

1530052

3 OCT. 1974

P.- 57.938  
Case 5/550 I  
Dr. Bu/wt/Kp Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

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

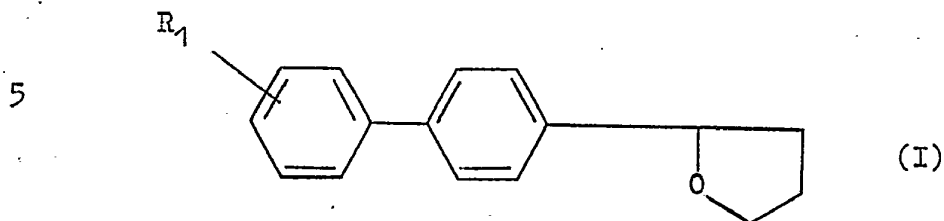
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS

2-(4-BIFENILIL)-TETRAHIDROFURANOS"

(Clase Internacional C07d)

25-9-74.

El invento concierne a nuevos 2-(4-bifenilil)-tetrahidrofuranos de la fórmula general I

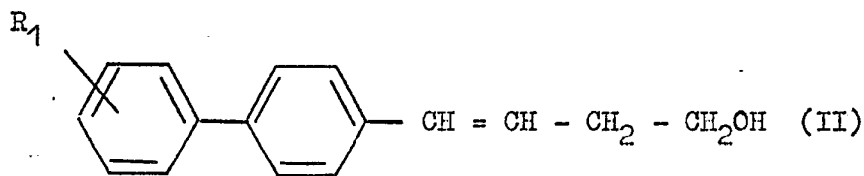


10 en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, y a un procedimiento para su preparación. Los compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, poseen un buen efecto antiflogístico. No obstante pueden encontrar tam

15 bién utilización como productos de partida para la preparación de compuestos farmacológicamente valiosos, especialmente activos como antiflogísticos, por ejemplo para la preparación de 4-bifenilil-butanoles.

Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse sometiendo a ciclización a un 4-(4-bifenilil)-3-butenol de la fórmula general II

20



25-9-74.

en la que el radical  $R_1$  es como arriba se ha definido, mediante agentes ácidos a temperaturas entre 50° y 200°C.

5 En calidad de agentes ácidos son especialmente apropiados ácido sulfúrico, ácido para-toluen sulfónico, hidrogenosulfato de potasio y cloruro de zinc. En algunos casos es ventajoso trabajar en un disolvente inerte tal como tolueno, xileno, o benceno.

10 Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados por ejemplo a partir de ácidos 4-(4-bifenilil)-3-butenóicos adecuadamente sustituidos mediante hidruros complejos tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminato de sodio en tetrahi  
15 drofurano a la temperatura ambiente. Los ácidos 4-(4-bifenilil)-3-butenóicos se obtienen a su vez por ejemplo mediante separación de agua en presencia de sales de hidrácidos halogenados de bases orgánicas terciarias a partir de los correspondientes ácidos 4-(4-bifenilil)-  
20 -4-hidroxi-butíricos de por sí conocidos. La separación de agua se efectúa a temperaturas entre 140 y 200°C. En calidad de bases orgánicas terciarias sirven, por ejemplo, piridina y alcoholpiridinas, y en calidad de hidrácido halogenado sirve ácido clorhídrico.

25  
25-9-74.

Tal como ya se ha citado inicialmente,

los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un buen efecto antiflogístico. No obstante, los compuestos de la fórmula general I sirven también como productos de partida para la preparación de 4-(4-bifenilil)-butanoles activos como antiflogísticos, por ejemplo de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butanol.

Tomando en consideración su actividad an tiflogística absoluta y su toxicidad se investigaron por ejemplo las siguientes sustancias:

2-(2'-fluor-4-bifenilil)-tetrahydrofurano = A,

2-(4-bifenilil)-tetrahydrofurano = B,

y

2-(2'-cloro-4-bifenilil)-tetrahydrofurano = C

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 toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

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 (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar

25  
25-9-74.

