

432468

P.- 57.425

Case 5/551
(Verf. 6)
Div. V

30 NOV. 1974

Int. CC7c//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

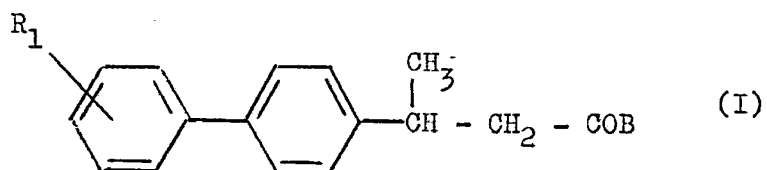
entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE BIFENILO"
(Clase Internacional CC7c)

El invento concierne a nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I,

5



10

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

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

En la fórmula I anterior:

R_1 significa un átomo de halógeno y

B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmula $-N \begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$, en que R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcohilo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo.

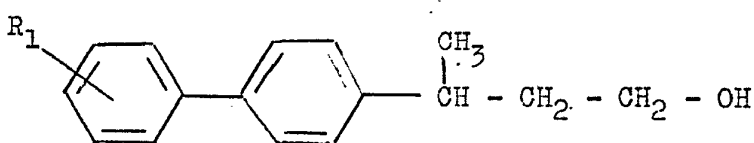
25

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser

preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxilo, se oxidan carbinoles de la fórmula general II,

5



10

(II)

en la que el radical R_1 tiene los significados arriba indicados.

15

La oxidación se efectúa con agentes oxidantes fuertes tales como, por ejemplo, un permanganato de metal alcalino, óxido de cromo hexavalente, cromatos de metal alcalino o bicromatos de metal alcalino.

20

La oxidación con permanganato de potasio se lleva a cabo preferiblemente en solución neutra o alcalina; la oxidación con óxido de cromo hexavalente se lleva a cabo en solución acuosa o en ácido mineral, preferiblemente en ácido sulfúrico, a temperaturas entre -10° y $+80^\circ\text{C}$.

25

Los compuestos de la fórmula general I, si no habían sido preparados a partir de productos intermedios ópti-

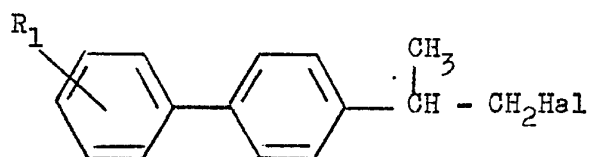
camente activos, resultan en forma de racematos, que pueden ser desdoblados con facilidad mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes individuales ópticamente activos. Se ha acreditado especialmente en este caso el desdoblamiento de racematos con quinina. Un ácido de la fórmula general I (en este caso B significa el grupo hidroxilo) puede ser transformado en caso deseado a continuación, de manera de por sí conocida, en sus ésteres.

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

Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, se hace reaccionar un éster de la fórmula general I, en que B representa un grupo alcoxi, con una amina primaria o secundaria. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, preferiblemente en un alcohol o en un hidrocarburo aromático, a temperatura elevada y a presión asimismo elevada. No obstante también pueden obtenerse las amidas de ácido de la fórmula general I, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general I en que B representa un átomo de halógeno,

por lo tanto un halogenuro de ácido, con una correspondiente amina de la fórmula $\text{H-N} \begin{cases} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{cases}$.

