

405649

Int. Cl.: C07C, C07D //A61K

-8 AGO



P.- 51.273

Case 5/498-VII

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 Fe-
deral Alemana.

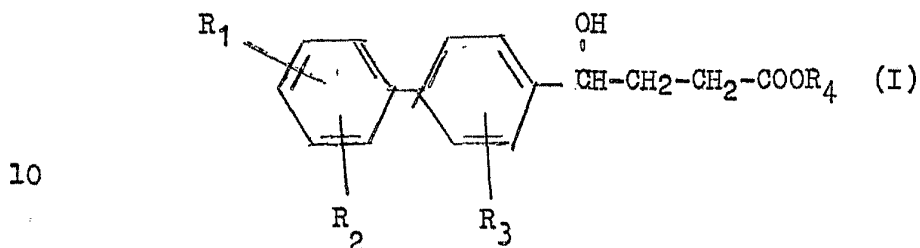
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
ACIDOS 4-(4-BIFENILIL)-4-HIDROXI-BUTIRICOS,
SUS ESTERES O LACTONAS".

(Clase Internacional C07c, C07d)

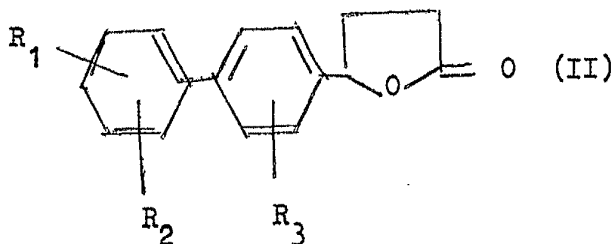


El invento concierne a nuevos ácidos
 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico, a sus sales
 con bases orgánicas o inorgánicas, a sus ésteres
 y lactonas de las fórmulas generales I y II

5



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
 acilo 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;

405649

-8 AGO 1972



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
10 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 Hoben-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 desdoblan con rapidez las
20 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

13.7.72

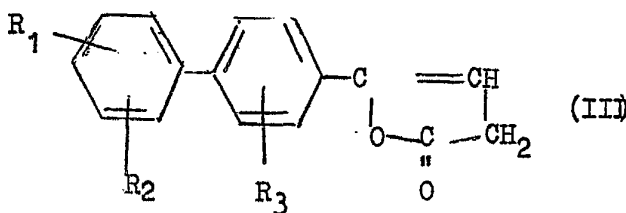


generales I y II poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, tienen muy buenos efectos antiflogísticos e inhibidores de la proliferación.

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

11.- Hidrogenación catalítica de 5-(4-bifenilil)-2-(3H)-furanonas de la fórmula general III

10



15

en la que R₁ a R₃ tienen los significados arriba designados. La hidrogenación se puede efectuar con ayuda de catalizadores usuales, tales como níquel Raney o cloruro de paladio. La lactona de la fórmula general II, que resulta en primer lugar, puede ser desdoblada en caso deseado por hidrólisis para formar el ácido libre de la fórmula general I.

20

25

405649



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.

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
10 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.

15 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
20 de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (arzneimittelforschung 4, páginas 607-614 [T9547]) y por Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, páginas 544-547 [T9627]), realizándose la medición de acuerdo con los métodos indicados por
25 Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl.

13.7.72



Immun. 12, páginas 89-97 [19587]. 5--(4-bifenilil)-
2(3H)-furanonas de la fórmula general III se pue-
den preparar por ejemplo por reacción de 4-(diazoo-
acetil)-bifenilos adecuadamente sustituidos con ce-
5 tena (véase también W. Ried y H. Mengler, Liebigs.
Ann. Chem. 678, 113 (1964)).

Los subsiguientes ejemplos deben expli-
car con más detalle el invento.

Ejemplo 1

10

Gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona.

Se hidrogenan 5,1 g (0,02 moles) de 5-(2'-
fluor-4-bifenilil)-2(3H)-furanona (p. de f. 142-
143°C) en 250 ml de metanol con adición de 1 g de
15 níquel Raney en calidad de catalizador a la tem-
peratura ambiente y a una presión de 5 atmósferas.
Después de absorción de la cantidad calculada de
hidrógeno se filtra con succión el catalizador y
se separa por destilación el disolvente. El resi-
20 duo remanente es recristalizado en ciclohexano. Se
obtienen 3 g (59% de la teoría) de gamma-(2'-fluor-
4-bifenilil)-gamma-butirolactona de p. de f. 73-
74°C.

Ejemplo 2

25

13.7.72

405649

-8



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

5,44 g (0,02 moles) de gamma-(2'-cloro-4-bifenilil)-gamma-butirolactona. d_s 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 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.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 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.

13.7.72



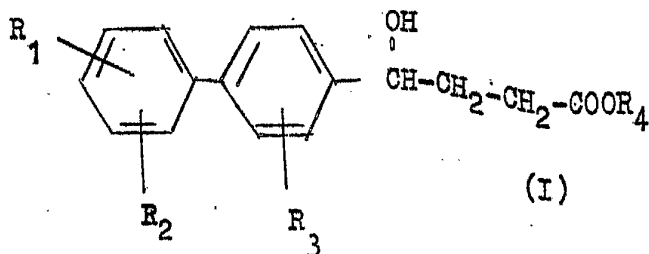
- REIVINDICACIONES -

5

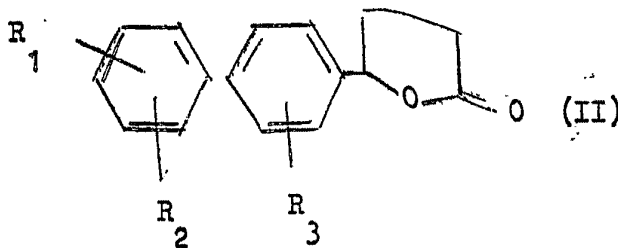
Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

- 10 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

15



20



25

13.7.72

mg

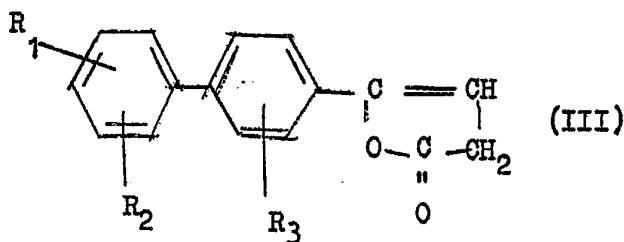
405649

-8 AGO.



en las que R_1 significa un átomo de hidrógeno o
 de halógeno, el grupo ciano, nitro, o un grupo ami-
 no eventualmente sustituido por un radical acilo
 con 1 a 4 átomos de carbono; R_2 significa un áto-
 5 mo de hidrógeno, de halógeno o un radical alcohilo
 lo 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 R_4 represente
 10 un átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamen-
 te compatible con ácidos orgánicos o inorgánicos,
 caracterizado porque se hidrogena catalíticamente
 una 5-(4-bifenilil)-2 (3H)-furanona de la fórmula
 general III

15



20

en la que R_1 a R_3 tienen los significados arriba
 indicados y se desdobra el compuesto obtenido de
 25 la fórmula II, en caso deseado, por hidrólisis pa

13.7.72

- 9 -

ME

405649



5 ra formar un compuesto de la fórmula general I;
y/o se transforma 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

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 para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 8 AGO. 1972

20

P.A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder.

25

13.7.72/RTA.-

ME