



429017

P.- 58.097

Case 5/602

CO7C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

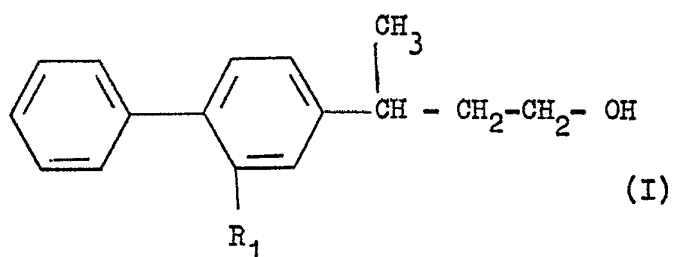
establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

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



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I,

5



10

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

En la fórmula general I anterior:

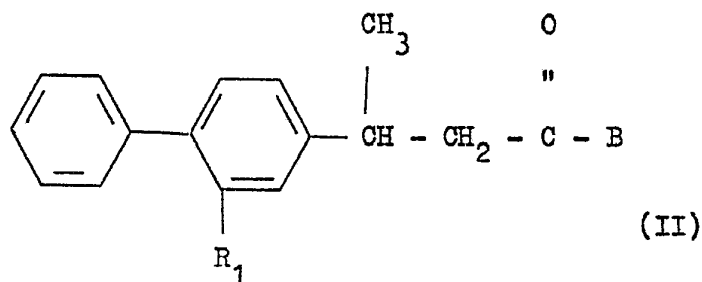
R₁ significa un átomo de cloro o flúor.

15

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Por reducción mediante hidruros complejos de un derivado de ácido bifenilil-butírico de la fórmula general II

20



25

3.10.75



24

en que, en la fórmula II, R_1 es como arriba se define y B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi, o un átomo de halógeno.

5 Como hidruros complejos entran en consideración preferiblemente hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o alcoxihidruros de aluminio, tales como por ejemplo bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminato de sodio. No obstante, se puede utilizar también borohidruro de sodio juntamente con cloruro de aluminio
10 anhidro o con trifluoruro de boro.

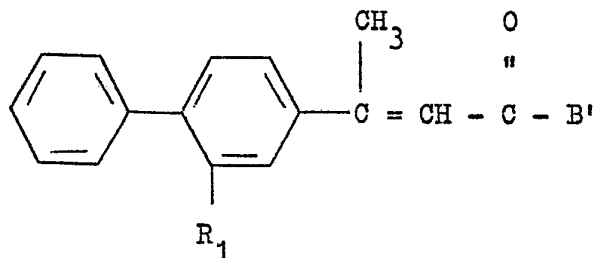
Compuestos de la fórmula general II, en que B representa un átomo de halógeno, pueden ser reducidos también con borohidruro de sodio sólo.

15 La reducción se efectúa en un disolvente apropiado tal como, por ejemplo, en tetrahidrofurano, éter, dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, benceno, o en mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a temperaturas entre 0 y 30°C.

20 Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados, por ejemplo, por reducción de bifenilil-butenoles de la fórmula general

25

3.10.75



10 en la que R_1 es como se ha definido al comienzo y B' tiene los significados de B con excepción del de un átomo de halógeno. La reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, catalíticamente, utilizándose como catalizador un óxido de metal noble, tal como óxido de platino. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente, por ejemplo en metanol o etanol, preferiblemente a temperaturas entre 20 y 100°C y a presión moderadamente elevada, por ejemplo a 2 hasta 10 atmósferas. A partir de compuestos de la fórmula general II, en que B significa el grupo hidroxilo, se pueden preparar a continuación, caso de que se desee, de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía, los compuestos de la fórmula general II, en que B significa un átomo de halógeno o un radical aciloxi.

15 Los compuestos de partida de la fórmula general III pueden prepararse, por ejemplo, según Reformatsky a partir de un éster de ácido bromoacético en presencia de zinc y un 4-acetil-2-halógeno-bifenilo en un disolvente orgánico anhidro.