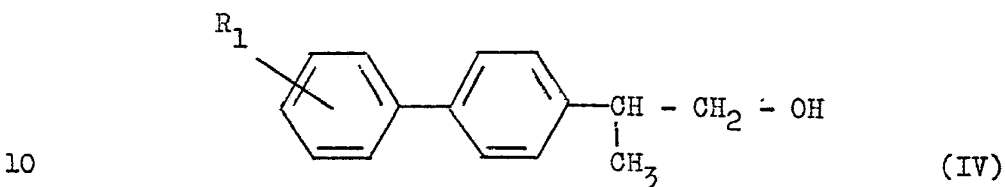
Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen partiendo de un halogenuro de 2-(4-bifenilil)-1-propilo de la fórmula general III,



(III)

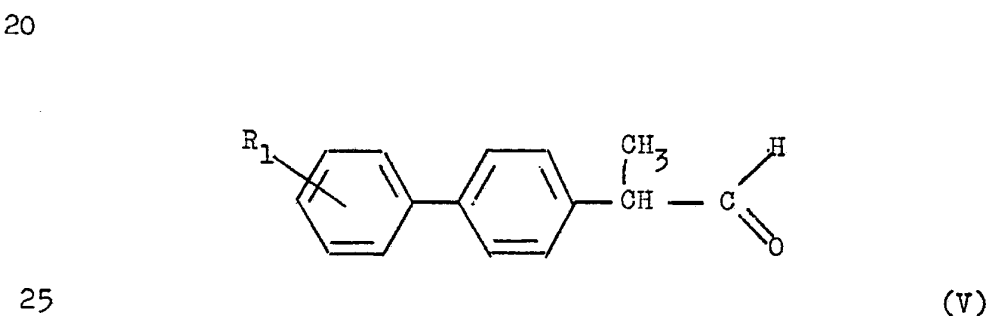
en la que Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de yodo o bromo, mediante transformación en un compuesto de Grignard y subsiguiente reacción con paraformaldehído. La reacción se efectúa en un éter tal como dietiléter o dioxano a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado. Los compuestos de la fórmula III son susceptibles de ser preparados, por ejemplo, del siguiente modo: por reacción de un bifenilo adecuadamente sustituido con cloruro de éster monoetílico de ácido oxélico y cloruro de aluminio anhidro se obtiene el correspondiente éster de ácido 2-(4-bifenilil)-glioxílico, el cual con un mol de bromuro de metilmagnesio proporciona un ácido 2-(4-bifenilil)-2-hidroxi-propiónico. Según métodos de reducción de por sí

conocidos, por ejemplo mediante ácido yodhídrico en ácido
 acético, puede obtenerse a partir de esto el correspondiente
 ácido 2-(4-bifenilil)-propiónico; la reducción de este ácido
 con hidruro de litio y aluminio en éter conduce entonces a
 5 un 2-(4-bifenilil)-propanol de la fórmula general IV,

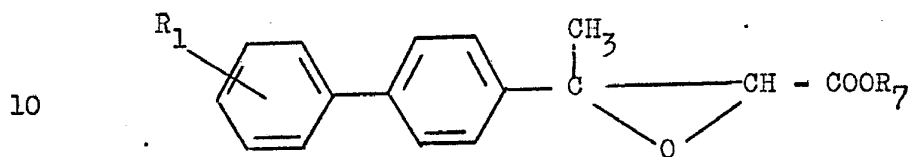


el cual por eslentamiento con un trihalogenuro de fósforo,
 por ejemplo con tribromuro de fósforo, puede ser transfor-
 mado en el correspondiente compuesto de la fórmula general
 15 III.

Los compuestos de la fórmula general IV pueden ser
 preparados también a partir de hidratropealdehidos sustituí-
 dos de la fórmula general V,



por reducción con borohidruro de sodio en un disolvente, por
 ejemplo en un alcohol tal como metanol o etanol, Los hidra-
 tropaaldehidos sustituidos de la fórmula general V se obtie-
 nen a su vez por ejemplo a partir de ésteres de ácido 4-bife-
 5 nilil- α , β -epoxi- β -metil-hidrocínámico de la fórmula
 general VI



(VI)

por calentamiento en solución alcohólica a temperaturas has-
 15 ta del punto de ebullición del disolvente en presencia de
 una lejía de metal alcalino. Los compuestos de la fórmula
 general VI pueden obtenerse a su vez a partir de 4'-fenil-
 acetofenonas conocidas de la bibliografía por acción de un
 éster de ácido cloroacético en presencia de amida de sodio
 20 en solución bencénica, a temperaturas entre 0 y 100°C, pre-
 feriblemente a 10 hasta 20°C.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I tie-
 nen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente poseen
 un buen efecto antiflogístico.

