

30 NOV. 1974

P.- 57.426

Case 5/551 (Verf.
7) Div. VI

432469

MEMORIA DESCRIPTIVA

CO7c//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

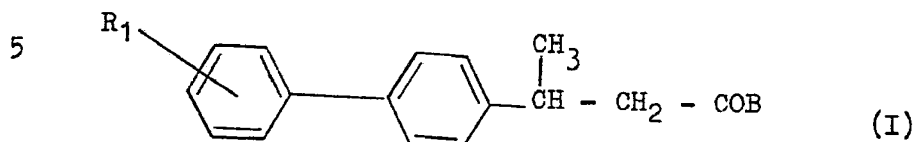
entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DE
RIVADOS DE BIFENILO"

(Clase Internacional CO7c)

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



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.

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

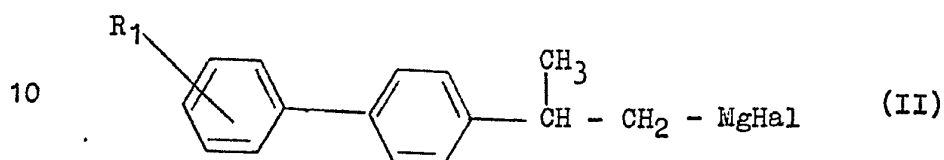
En la fórmula I anterior:

20 R_1 significa un átomo de halógeno y B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmula $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, 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 pue-

den 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 hace reaccionar con dióxido de carbono un compuesto de Grignard de la fórmula general II,



15 en la que el radical R₁ es como se ha definido arriba y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo.

20 En calidad de disolvente para el compuesto de Grignard de la fórmula general II sirve preferiblemente un éter tal como por ejemplo dietiléter. La solución etérea liberada de restos de magnesio es vertida en este caso ventajosamente sobre dióxido de carbono sólido desmenuzado. Después de la evaporación del dióxido de carbono en exceso se descompone con un ácido mineral, se separa la fase en éter y a partir de ésta se aísla el ácido de la fórmula general

25

I (B = grupo hidroxilo).

Los compuestos de la fórmula general I, si no habían sido preparados a partir de productos intermedios ópticamente 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, morfolina, ciclohexilamina y piperazina.

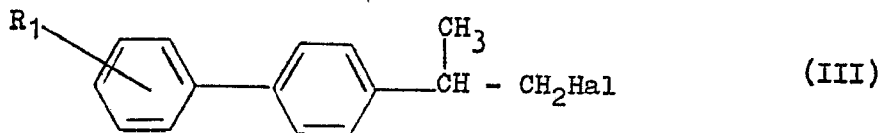
Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical

$$-N \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$$
, 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 lle-
 va a cabo convenientemente en un disolvente inerte,
 preferiblemente en un alcohol o en un hidrocarburo
 aromático, a temperatura elevada y a presión asimis-
 5 mo elevada. No obstante también pueden obtenerse
 las amidas de ácido de la fórmula general I, hacien-
 do reaccionar un compuesto de la fórmula general I
 en que B representa un átomo de halógeno, por lo tan-
 to un halogenuro de ácido, con una correspondiente
 10 amina de la fórmula $\text{H-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$.

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,

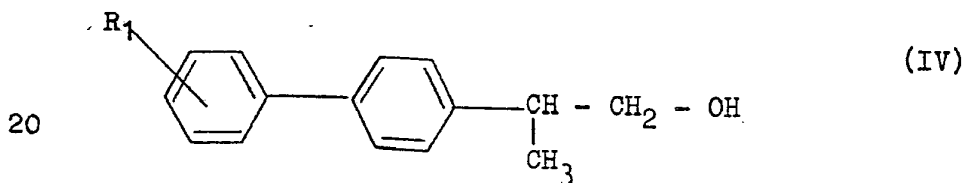
15



20

en la que Hal significa un átomo de halógeno, prefe-
 riblemente un átomo de yodo o bromo, mediante trans-
 formación en un compuesto de Grignard. La reacción se
 efectúa en un éter tal como dietiléter o dioxano a tem-
 25 peraturas hasta del punto de ebullición del disolven-

te 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 oxálico 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 un 2-(4-bifenilil)-propanol de la fórmula general IV,



el cual por calentamiento con un trihalogenuro de fósforo, por ejemplo con tribromuro de fósforo, puede ser transformado en el correspondiente compuesto

25

de la fórmula general III.

