

405651

21 AG



P.- 51.275

Case 5/498-IX

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07c, C07d //A61K

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HÄFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Fede-  
ral Alemana.

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

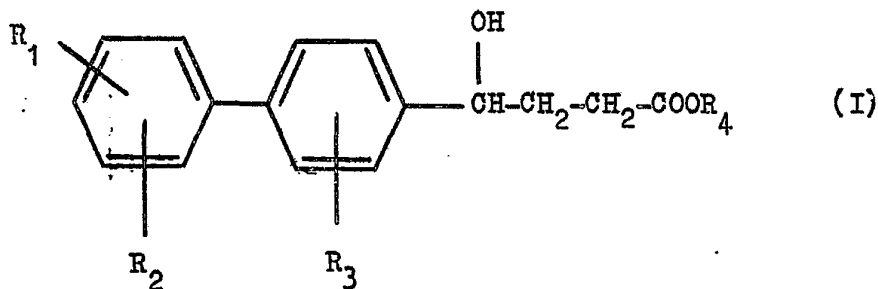
(Clase Internacional C07c, C07d)

10.8.72

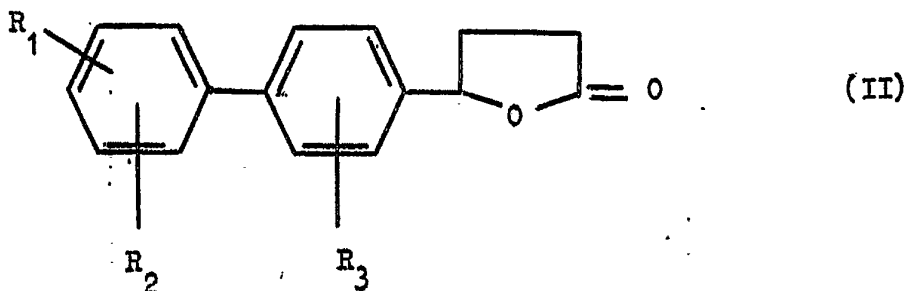


El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-bifenil)-4-hidroxibutírico, a sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, a sus ésteres y lactonas de las fórmulas generales I y II

5



10



15

en las que

20

el radical  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de flúor, 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 flúor, o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono;

25

el radical  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o de flúor;

10.8.72

405651

21 AGO



el radical  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, 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 (véase también  
10                    H. Kröper en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie VI/2, página 571, Thieme Verlag Stuttgart (1963)).

                    A la inversa, las lactonas de la fórmula general II se pueden transformar con mucha facilidad en los ácidos  
15                    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.

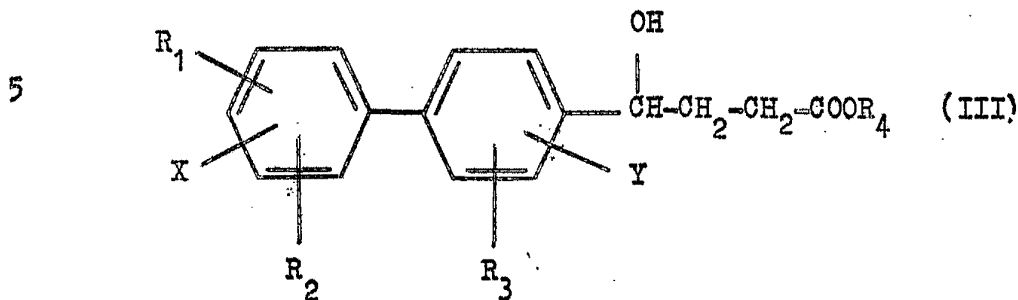
20                    Los nuevos compuestos de las fórmulas generales I y II poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, tienen muy buenos efectos antiflogísticos e inhibidores de la proliferación.

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

10.8.72



Deshalogenación de compuestos de la fórmula general III



10 en que  $R_1$  hasta  $R_4$  tiene los significados arriba citados con excepción de los de un átomo de cloro, bromo o yodo y X y/o Y representan átomos de cloro, bromo o yodo.

15 La deshalogenación se efectúa convenientemente con ayuda de catalizadores de hidrogenación usuales en medio alcalino.

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 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 subsiguientemente acidificación.

20

A la inversa, 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

25

405651



fórmula general I.

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.

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]).

Compuestos de la fórmula general III se pueden preparar de manera análoga al procedimiento descrito en la solicitud española Nº 405.643 a partir de los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos halogenados adecuadamente sustituidos por reducción con  $\text{NaBH}_4$  en medio básico.

10.8.72



Los subsiguientes ejemplos deben explicar con más detalle el invento.

Ejemplo 1.

