



417883

P.- 55.164

Case 5/551 A

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

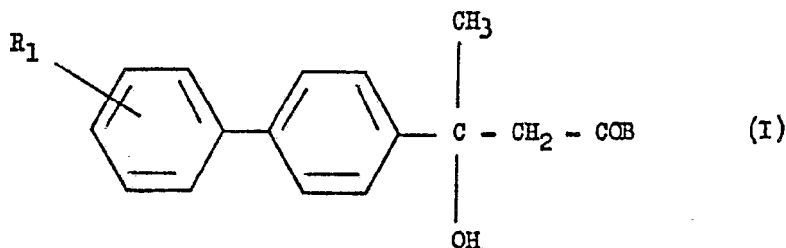
establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BIFENILO"

(Clase Internacional C07c)



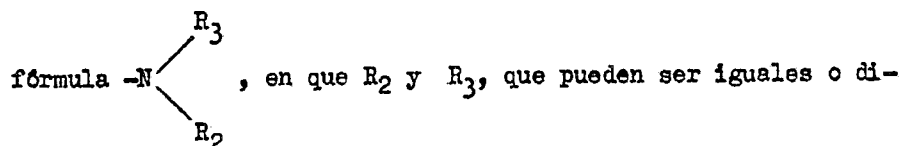
El invento concierne a nuevos derivados de bi-
fenilo de la fórmula general I



a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo hidroxil, y a un procedimiento para su preparación.

10 Los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, tienen un efecto antiflogístico. Además, constituyen productos intermedios para la preparación de ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, de ácidos 3-(4-bifenilil)-butenoicos y de sus derivados, todos ellos con efectos antiflogísticos.

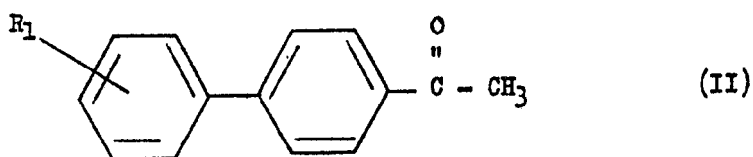
15 En la fórmula general I :
R₁ significa un átomo de flúor en posición 2' ó 4';
B significa el grupo hidroxil, un grupo alcoxi o un grupo de la





ferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcoholo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:
5 Por reacción de una cetona de la fórmula general II



en la que R_1 es como arriba se ha definido, con el compuesto de zinc
10 de un correspondiente éster de ácido halogenoacético. Se forma un compuesto de la fórmula general I, en que B significa un grupo alcoxi.

La reacción se efectúa en un disolvente orgánico, por ejemplo en un éster tal como dietiléster, dimetoxietano,
15 dietoxietano, dioxano, tetrahydrofurano, o en mezclas de estos disolventes, o también en disolventes inertes tales como benceno o tolueno, a temperaturas de 15 a 120°C, preferiblemente entre 20 y 60°C.



Los compuestos de la fórmula general I, en que B significa el grupo alcoxi, así obtenidos pueden ser transformados en caso deseado a continuación, por saponificación, por ejemplo con una lejía de metal alcalino, en los ácidos (B=radical hidroxil) o en sus sales de la fórmula general I. A partir de las sales eventualmente obtenidas de este modo pueden ponerse en libertad los ácidos libres por acidificación con un ácido mineral. La saponificación puede llevarse a cabo también con un ácido más fuerte.

Los ácidos de la fórmula general I, en que B significa el grupo hidroxil, pueden ser transformados en caso deseado en sales, por ejemplo en las sales con bases orgánicas o inorgánicas. En calidad de bases orgánicas se han acreditado especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexilamina y piperazina.

Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_3 \\
 \diagdown \\
 \text{N} \\
 \diagup \\
 \text{R}_2
 \end{array}$$
 , se hace reaccionar un éster de la fórmula gene

ral I, en la que B representa un grupo alcoxi, o un compuesto de la fórmula general I, en la que B significa un átomo de halógeno, con una amina primaria o secundaria. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, preferiblemente en un alcohol, a temperatura elevada y presión elevada.

Los halogenuros de ácidos (B es un átomo de halóge



no) pueden prepararse fácilmente, por ejemplo a partir de los ácidos, basándose en procedimientos conocidos en la bibliografía.

5 Las cetonas de la fórmula general II que sirven como compuestos de partida pueden ser preparadas de manera sencilla a partir de un bifenilo adecuadamente sustituido por reacción con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio anhidro.

10 Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente, poseen un buen efecto antiflogístico.

Tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su toxicidad, se investigó por ejemplo la siguiente sustancia:

15 Acido 3-(2'-fluoro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico = A

20 Esta sustancia fué investigada comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema con caolín y al edema con carragenina de la pata posterior de la rata así como en cuanto a su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

a) Edema con caolín de la pata posterior de la rata:

25 La provocación del edema se efectuó correspondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar de 0,05 ml. de una suspensión al 10% de caolín con solución al 0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

30 Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g. recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provo-



cación del edema, por sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los animales tratados con sustancia de ensayo con los de los animales testigo tratados de modo simulado. Por
5 extrapolación gráfica se determinó, a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE₃₅).

b) Edema con carragenina de la pata posterior de la rata :

10 Para la provocación del edema sirvió, correspondientemente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)) la inyección por vía subplantar de 0,05 ml. de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60
15 minutos antes de la provocación del edema. Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de haberse provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con cao-
lín.

20 c) Toxicidad aguda :

La DL₅₀ fue determinada después de administración por vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (a partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa.

25 El cálculo de la DL₅₀ se efectuó, siempre que

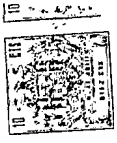


fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales se murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

5 d) El índice terapéutico, como medida de la amplitud terapéutica, fue calculado por formación del cociente entre la DL_{50} oral en la rata y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el valor del ensayo del edema con caolín y el valor del ensayo del edema con carragenina).

10 Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente tabla. El compuesto citado supera a la conocida fenilbutazona en su efecto antiflogístico deseado.

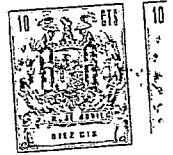
15 Dado que la toxicidad no experimenta un aumento paralelamente al efecto antiflogístico, el compuesto reivindicado supera a la fenilbutazona en su índice terapéutico en un factor de 2.



Sustancia	Edema con caolin DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice Terapéutico
				mg/kg	Límite de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbutazona	58	69	63,5	864	793 - 942	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DE ₅₀ / DE ₃₅ 13,6
A	24	21	22,5	640	542 - 755	28,4

Sustancia	Edema con caolin DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda	
				mg/kg	Límite con 95% lidad
Fenilbu- tazona	58	69	63,5	864	793 -
A	24	21	22,5	640	542 -

7.8.73
FC



n ina oral	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice Terapéutico
		mg/kg	Límite de confianza con 95% de probabi- lidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ / DE ₃₅
	63,5	864	793 - 942	13,6
	22,5	640	542 - 755	28,4



Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1

Acido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico

5 Se añaden (0,2 moles) de 4-(2-fluorofenil)-acetafeno-
na (p. de f. 84-85°C) en porciones, con agitación, a un reactivo
de Reformatzky a base de 57,5 g (0,88 átomos-gramo) de zinc y
73,5 g (0,44 moles) de éster etílico de ácido bromoacético en 500
ml de éter absoluto/tetrahidrofurano (1:1) y después de terminada
10 la adición se calienta a reflujo durante una hora más. Después de
ello se incorpora la carga de reacción en 1 litro de agua, se aci-
difica con ácido clorhídrico diluido, se separa la fase orgánica,
se extrae nuevamente por agitación con agua y se seca sobre sulfa-
to de sodio. El éster bruto que queda después de separar por des-
15 tilación el disolvente es saponificado bajo ligero calentamiento
mediante lejía de sosa alcohólica. El ácido bruto que precipita
al acidificar la solución alcalina con ácido clorhídrico diluido
es recogido en acetato de etilo, lavado con agua y secado. Por adi-
ción de ciclohexilamina se precipita la sal, que es filtrada con
20 succión y recristaliza en acetato de etilo/etanol absoluto y en-
tonces funde a 198-200°C. El ácido 3-(2'-fluoro-4-bifenilil)-3-
-hidroxi-butírico puesto en libertad a partir de esto después de
la recristalización en ciclohexano/acetato de etilo funde a 108-
-110°C, su sal de morfolina funde a 163-164°C y su sal de piper-
25 zina funde a 158-159°C. Rendimiento: 35 g (60% de la teoría).



Del mismo modo:

a partir de 4-(4-fluorofenil)-acetofenona (p. de f. 105-106°C)
se obtiene con un rendimiento de 68% el éster etílico de ácido
3-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico de p. de f. 79-81°C
5 (en éter de petróleo).