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

5

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

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

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

y

amida de ácido 3-(2'-flúor-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.

15

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

20

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 en solución al 0,85% de NaCl. La medición del es-

25

pesor 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 provocar se 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. 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 (DE₃₅).

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

Para provocar el 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 haberse provocado el 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 caolín.

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 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).

20 Los resultados logrados con estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla. Los compuestos citados superan a la conocida fenilbutazona en

25

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.

5

Sustancia	Edema con caolin DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con estragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg
Fenilbutazona	58	69	63,5
A	19	10,5	14,8
B	18,5	15	16,8
C	21	16,5	16,8

Toxicidad aguda en la rata mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Índice terapéutico
864	793 - 942	13,6
540	422 - 691	36,5
745	596 - 931	44,3
587	462 - 745	31,2

-14-

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg
Fenil butazona	58	69	63,5
A	19	10,5	14,8
B	18,5	15	16,8
C	21	16,5	16,8

Toxicidad a
ng/kg

864

540

745

587

Lí
za
ba

-14-

ca	Valor medio DE ₃₅ mg/kg
	63,5
	14,8 16,8 16,8

Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo $\frac{DL_{50}}{DE_{35}}$
864	793 - 942	13,6
540	422 - 691	36,5
745	596 - 931	44,3
587	462 - 745	31,2

-14-

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

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

Se calientan a reflujo 24 g (0,093 moles) de ácido 3-(2'-flúor-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 bru-
10 to que queda después de haber separado por destilación el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso, es disuelto en 90 ml de 1,2-dimetoxietano, y con agi-
tación y enfriamiento se añade gota a gota a 200 ml de 1,2-dimetoxietano saturado con amoníaco gaseoso.
15 Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 30 minutos más, la carga de reacción se incor-
pora luego en 1500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

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

Ejemplo 2

25 Carboximetil-amida de ácido 3-(2'-flúor-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 partir de dos embudos de goteo diferentes, simultáneamente 13,8 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 3-(2'-flúor-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 diluído, 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'-flúor-4-bifenilil)-butírico

Se calientan a reflujo 9,5 g (0,035 moles) de ácido 3-(2'-flúor-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'-flúor-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
5 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
10 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
15 de etilo/diisopropiléter. Se obtienen 3,3 g de (4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 164°C.

De igual modo:

A partir de cloruro de ácido 3-(2'-flúor-
20 -4-bifenilil)-butírico y orto-aminofenol se obtuvo la (2-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 129-131°C (en ciclohexano acetato de etilo). Rendimiento: 49% de la teoría.

25 A partir de cloruro de ácido 3-(2'-flúor-

4-bifenilil)-butírico y orto-toluídina se obtuvo
la (2-metilfenil)-amida de ácido 3-(2'-flúor-4-bi-
fenilil)-butírico de punto de fusión 117-118°C (en
éter de petróleo/acetato de etilo). Rendimiento:
5 46% de la teoría.

Ejemplo 4

Metilamida de ácido 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butíri- co

10 Una solución de 13 g (0,047 moles) de clo
ruro de ácido 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico en
50 ml de dimetoxietano se añade gota a gota con en-
friamiento a 200 ml de dimetoxietano saturado con
metilamina gaseosa y se continúa haciendo pasar me
15 tilamina durante la adición. Una vez terminada di-
cha adición se prosigue la agitación durante 30 mi-
nutos más a la temperatura ambiente, después se in-
corpora la mezcla de reacción en 1,5 litros de agua,
se filtra con succión el precipitado resultante y se
20 le recristaliza en éter de petróleo/acetato de eti-
lo. Se obtienen 7 g (55% de la teoría) de metilami-
da de ácido 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico de pun-
to de fusión 112-113°C.

25

Ejemplo 5

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

5 77,5 g (0,3 moles) de ácido 3-(2'-flúor-
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 filtra-
do con succión y el filtrado B.

