

405648



P.- 51.272

Case 5/498-VI

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C, C07D, H, B61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años.

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAT 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)

13-7-72

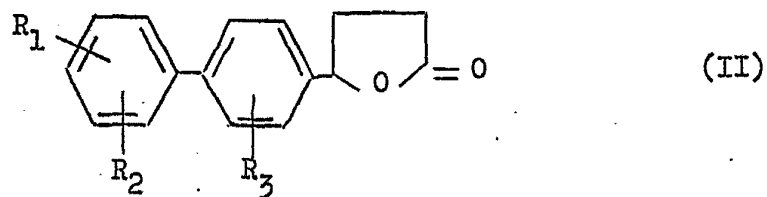
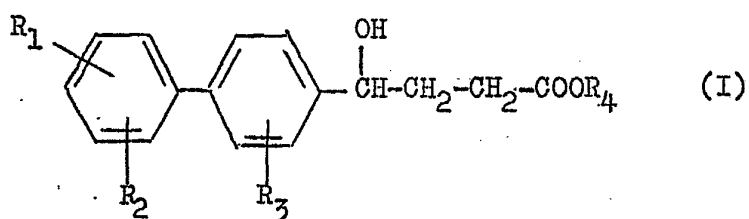
-1-

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



20 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;

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

405648



-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 o una base, se transforman, especialmente en estado disuelto, espontáneamente
10 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
15 Stuttgart 1963).

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;
25 especialmente, tienen muy buenos efectos antiflogísticos

405648

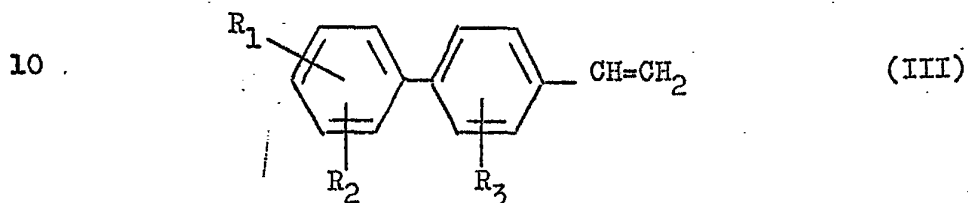
-8



e inhibidores de la proliferación.

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

5 Reacción de 4-vinilbifenilos de la fórmula general III



15 con acetatos metálicos con efecto oxidante, por ejemplo acetato de manganeso trivalente dihidratado, acetato de plomo tetravalente o acetato de talio trivalente, y preferiblemente en presencia de derivados de ácido acético tales como anhídrido acético, ácido acético o acetato

20 de potasio. En este caso resulta en primer lugar la correspondiente lactona de la fórmula II, la cual en caso deseado puede ser transformada por hidrólisis en el ácido libre.

25 Los ácidos ($R_4 = H$) de la fórmula general I pueden ser transformados en caso deseado, por los métodos

405648



de esterificación habituales, en sus ésteres de la fórmula general I.

5 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.

10

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.

15

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).

20

4-vinilbifenilos de la fórmula general III, se obtienen por ejemplo por deshidrohalogenación de 1-(4-bifenilil)-1-halógeno-etanos adecuadamente sustituí-

25

405648



dos al calentar a 180-190°C en presencia de quinoleina (G.Drefahl, G. Flötner y F. Rudolph en Chem. Ber. 93, 998 (1960).

5 Los subsiguientes 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.

10 21,47 g (0,1 moles) de 4'-cloro-4-vinil-bifenilo (p. de f. 125-126°C), 53,6 g (0,2 moles) de acetato de manganeso trivalente dihidratado y 300 g de acetato de potasio son disueltos en 1 litro de ácido acético glacial y son
15 puestos en ebullición bajo reflujo en atmósfera de nitrógeno hasta completa reacción del material de partida, la cual es vigilada por cromatografía en capa delgada. Para
20 ello es necesaria aproximadamente una hora. Se deja enfriar, se separa por filtración de las sales separadas y se concentra el filtrado en el vacío de trompa de agua.
Se recoge en 200 ml de agua y se extrae con éter hasta agotamiento. Los extractos en éter secados sobre sulfato de sodio son concentrados por evaporación, el residuo es re-
25 cristalizado en etanol con utilización de carbón animal. P. de f. 154-155°C. Rendimiento: 20,8 g (76% de la teoría).

405648



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

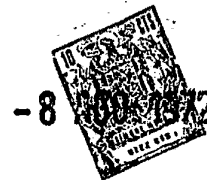
20,0 g (0,73 moles) de gamma-(4'-cloro-4-bifenilil)-gamma-butirilactona, 150 ml de etanol y 150 ml de lejía de sosa al 20% son calentados sobre baño María durante 10 minutos, después de lo cual se diluye con 1 litro de agua y se acidifica con ácido fórmico al 20%. El producto bruto es recogido en éter y es mezclado con un pequeño exceso de ciclohexilamina. La sal obtenida de este modo funde, después de la recristalización en isopropanol/acetato de etilo, a 184-185°C. Rendimiento: 23,4g (82% de la teoría).

Ejemplo 2.