Ejemplo 2

Amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico

En un autoclave con agitador magnético de 1 litro se
calientan a 80°C durante 15 horas, 25 g (0,083 moles) de éster etí-
lico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico (p. de
10 f. 71-72°C) con 250 ml de etanol, que había sido saturado a -10°C
con amoníaco gaseoso. Después de este tiempo se filtra la solu-
ción sobre carbón activo, se separa el disolvente por destilación,
se incorpora el residuo en agua y se recoge el precipitado en éter.
15 El residuo sólido que queda después de separar por destilación el
éter es extraído por ebullición con éter de petróleo y filtrado
con succión en caliente con el fin de eliminar el producto de par-
tida que no ha reaccionado. En este caso queda como residuo la ami-
da de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico de p. de
20 f. 165-166°C. Rendimiento: 1 g.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden
ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmen-
te en combinación con otras sustancias activas de la fórmula ge-
neral I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La do-
25 sis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg,

28 OCT 1975



la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Agosto de 1.972, bajo el número P 22 40 441.7, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

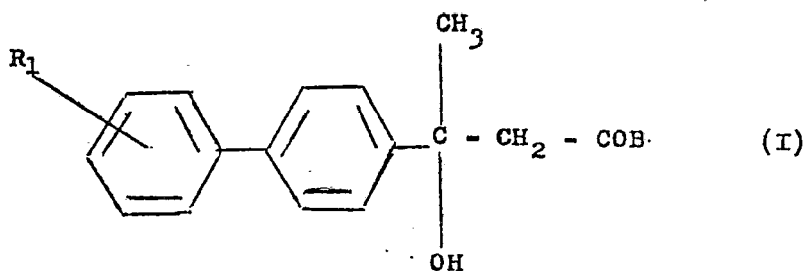
10

REIVINDICACIONES

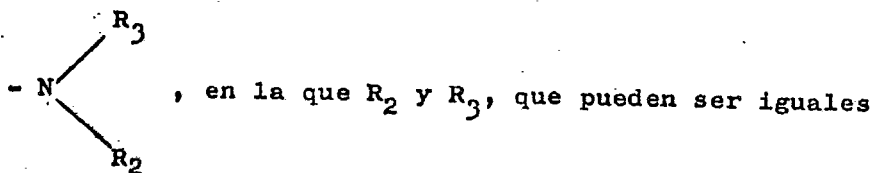
15

20 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

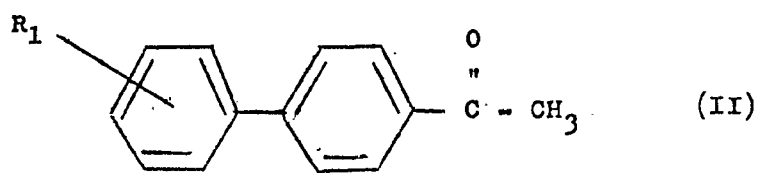
1º.- Procedimiento para la preparación de derivados de bifenilo de la fórmula general I



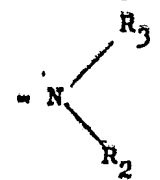
en la que R_1 representa un átomo de flúor en posición
 2' ó 4' y B representa el grupo hidroxilo, un grupo alco-
 xi o un grupo de la fórmula



o diferentes entre sí, significan átomos de hidrógeno,
 15 el radical carboximetilo, un radical alcohol inferior,
 un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo
 hidroxilo o metilo, así como de sus sales con bases orgá-
 nicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo
 hidroxilo, caracterizado porque para la preparación de com-
 20 puestos de la fórmula general I, en la que B significa
 un radical alcoxi, se hace reaccionar una cetona de la
 fórmula II



5 en la que R_1 es como arriba se ha definido, con el com-
 puesto de zinc de un éster de ácido halogenoacético en
 un disolvente orgánico a 15 hasta 120°C, y los compues-
 10 tos de la fórmula general I en que B significa el grupo
 alzoxi, obtenidos de este modo, se transforman en caso
 deseado por saponificación en los ácidos de la fórmula
 general I y/o los compuestos de la fórmula general I
 en que B representa el grupo hidroxilo, se transforman en
 caso deseado en sus sales con bases orgánicas o inorgá-
 nicas, o en caso deseado los compuestos de la fórmula
 15 general I, en que B representa un grupo alcoxi o un áto-
 mo de halógeno, obtenidos de acuerdo con el procedimien-
 to arriba indicado, se hacen reaccionar en caso desea-
 do con una amina de la fórmula HNR_3R_2 para formar un
 compuesto de la fórmula general I, en la que B signifi-
 20 ca el grupo



25 2°.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERI-
 VADOS DE BIFENILO.

280



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

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

Madrid,

28 OCT. 1951

P.A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder.

22-10-75

-14-

LFG.