25 3.10.75

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 compatibilidad se investigaron, por ejemplo, las siguientes sustancias:

3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol = A
3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol = B

Las sustancias fueron investigadas 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 ulcerogénesis y a su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

15

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

La provocación del edema se efectuó de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittelforsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en 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)).

3.10.75

24 OCT 1975

5 Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g
recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes
de la provocación del edema mediante sonda de garganta.
5 horas después de la provocación del edema se compara-
ron los valores de hinchazón promediados de los anima-
les tratados con sustancia de ensayo con los valores de
los animales testigo tratados de modo figurado. Mediante
extrapolación gráfica a partir de los valores de inhibi-
ción porcentuales logrados con las diferentes dosis se
10 determinó la dosis que condujo a una debilitación de 35%
de la hinchazón (DE₃₅).

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

15 Para la provocación del edema sirvió, de modo
correspondiente 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 carrage-
nina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de en-
20 sayo fueron administradas 60 minutos antes de la provo-
cación del edema.

Para la evaluación del efecto inhibitor del
edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 ho-
ras después de provocación del edema. Los restantes de-
25 talles correspondían a los mencionados para el edema con

3.10.75



21 OCT 1967

caolín.

c) Efecto ulcerógeno.

5 El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó con ratas FW 49 de ambos sexos (1:1) con un peso entre 130 y 150 g. Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno, en 3 días sucesivos, una vez por día en forma de trituración en tilosa administrada por sonda de garganta.
10 4 horas después de la última administración los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.

A partir del porcentaje de los animales que, después de las diferentes dosis, tenían por lo menos una úlcera, se calculó de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)) la DE_{50} .

20 d) Toxicidad aguda.

La DL_{50} 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
25

3.10.75



en tilosa.

El cálculo de la DL_{50} se efectuó siempre que fue posible de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON, a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

5

e) Los índices terapéuticos, como medida de la amplitud terapéutica, fueron calculados por formación del cociente entre la DE_{50} para la ulcerogénesis o la DL_{50} por vía oral en la rata y la DE_{35} determinada en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina) en la rata.

10

Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla.

15

Los compuestos mencionados superan a la conocida fenilbutazona en cuanto a su efecto antiflogístico deseado.

La toxicidad y la ulcerogénesis de estas sustancias no son aumentadas en el grado en que se hubiera podido esperar según el aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos más favorables que resultan de ello dejan esperar para los compuestos mencionados una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.

20

25

3.10.75



Sustancia	Edema con caolín DE 35 per-oral mg/kg	Edema con caragenina DE 35 per-oral mg/kg	Valor medio DE 35 mg/kg	Dosis, toxicidad aguda		Indice terapéutico
				DL50 mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbutazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A	17,0	8,5	12,75	825	625 - 1689	64,7
B		17	17 (+)	>1600	+ +)	>94,1

(+) Sólo a partir del edema con caolín;

(+ +) Murió 1 de 10 animales con 1600 mg/kg.

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ per-oral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ per-oral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Rata, DL ₅₀ mg/kg
Fenil-butazona	58	69	63,5	864
A	17,0	8,5	12,75	825
B		17	17 (+)	>1600

(+) Sólo a partir del edema con caolín;

(+ +) Murió 1 de 10 animales con 1600 mg/kg.

3.10.75

Dosis (mg/kg)	Rata, toxicidad aguda		Indice terapéutico
	DL ₅₀	Límites de confianza, con 95% de probabilidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo. DL ₅₀ /DE ₃₅
0,5	864	793 - 942	13,6
0,75	825	625 - 1689	64,7
1)	>1600	± ±)	>94,1



24

Sustancia	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	DE ₅₀ (U) mg/kg
		Fenilbutazona
A	12,75	30,5
B	17 +)	36,6

Rata, efecto ulcerógeno	Indice terapéutico
Margen de confianza con 95% de probabilidad mg/kg	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto anti-exsudativo DE ₅₀ (U)/DE ₃₅
	1,67
16,94 - 54,90	2,39
23,61 - 56,73	2,15 ⁺)

+) Sólo a partir del edema con carragenina.