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

El Filtrado B es liberado del disolvente
y el residuo es recogido en 500 ml de metanol ca-
liente. Al enfriar se separa un precipitado, que es
filtrado con succión y desechado. El producto fil-
20 trado 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
25 con succión y recristalizado en aproximadamente 500

ml de acetato de etilo. Se obtiene el ácido 3-(2'-
-flúor-4-bifenilil)-butírico levógiro de p. de f.
85-87°C (en ciclohexano) $d_4^{20} : - 33,5^{\circ}$, con
un rendimiento de 2,3 g.

5

Ejemplo 6

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

2,1 g (0,086 átomos-gramo) de magnesio
son hechos reaccionar con una solución de 24,6 g
10 (0,084 moles) de bromuro de 2-(2'-flúor-4-bifeni-
lil)-1-propilo [preparado a partir de 2-(2'-fluor-
-4-bifenilil)-1-propanol, p. de f. 72-73°C, con tri-
bromuro de fósforo] en 400 ml de éter anhidro a
30-35°C para formar el reactivo de Grignard. La so-
15 lución enfriada se separa por decantación de restos
de magnesio y luego se vierte con agitación en pe-
queñas porciones sobre aproximadamente 50 g de dió-
xido de carbono sólido desmenuzado. Después de la
evaporación del dióxido de carbono en exceso se des-
20 compone con ácido clorhídrico, la fase en eter se
separa y la solución acuosa se extrae con éter has-
ta agotamiento. El residuo seco, obtenido a partir
de las soluciones en éter reunidas, es recogido en
acetato de etilo y mezclado con ciclohexilamina; se
25 obtienen 14,4 g de la sal de ciclohexilamina, corres

pondientes a 47% de la teoría, con un punto de fusión de 160-162°C.

El ácido 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico libre funde a 97-98°C.

5 Del mismo modo se prepararon los siguientes compuestos:

Acido 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butírico,
p. de f. 141-143°C (en etanol);

10 ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico,
p. de f. 128-129°C;

ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico,
p. de f. 106-108°C.

Ejemplo 7

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

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.

20

Ejemplo 8

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

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 reaccionar 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 agitación, a 150 ml de 1,2-dimetoxietano, que había sido saturado en frío con amoníaco gaseoso. En la solución se introduce amoníaco gaseoso durante la adición gota a gota y durante 30 minutos más, luego se incorpora la carga de reacción en 1 litro de agua y se filtra con succión el precipitado 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 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 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

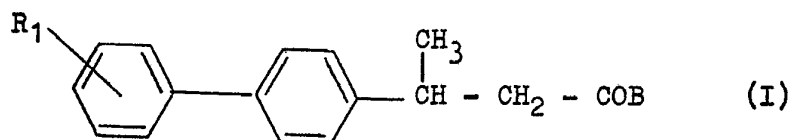
5

- REIVINDICACIONES -

10

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:

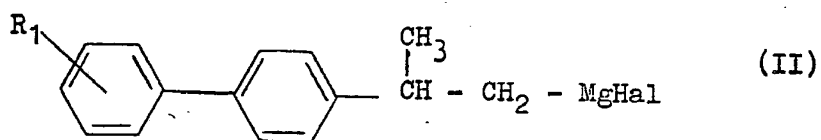
15
20
25
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I,



25

20-11-74

en la que el radical R_1 significa un átomo de ha-
 lógeno y el radical B significa el grupo hidroxí,
 un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmu-
 la $-N \begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$, en que R_3 y R_4 , que pueden ser iguales
 5 o diferentes entre sí, representan átomos de hidró-
 geno, el radical carboximetilo, un radical alcohi-
 lo inferior o un radical fenilo eventualmente sus-
 tituído por un grupo hidroxí o metilo, y, caso de
 que B signifique el grupo hidroxí, de sus sales
 10 con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado
 porque para la preparación de compuestos de la fórmu-
 la general I, en que B significa el grupo hidro-
 xi, se hace reaccionar con dióxido de carbono en un
 disolvente un compuesto de Grignard de la fórmula
 15 general II,



20 en que el radical R_1 es como arriba se ha definido
 y el radical Hal significa un átomo de halógeno;
 y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan
 25 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 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.

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BIFENILO.

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

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

5

Madrid,

P.A.

30 NOV. 1974

Alberto de Elzaburu
Por Poder



20-11-74
jui

- 23 -