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)).

Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación 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 valores de los animales testigo tratados de modo simulado. Por extrapolación grafica se determinó a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación del 35% de la hinchazón ( $DE_{35}$ ).

b) Edema con carragenina de la nata posterior de la rata

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 carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema. Para la evaluación del efecto inhibitor del

25-9-74.

edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de la provocación del edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con caolin.

5

c) 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 en tilosa.

10

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.

15

d) El índice terapéutico, como medida de la amplitud terapéutica, fue calculado formando el 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 caolin y el ensayo del edema con carragenina).

20

Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente tabla. Los compuestos citados superan a la conocida fenilbutazona en cuanto a su efecto antiflogístico deseado.

25

Dado que la toxicidad no experimenta un aumento paralelamente al efecto antiflogístico, los com

29-9-74.

puestos reivindicados superan a la fenilbutazona en su índice terapéutico en un factor de 2 o más.

25-9-74.

25-9-74.

! 0 !

Sustancia	Edema con cao lin. DE <sub>35</sub> pero ral mg/kg.	Edema con carrageni- na DE <sub>35</sub> pe- roral mg/kg.	Valor me- dio DE <sub>35</sub> mg/kg.	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
				mg/kg.	Límite de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbu- tazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A B C	25	16,5	20,8	713	526 - 948	34,3
	33	46	39,5	910	664 - 1247	23,0
	37	50	43,5	>1800	2)	> 41,3

2) después de 1800 ml/kg por vía oral murieron 2 de 10 animales

o Los dos compuestos fueron investigados en todos los ensayos en forma de solución en aceite de sésamo.

Ejemplo 1

2-(2'-fluor-4-bifenilil)-tetrahydrofurano

10 g de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol (p. de f. 79-80°C) son calentados a 100°C durante 3 horas con buena agitación con 200 ml de ácido sulfúrico al 30%, luego se añaden aproximadamente 200 ml de agua y se extrae dos veces cada vez con 100 ml de éter. A partir de la solución en éter, que es lavada varias veces con agua, secada y filtrada sobre carbón activo, se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente es triturado con éter de petróleo, disolviéndose en éter de petróleo el 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-tetrahydrofurano y pudiendo separarse por filtración el producto de partida sólido que no ha reaccionado. La solución en éter de petróleo es liberada del disolvente. Después de la destilación del residuo se obtienen 1,5 g de 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-tetrahydrofurano de p. de eb<sub>0,6</sub> 145-147°C, que cristaliza después de corto tiempo y funde a 34-35°C.

Ejemplo 2

20 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-tetrahydrofurano

1 g. (0,0044 moles) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol son calentados a reflujo durante 8 horas en 20 ml. de tolueno con adición de 0,1 g de ácido para-toluensulfónico. Después del enfriamiento se diluye con éter, se lava con agua la solución, se seca sobre sulfato de sodio.  
25  
25-9-74.

dio y se separa el disolvente por destilación. El residuo oleoso remanente es destilado en alto vacío.

Se obtiene el tetrahidrofurano arriba citado de p. de eb<sub>0,6</sub> 145-147°C. con un rendimiento de 0,6 g (60% de la teoría).

Ejemplo 3

2-(2'-fluor-4-bifenilil)-tetrahidrofurano

2,42 g (0,01 moles) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol son calentados a reflujo durante 13 horas en 60 ml de tolueno absoluto con adición de 1,2 g de hidrogenosulfato de potasio. Después del enfriamiento se mezcla con agua y con éter, la solución orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación. El residuo sólido remanente es triturado con éter de petróleo y filtrado. La solución en éter de petróleo es liberada del disolvente y el residuo oleoso remanente es destilado en alto vacío. Se obtienen 0,2 g (8,25% de la teoría) del tetrahidrofurano arriba citado de p. de eb<sub>0,6</sub> 144-145°C.

Se logra el mismo resultado si en lugar de tolueno se utiliza xileno.