Sustancia	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	DE ₅₀ (U) mg/kg	Rata, ef
			Margen d 95% de F mg/kg
Fenilbutazona	63,5	106	
A	12,75	30,5	16,94
B	17 +)	36,6	23,61

+) Sólo a partir del edema con carragenina.



Rata, efecto ulcerógeno	Indice terapéutico
Margen de confianza con 95% de probabilidad mg/kg	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto anti-exsudativo $DE_{50}(U)/DE_{35}$
	1,67
16,94 - 54,90	2,39
23,61 - 56,73	2,15 ⁺)

2a .



24 OCT 1975

Ejemplo acerca de la preparación de materiales de partida.

Ejemplo A.

5

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenico.

10

15

20

25

3.10.75

Se añaden 42,8 g (0,20 moles) de 4-acetil-2-flúor-bifenilo en porciones, con agitación, a un reactivo de Reformatsky a base de 57,5 g (0,88 moles) de zinc y 73,5 g (0,44 moles) de éster etílico de ácido bromoacético en 500 ml de éter absoluto/tetrahidrofurano (proporción en volumen 1:1) y una vez terminada 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 acidifica con ácido clorhídrico diluído, se separa la fase orgánica, se la extrae de nuevo por agitación con agua y se la seca sobre sulfato de sodio. El éster etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico bruto se queda después de separar por destilación el disolvente, es calentado a reflujo durante 10 minutos en 330 ml de benceno con 45 g (0,293 moles) de oxiclорuro de fósforo, después de lo cual se separa por destilación el disolvente, se mezcla el residuo con agua y se recoge en éter el aceite separado. A partir de la solución en éter, que es lavada a neutralidad con agua y con so-



24.00

lución al 5% de bicarbonato de sodio, es secada y es
filtrada con carbón activo, se separa por destilación
el disolvente. El residuo, éster etílico de ácido
3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenico bruto (39,9 g,
5 es decir 70% de la teoría) puede ser utilizado en -
las subsiguientes reacciones sin purificación adi-
cional.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el
invento con mayor detalle:

10

Ejemplo 1.

3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol.

15 A una suspensión de 2,85 g (0,075 moles)
de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahydro-
furano absoluto se añade gota a gota con agitación,
a la temperatura ambiente, una solución de 25,83 g (0,10
moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico en 100
ml de tetrahydrofurano absoluto, se agita durante 60 mi-
20 nutos más a la temperatura ambiente, y durante 30 minu-
tos a 30 hasta 35°C y luego se mezcla gota a gota con
éster etílico de ácido acético, hasta que ya no se efec-
túa ninguna reacción exotérmica, se agita durante 15 mi-
nutos más a la temperatura ambiente, luego se añaden gota
25 a gota, -con enfriamiento externo con hielo-agua-, en

3.10.75



24 OCT. 1975

5 primer término 50 ml de agua, y luego una cantidad tal de ácido clorhídrico al 5% que el precipitado que se ha formado en primer término pasa de nuevo a disolución. Se incorpora con agitación en 2 litros de agua, se extrae por agitación con éter hasta agotamiento, los extractos en éter reunidos se lavan sucesivamente con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran por evaporación. Quedan 10 18,0 g (74% de la teoría) de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol incoloro, que después de la recristalización en ciclohexano funde a 72°C.

15 Ejemplo 2.

3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1, a partir de ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico con un rendimiento de 31% de la teoría. Los cristales incoloros funden, después de la recristalización en ciclohexano/éter de petróleo (proporción en volumen 1:1), a 66-67°C.

20 Ejemplo 3.

3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol

25 A una solución de 5,73 g-(0,02 moles) de éster

3.10.75



5 etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico en 50 ml de 1,2-dimetoxi-etano se añaden con agitación y enfriamiento a 10-15°C, sucesivamente, 0,48 g (0,0125 moles) de borohidruro de sodio y, en porciones, 0,56 g (0,0042 moles) de cloruro de aluminio.