Acido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butíri-

5 co

Una solución de 2,0 g (0,0049 moles) de sal de ciclohexilamina del ácido 4-(4'-cloro-2'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico en 100 ml de lejía de potasa metanólica al 5% se hidrogena en un aparato de Parr a 5 atmósferas de presión de hidrógeno y a 40°C con 1,0 g de paladio (al 5%) sobre carbón durante 4 horas. Se separa por filtración del catalizador, se concentra la solución en vacío y se recoge en éter el producto acidificado. Después del secado se mezcla con ciclohexilamina la solución en éter filtrada hasta quedar transparente; se obtienen 1,75 g de la sal de ciclohexilamina (p. de f. 174-175°C, con descomposición); rendimiento: 93%.

La sal de isopropilamina funde a 130-131°C.

Ejemplo 2.

20 Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butíri-

co

5,44 g (0,02 moles) de gamma-(2'-cloro-4-bifenilil)-gamma-butirolactona de p. de eb.  $0,3 = 212-213^{\circ}\text{C}$  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

405651

21



5 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 re-  
cristalización 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 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 17 de Marzo de 1971, con el N° P 21 12 715.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20 Reivindicaciones

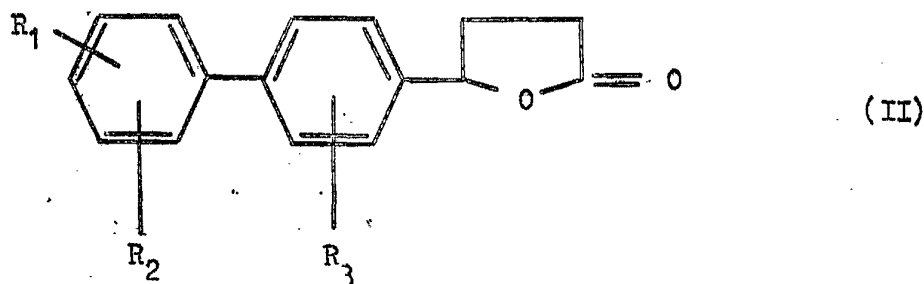
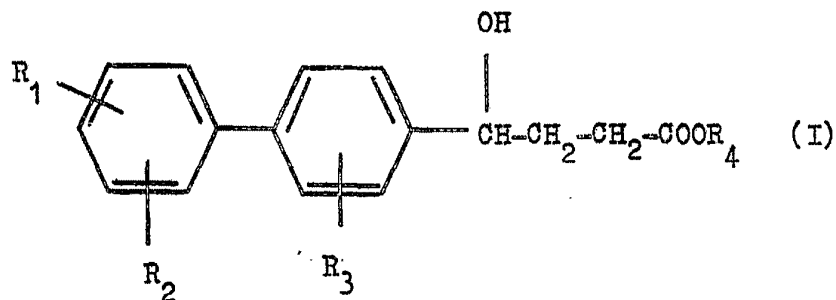
25 Los puntos de invención propia y nueva que se

10.8.72



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 ésteros o lactonas de las fórmulas generales I y II



20

en las que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de flúor, 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 flúor o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono;  $R_3$  significa un átomo

25

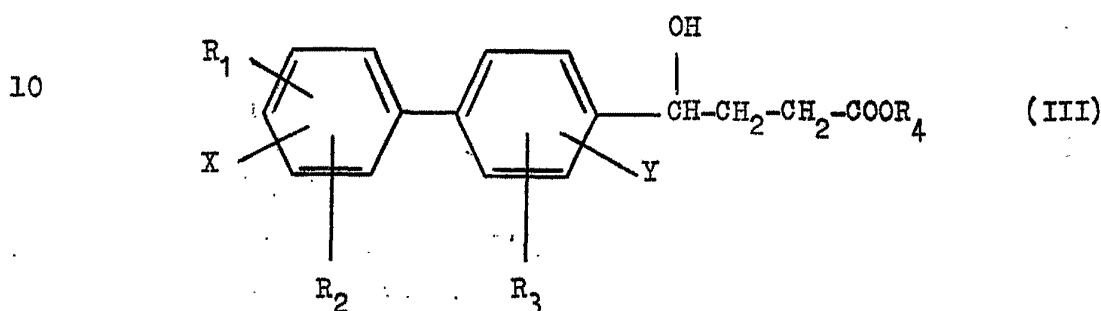
MGE

405651

21 1972



mo de hidrógeno o de flúor; 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 deshalogena un derivado de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico halogenado de la fórmula general III



15

en que  $R_1$  a  $R_4$  tienen los significados arriba citados con excepción de los de un átomo de cloro, bromo o yodo, y X y/o Y significan átomos de cloro, bromo o yodo, en que al menos uno de los grupos X e Y debe significar halógeno, y caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I en la que  $R_4$  represente un radical alcohilo, se transforma éste, en caso deseado, por medio de hidrólisis en un ácido libre, y/o caso de que se obtenga 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 fi-

25

10.8.72

*ME*

405651

21



5 siológicamente 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.

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

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

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

21 AGO. 1972

Madrid,

P. A.

Alberto de Lizaburo  
Por Poder

10.8.7.

A.R.A.

- 10 -

mgc