25 Tomando en consideración su actividad antiflogísti-

ca absoluta y su toxicidad se investigaron por ejemplo las siguientes sustancias:

ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico = A

ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico = B

5 y

amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico = 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.

10

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

15

La provocación del edema se efectuó correspondientemente a los datos de HILLEBRICHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplatar 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 TW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de provocarse el edema, por sonda de garganta. 5 horas después de haberse provocado el edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los animales tratados con sustancia de ensayo con los valores obtenidos con animales testigo tratados de modo simulado.

20

25

Mediante 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 (DE_{35}).

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

Para provocar el edema sirvió, de modo correspondiente a los datos de WINNER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplantar de
10 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 haberse provocado el edema.

Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después
15 de haberse provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con caolín.

c) Toxicidad aguda

La DL_{50} fue determinada, después de administración por vía oral, a ratas F/ 49 machos y hembras (a partes iguales)
20 con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración 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
25 días después de las diferentes dosis.

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).

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

Dado que la toxicidad no experimenta un aumento paralelamente al efecto antiflogístico, los compuestos reivindicados superan a la fenilbutazona en su índice terapéutico en un factor de 2 o más.



Sustancia	Edema con cao- lin DE ₃₅ per- oral mg/kg	Edema con cao- rragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor me- dio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅
				mg/kg	Límites de con- fianza con 95% de probabilidad	
Fenilbu- tazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A	19	10,5	14,8	540	422 - 691	35,5
B	18,5	15	16,8	745	596 - 931	44,3
C	21	16,5	18,8	587	452 - 745	31,2

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

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

Se calientan a reflujo 24 g (0,093 moles) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 97-99°C) con 45 g de cloruro de tionilo en 150 ml de benceno durante 60 minutos. El cloruro de ácido bruto, que queda después de haber se-
10 parado por destilación el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso, es disuelto en 90 ml de 1,2-dimetoxietano, y con agitación y enfriamiento se añade gota a gota 200 ml de 1,2-dimetoxietano saturado con amoníaco gaseoso. Una vez
15 terminada la adición se prosigue la agitación durante 30 minutos más, la carga de reacción se incorpora luego en 1500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

Se obtienen 15 g (67,5% de la teoría) de amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 151-152°C (en metanol).

20

Ejemplo 2

Carboximetil-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

A una solución de 3,75 g (0,05 moles) de glicina en 15 ml de agua se añaden gota a gota con agitación, a par-
25 tir de dos embudos de goteo diferentes, simultáneamente

13,8 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico y 4 g (0,1 moles) de hidróxido de sodio en 7 ml de agua. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante una hora más a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se incorpora en 500 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se filtra con succión el precipitado y se le recristaliza en ciclohexano/acetato de etilo.

Se obtienen 7 g (44,6% de la teoría) de la amida arriba citada de p. de f. 153-154°C.

Ejemplo 3

(4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico.

Se calientan a reflujo 9,5 g (0,035 moles) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 98-99°C) en 50 ml de benceno con 16,7 g (0,14 moles) de cloruro de tionilo durante una hora y a continuación se separa el disolvente por destilación. Quedan como residuo 9,6 g de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, que sin purificación adicional son disueltos en 40 ml de dimetoxietano, Esta solución se añade gota a gota, con agitación a una suspensión de 7,7 g (0,07 moles) de para-aminofenol en 70 ml de dimetoxietano. Una vez terminada la adición se continúa agitando a la temperatura ambiente durante una hora más, luego se

incorpora la mezcla de reacción en aproximadamente 1 litro de agua y se extrae con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se extrae por agitación con ácido clorhídrico diluido, luego con agua y a continuación con amoníaco con el fin de eliminar productos de partida que no hayan reaccionado. A partir de la solución en acetato de etilo se separa el disolvente por evaporación y se recristaliza el residuo en acetato de etilo/diisopropiléter. Se obtienen 3,3 g de (4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 164°C.