10 A continuación se sigue agitando durante 1 1/2 horas a la temperatura ambiente, se incorpora la carga de reacción en una mezcla de 350 ml de hielo-agua y 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y se recoge en 250 ml de éter el carbinol separado. La fase orgánica es separada, lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y liberada del disolvente. El residuo solidifica y es recristalizado en éter de petróleo con adición de un poco de acetato de etilo. Se obtienen 3,1 g (63% de la teoría) de cristales incoloros del 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol de punto de fusión 72°C.

15 Ejemplo 4.

20 3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol

Preparado de modo análogo al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico con un rendimiento de 48% de la teoría. Punto de fusión: 66-67°C (en ciclohexano/éter de petróleo en la proporción en volumen 1:1).

25

3.10.75



Ejemplo 5.

3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol

5 A una suspensión de 1,9 g (0,05 moles) de borohidruro de sodio en 50 ml de 1,2-dimetoxi-etano se añaden gota a gota con agitación a 15-20°C 13,84 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico en 30 ml de 1,2-dimetoxi-etano. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 10 2 horas más a la temperatura ambiente y luego se vierte la carga de reacción sobre una mezcla de 400 g de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. La sustancia oleosa que en este caso se separa es recogida en 300 ml de éter. Se lava a neutralidad el extracto en éter, se le seca sobre sulfato de sodio y 15 se evapora el disolvente. El residuo solidifica. Se le recrystaliza en éter de petróleo con adición de ciclohexano y se obtienen 8,4 g (69% de la teoría) de cristales incoloros del carbinol arriba citado de punto de fusión 72°C. 20

Ejemplo 6.

3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 5 a partir de cloruro de ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico

3.10.75



24 001.1974

por reducción con borohidruro de sodio.

Rendimiento: 65% de la teoría. Punto de fusión: 66-67°C (en ciclohexano/éter de petróleo en la proporción en volumen 1:1).

5

Ejemplo 7

3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol

10 12,92 g (0,05 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-
-bifenilil)-butírico son disueltos en una mezcla de 75
ml de tetrahidrofurano absoluto y 5,05 g (0,05 moles)
de trietilamina absoluta y son mezclados a -20 hasta
-30°C lentamente y con intensa agitación con 5,40 g
(0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico.
15 Después de 15 minutos, excluyendo el agua, se filtra
con succión del cloruro de trietilamonio. En esta so-
lución, excluyendo la humedad, se incorporan en peque-
ñas porciones 4,35 g (0,20 moles) de borohidruro de li-
tio. Se agita durante dos horas a la temperatura ambien-
20 te, a continuación se pone en ebullición a reflujo du-
rante 48 horas y finalmente se separa por destilación
la mayor parte del disolvente. Después de la descompo-
sición con ácido sulfúrico 2 N se extrae con éter has-
ta agotamiento. Los extractos en éter son lavados suce-
25 sivamente con agua, con solución saturada de bicarbonato

3.10.75



de sodio y nuevamente con agua, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados. El residuo, un aceite de color amarillo pálido, es destilado en alto vacío (p. de eb. $0,05 \text{ mm}$ $125-126^{\circ}\text{C}$), y luego es cromatografiado sobre en total 700 g de gel de sílice con utilización de benceno para la elución. Mediante tratamiento de los eluatos se obtiene 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol puro de punto de fusión 72°C (en ciclohexano).

10 Rendimiento: 8,4 g (69% de la teoría).

Ejemplo 8.

3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol

15 Preparado de modo análogo al Ejemplo 7 a partir de ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico. (punto de fusión: $117-118^{\circ}\text{C}$).

20 Rendimiento: 64% de la teoría. Punto de fusión: $66-67^{\circ}\text{C}$ (en ciclohexano/éter de petróleo en la proporción en volumen 1:1).

Ejemplo 9.