Ejemplo 4

2-(2'-fluor-4-bifenilil)-tetrahidrofurano

Se calientan a reflujo durante 7 horas 2,42 g (0,01 moles) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol en 30 ml

25-9-74.

de benceno con adición de 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Después del enfriamiento se agregan agua y éter y se separa la fase orgánica. La solución orgánica es lavada con agua, secada, filtrada sobre carbón activo y el disolvente es separado por destilación. El aceite remanente es mezclado con éter de petróleo, separándose por cristalización el producto de partida todavía contenido y filtrándose con succión. La solución en éter de petróleo es liberada del disolvente y el residuo remanente es destilado en vacío.

Se obtienen 0,4 g (16,5% de la teoría) del tetrahidrofurano arriba citado de p. de eb.  $0,6^{144} - 145^{\circ}\text{C}$ .

De modo análogo se prepararon:

a partir de 4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol, en 2-(4-bifenilil)-tetrahidrofurano, p. de eb.  $0,1 : 122-123^{\circ}\text{C}$ ;

a partir de: 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-buten-1-ol, el 2-(2'-cloro-4-bifenilil)-tetrahidrofurano, p. de f.:  $52,5^{\circ}\text{C}$ ;

a partir de: 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-buten-1-ol, el 2-(3'-cloro-4-bifenilil)-tetrahidrofurano, p. de f.:  $46^{\circ}\text{C}$ .

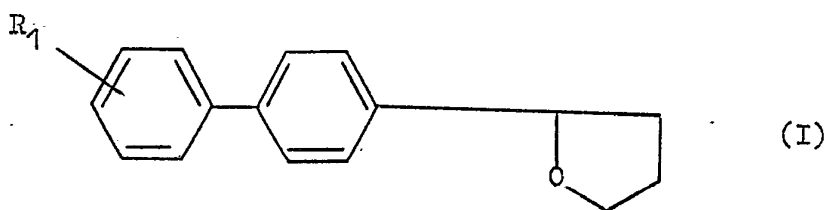
Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica.

ca, eventualmente en combinación con otras sustancias  
activas de la fórmula general I, en las formas de prepa  
rados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de  
50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, y la do-  
sis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150  
5 a 600 mg.

### REIVINDICACIONES

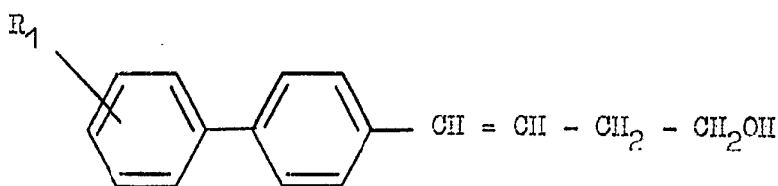
Los puntos de invención propia y nueva  
que se presentan para que sean objeto de esta solicitud  
de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son  
10 los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación  
de nuevos 2-(4-bifenilil)-tetrahidrofuranos de la fór-  
mula general I,



25-9-74.

en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, caracterizado porque se somete a ciclización un 4-(4-bifenilil)-3-butenol de la fórmula general II



(II)

5 en la que el radical  $R_1$  es como arriba se ha definido, en presencia de agentes ácidos a temperaturas entre 50 $^{\circ}$ C y 200 $^{\circ}$ C.

10 2 $^{\circ}$ .- Procedimiento según la reivindicación 1 $^{\circ}$ , caracterizado porque para la ciclización de un compuesto de la fórmula general II se utilizan en calidad de agentes ácidos, ácido sulfúrico, ácido para-toluensulfónico, hidrogenosulfato de potasio o cloruro de zinc.

3 $^{\circ}$ .- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-(4-bifenilil)-tetrahidrofuranos.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria  
16 que antecede y para los fines que se han especificado.  
25-9-74.

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

**-3 OCT. 1974**

Madrid,

P. A.

**Oscar de Elzaburu**  
for Poder.

25-9-74.  
G.D.S.