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

En una atmósfera de nitrógeno se ponen en ebullición bajo reflujo durante 5 horas 18,02 g (0,1 moles) de 4-vinil-bifenilo (p. de f. 119-120°C), 5,32 g (0,012 moles) de acetato de plomo tetraivalente y 100 g de acetato de potasio anhidro en 300 ml de ácido acético glacial. Se deja enfriar, se separa por filtración del producto insoluble y se evapora en vacío el ácido acético. El residuo es calentado con 100 ml de etanol y 50 ml de lejía de sosa al 20% durante 15 minutos sobre baño María, después de lo cual se separa por destilación el etanol y el residuo acuoso-alcalino se extrae con éter hasta agotamiento. Los extractos en éter son desechados. La capa acuosa es acidificada

405648



-8

5 con ácido fórmico al 20%, después de lo cual se recoge el producto separado en acetato de etilo. Después del lavado con agua y del secado sobre sulfato de sodio se precipita por adición de ciclohexilamina la correspondiente sal, la cual, recristalizada en agua, funde a 171-173°C. Rendimiento: 0,85 g (2,5% de la teoría).

El ácido libre funde a 131-132°C (en acetato de etilo). No se obtiene ninguna depresión del punto de fusión con un preparado obtenido de acuerdo con el Ejemplo 56.

10

Ejemplo 3

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

a) gamma-(4-bifenilil)-gamma-butirolactona.

15 Bajo nitrógeno, se pone en ebullición a reflujo la mezcla de 18,02 g (0,1 moles) de 4-vinil-bifenilo (p. de f. 119-120°C), 100 ml de ácido acético glacial, 50 ml. de anhídrido acético y 53,6 g (0,2 moles) de acetato de manganeso trivalente dihidratado, hasta que desaparece la coloración de pardo del ión Mn^{3+} , lo cual necesita de aproximadamente una hora. Se deja enfriar, se separa por filtración del acetato de manganeso divalente separado y se concentra en vacío el producto filtrado. El residuo es recogido en acetato de etilo, es lavado a fondo con agua, es secado sobre sulfato de sodio y es concentrado de nuevo. Después de 25 la recristalización en isopropanol la gamma-(4-bifenilil)-

13-7-72

-8-

405648

-8 AGO



gamma-butirolactona obtenida funde a 105-106°C. Rendimien-
to: 14,9 g (63% de la teoría).

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

14,0 g (0,059 moles) de gamma-(4-bifenilil)-gamma-
5 butirolactona, 150 ml de etanol y 150 ml de lejía de sosa
al 20% son calentados sobre baño María durante 10 minutos,
después de lo cual se diluye con 1 litro de agua y se acidi-
fica con ácido fórmico al 20%. En este caso se separa el
ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico, el cual después
10 de recristalización en acetato de etilo funde a 131-132°C.
Rendimiento: 14,1 g (91% de la teoría).

Ejemplo 4

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

15 5,44 g (0,02 moles) de gamma-(2'-cloro-4-bifeni-
lil)-gamma-butirolactona de p. de eb._{0,3} = 212-213°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 resi-
20 duo 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.

25 Los nuevos compuestos de las fórmulas generales

405648

- 8 AGO



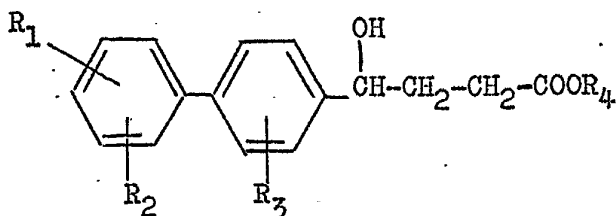
I y II pueden ser incorporados, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente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

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 17 de Marzo de 1.961, 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:

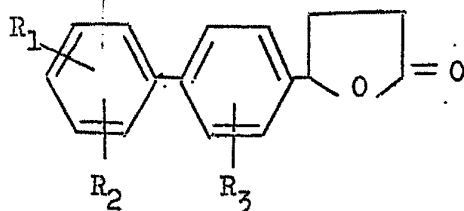
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butíricos, de sus ésteres o lactonas de las fórmulas generales I y II



(I)

ME

405648

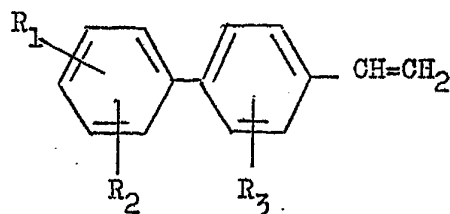


(II)

5

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 átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar un 4-vinil-bifenilo de la fórmula general III

15



(III)

20

con acetatos metálicos con efecto oxidante en presencia de ácido acético, anhídrido acético y acetatos de metal alcal-

25

mCe

405648

- 8 AGO



lino, y se desdobra el compuesto obtenido de la fórmula Ia, en caso deseado, por hidrólisis, para formar un compuesto de la fórmula general I; y se transforma, un compuesto de la fórmula general I, en la que R_H 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.

10 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.

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

Madrid, - 8 AGO. 1972

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder

me

13-7-72 G.M.

-12-