3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol

25 En una solución de 5,73 g (0,02 moles de és-

240



5 ter etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico
en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro se incorporan
gota a gota, con agitación, 10,6 g (0,04 moles) de
bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminato de sodio (al
70% en benceno) y se agita durante dos horas más. A
10 continuación se concentra por evaporación, se mezcla
el residuo con 200 ml de agua y se acidifica con ácido
clorhídrico al 15%. El aceite separado es recogido en
éter y es lavado con agua a neutralidad. El residuo que
15 queda después de haber evaporado el éter es recristali-
zado en ciclohexano con adición de un poco de acetato
de etilo. De este modo se obtienen 4,18 g (86% de la teo-
ría) del carbinol arriba citado en forma de cristales in-
coloros de punto de fusión 72°C.

15

Ejemplo 10.

3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol

20

Preparado de modo análogo al Ejemplo 9 a par-
tir de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-
-butírico.

Rendimiento: 92% de la teoría. Punto de fu-
sión: 66-67°C (en ciclohexano/éter de petróleo en la
proporción en volumen 1:1).

25

Ejemplo 11.

3.10.75



3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol

5 A una solución de 14,32 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico en 125 ml de éter absoluto se añaden en porciones 8,18 g (0,0375 moles) de borohidruro de litio y a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 24 horas, separándose una masa viscosa. A continuación se mezcla con ácido sulfúrico 2 N y se separa la capa en éter, se extrae con éter la fase acuosa y se lava con 10 agua los extractos en éter reunidos. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente en vacío. El residuo cristalino incoloro obtenido es recristalizado en ciclohexano utilizando carbón activo.

15 Rendimiento: 9,44 g (77% de la teoría). Punto de fusión: 72°C.

Ejemplo 12

20 3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol

Preparado de manera análoga al Ejemplo 11 a partir de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico.

25 Rendimiento: 72% de la teoría. Punto de fusión:

3.10.75



66-67°C (en ciclohexano/éter de petróleo en la proporción en volumen 1:1).

5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, y la dosis diaria es de 100 a 1.000 mg, preferiblemente de 10 150 a 600 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 16 de agosto de 1973, bajo el Nº P 23 41 506.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

20

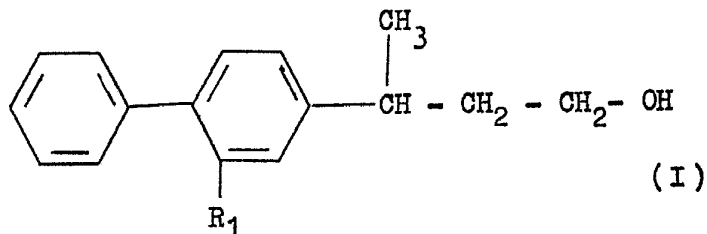
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, son los que se recogen

25
3.10.75

en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I,

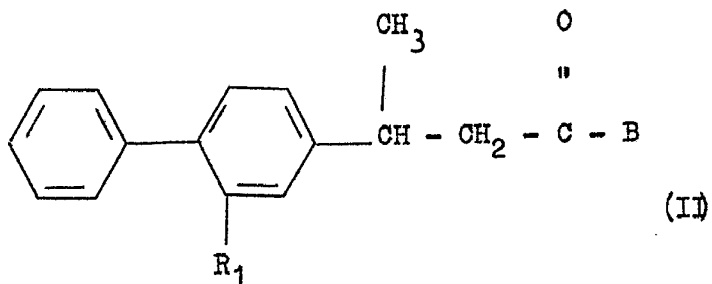
5



10

en la que el radical R₁ significa un átomo de cloro o flúor, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general II,

15



20

en la que R₁ es como arriba se ha definido y B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno, mediante hidruros complejos en un disolvente orgánico a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,

3.10.75



24 OCT



5 caracterizado porque en calidad de hidruros comple-
jos se utilizan hidruro de litio y aluminio, borohi-
druro de litio, bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminato
de sodio o borohidruro de sodio, este último juntamente
con cloruro de aluminio anhidro o con trifluoruro de
boro o, caso de que B signifique un átomo de halógeno,
también con borohidruro de sodio sólo.

3ª.- Procedimiento para la preparación de
nuevos derivados de bifenilo.

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

Esta Memoria consta de veintidos hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 OCT. 1975

15

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder

3.10.75
IAG/