De igual modo:

A partir de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico y orto-aminofenol se obtuvo la (2-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 129-131°C (en ciclohexano/acetato de etilo). Rendimiento: 49% de la teoría.

A partir de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)butírico y orto-toluidina se obtuvo la (2-metilfenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, de punto de fusión 117-118°C (en éter de petróleo/acetato de etilo). Rendimiento: 46% de la teoría.

Ejemplo 4

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

Una solución de 13 g (0,047 moles) de cloruro de

ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico en 50 ml de dimetoxietano se añade gota a gota con enfriamiento a 200 ml de dimetoxietano saturado con metilamina gaseosa y se continúa haciendo pasar metilamina durante la adición. Una vez terminada dicha adición se prosigue la agitación durante 30 minutos más a la temperatura ambiente, después se incorpora la mezcla de reacción en 1,5 litros de agua, se filtra con succión el precipitado resultante y se le recristaliza en éter de petróleo/acetato de etilo. Se obtienen 7 g (55% de la teoría) de metilamida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 112-113°C.

Ejemplo 5

Desdoblamiento de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico racémico en los componentes ópticamente activos.

77,5 g (0,3 moles) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico son disueltos en 1,5 litros de etanol y mezclados con una solución de 97,2 g (0,3 moles) de quinina (para el desdoblamiento de racematos, "Merck") en 1,5 litros de etanol. Se obtienen un Precipitado A incoloro que es filtrado con succión y el Filtrado B.

El Precipitado A es recristalizado 15 veces en etanol (en total 30 litros), obteniéndose el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico dextrógiro de p. de f. 87-88°C (en ciclohexanol) $[\alpha]_D^{20} : +34,5^{\circ}$. Rendimiento: 5,5 g.

El Filtrado B es liberado del disolvente y el residuo es recogido en 500 ml de metanol caliente. Al enfriar se

separa un precipitado, que es filtrado con succión y desechado. El producto filtrado es tratado cuatro veces más con metanol del mismo modo. El residuo que queda al concentrar el metanol por evaporación se disuelve en 500 ml de acetato de etilo moderadamente caliente y al dejar reposar se obtiene un precipitado, que es filtrado con succión y recristalizado en aproximadamente 500 ml de acetato de etilo. Se obtiene el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico levógiro de p. de f. 85-87°C (en ciclohexano $[\alpha]_D^{20}$: -33,5°, con un rendimiento de 2,3 g.

Ejemplo 6.

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

A una suspensión de 7,3 g (0,03 moles) de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol en 2,4 g (0,04 moles) de hidróxido de potasio al 85% en 150 ml de agua se añade gota a gota a aproximadamente +10°C, en el espacio de una hora, una solución de 7,9 g (0,05 moles) de permanganato de potasio en 600 ml de agua. A continuación se agita durante dos horas a la temperatura ambiente y durante 4 horas a 60°C. Después del enfriamiento se separa por filtración el precipitado y se lava ulteriormente con agua caliente. La porción acuosa libre de permanganato se extree con éter, la solución acuosa se acidifica y mediante extracción con éter y cloruro de metileno se obtiene el ácido carboxílico bruto que es purificado por cromatografía sobre gel de sílice. Después de la

recristalización en ciclohexano el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico puro funde a 97-98°C.

Del mismo modo se prepararon los siguientes compuestos:

- 5 Acido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico,
P. de f. 141-143°C (en etanol);
Acido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico,
P. de f.: 128-129°C;
Acido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico,
10 P. de f.: 106-108°C.

