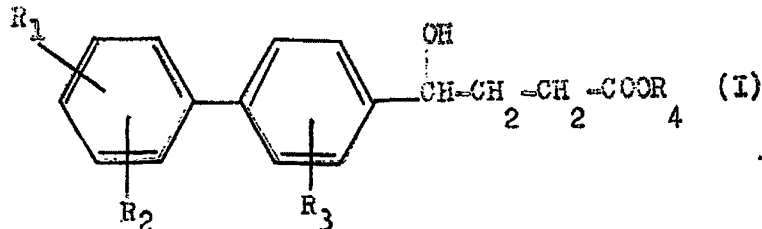
Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 17 de Marzo de 1971 bajo el número P 21 12 715.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

-REIVINDICACIONES-

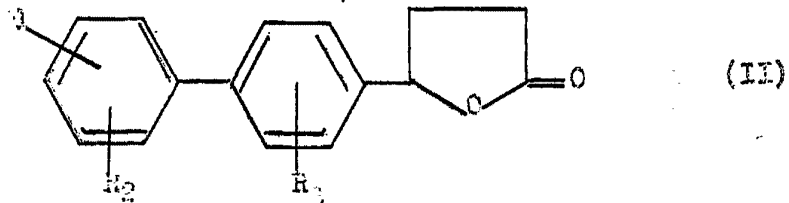
Los puntos de Invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

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

10



20



25

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

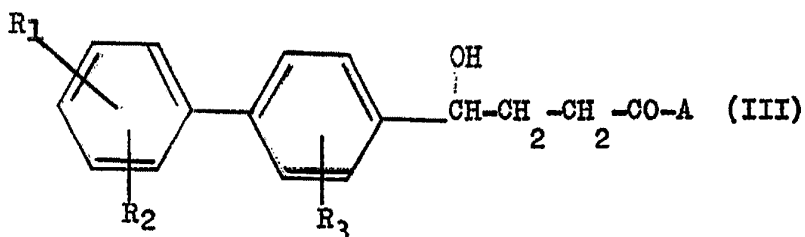
ME

405647

-8 AGA



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 átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se saponifica una amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la fórmula general III



15

en la que  $R_1$  a  $R_3$  tienen los significados arriba indicados y A significa el radical de una amina sustituida o no sustituida un compuesto de la fórmula general I, en la que  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, 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.

25

2.-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS

mE

405647



- 8 AGO 1972

ACIDOS 4-(4-BIFENILIL)-4-HIDROXI-BUTIRICOS, SUS ESTERES  
O LACTONAS"

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

5

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

Madrid, - 8 AGO. 1972  
P.A.

  
Alberto de Elzaburu  
Per. Bol. 1972

13:7:72 MJ/.

-10-

*m/e*