Ejemplo 7.

Amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico.

- 15 Se trabaja del modo que se describe en el Ejemplo 1 y a partir de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico se obtiene la amida de p. de f. 116-117°C. Rendimiento: 68% de la teoría.

Ejemplo 8

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

- 20 a) Cloruro de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

- 25 Se calientan a reflujo con agitación 13,7 g (0,05 moles) de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico y 23,9 g (0,2 moles) de cloruro de tionilo en 100 ml de benceno durante una hora y luego se separa el disolvente por destilación en vacío. El cloruro de ácido remanente es hecho reac-

cionar sin purificación adicional.

b) Amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

Una solución del cloruro de ácido obtenido según
a) en 50 ml de 1,2-dimetoxietano es añadida gota a gota, con
5 agitación, a 150 ml de 1,2-dimetoxietano, que había sido sa-
turado en frío con amoníaco gaseoso. En la solución se in-
troduce amoníaco gaseoso durante la adición gota a gota y
durante 30 minutos más, luego se incorpora la carga de reac-
ción en 1 litro de agua y se filtra con succión el precipi-
10 tado resultante, que se recristaliza en ciclohexano/acetato
de etilo. De este modo se obtienen 8 g (58,5% de la teoría)
de amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de p.
de f. 116-117°C.

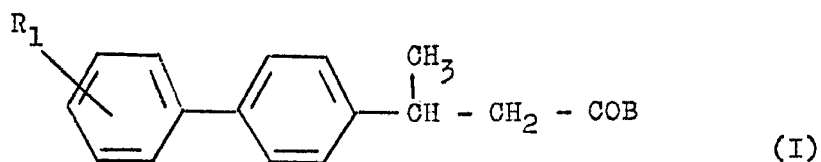
Los nuevos compuestos de la fórmula general I
15 pueden ser incorporados para la administración farmacéutica,
eventualmente en combinación con otras sustancias activas
de la fórmula general I, en las formas de preparados farma-
céuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg,
preferiblemente de 100 a 300 mg, y la dosis diaria es de
20 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

25

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 los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



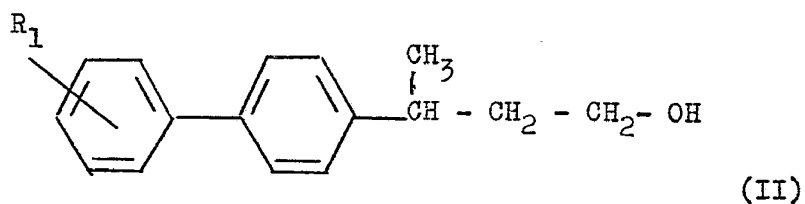
15 en la que el radical R_1 significa un átomo de halógeno y el radical B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmula $-N \begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$, en que R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcohilo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo, y, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, de sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque para la preparación de

20

25 compuestos de la fórmula general I, en la que B significa

el grupo hidroxilo, se oxidan carbinoles de la fórmula general II

5



10

en que el radical R_1 es como arriba se ha definido; y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes individuales ópticamente activos, y en caso deseado, compuestos obtenidos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo alcoxi, y en caso deseado, compuestos deseados obtenidos de la fórmula general I, en la que B es el grupo hidroxilo, se transforman según métodos de por sí usuales en sus ésteres o en sus sales por medio de bases orgánicas o inorgánicas, o, caso de que se desee, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, con una amina primaria o secundaria a temperaturas elevadas.

25

5 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque la oxidación con permanganatos de metal
alcalino se lleva a cabo en solución neutra o alcalina, la
oxidación con óxido de cromo hexavalente se lleva a cabo en
solución acuosa o en ácido mineral, y la oxidación con cro-
matos o bicromatos de metal alcalino se lleva a cabo a tem-
peraturas entre -10^o y +80^oC.

10 3^a.- Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de bifenilo.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

30 NOV. 1974

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder