

30 NOV. 1974

43247

P.- 57.428

Case 5/551

(Verf. 9)

Div. VIII

MEMORIA DESCRIPTIVA Int. Cl. C07c//A61k

para solicitar PATENTE DE INVENCION

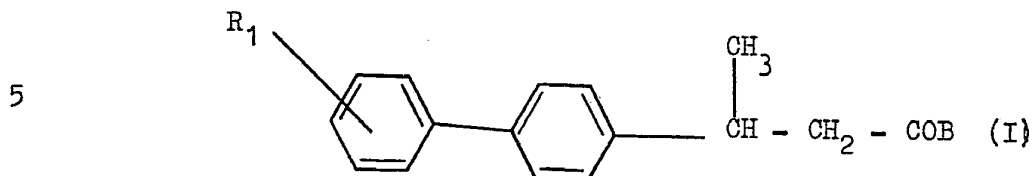
a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHERANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA
DOS DE BIFENILO".
(Clase Internacional C07c)

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.

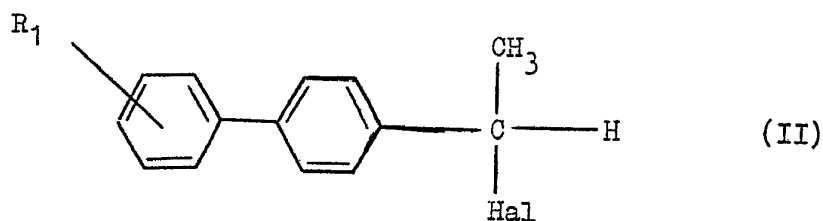
Los compuestos de la fórmula general I poseen propiedades farmacológicamente valiosas; especialmente tienen un efecto antiflogístico.

15 En la fórmula I anterior:
 R_1 significa un átomo de halógeno y
B significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoholo terciario.

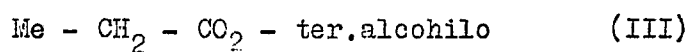
20 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguientes procedimiento:

Compuestos de la fórmula general I, en la que el radical B es un grupo alcoholo terciario, se obtienen a partir de halogenuros de la fórmula general II

25



10 en la que R_1 es como se ha definido inicialmente Hal significa un átomo de halógeno por reacción con ésteres ter-alcohílicos de ácido acético metalizados que tienen la fórmula general III



15 en la que Me significa un átomo de litio o de sodio y ter.alcoholo significa un radical alcoholo terciario con 4 a 10 átomos de carbono. Los enolatos necesarios del éster ter.alcohílico de ácido acético, por ejemplo el enolato de litio de éster terbutílico de

20 ácido acético, son preparados in situ a partir de ésteres ter.alcohílicos de ácido acético y amidas de metal alcalino, por ejemplo dialcoholamidas de litio, preferiblemente N-isopropil-ciclohexilamida de litio,

25 en tetrahidrofurano a $-78^\circ C$, o todavía mejor por acción

de amida de litio en amoniaco líquido. Se logran resultados especialmente favorables utilizando 2 moles de amida de metal alcalino y 2 moles de éster ter.alcohílico de ácido acético por cada mol de halogenuro de la fórmula teneral II.

Si a partir de los compuestos de la fórmula general I, en que B es un grupo alcoholo terciario, que se han obtenido de este modo, se quieren preparar compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxilo, se somete a estos compuestos por ejemplo a pirólisis.

La pirólisis se lleva a cabo a temperaturas entre 150° y 250°C, poniéndose en libertad un isoalcoholeno.

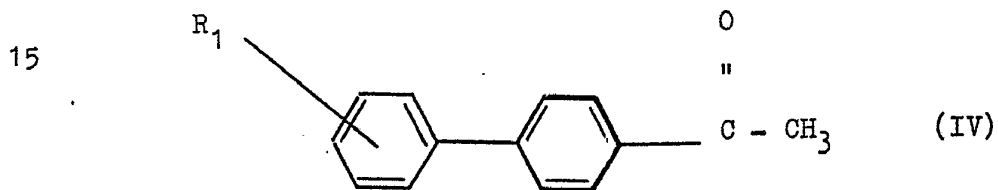
Los compuestos de la fórmula general I, si no habían sido preparados a partir de productos intermedios ópticamente activos, resultan en forma de racematos, que pueden ser desdoblados con facilidad mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes individuales ópticamente activos. Se ha acreditado especialmente en este caso el desdoblamiento de racematos con quinina.

Si de acuerdo con el procedimiento arriba indicado se obtiene un ácido de la fórmula general I

(en este caso B significa el grupo hidroxil) éste puede ser transformado en caso deseado a continuación, de manera de por sí conocida, en sus ésteres.

5 Los ácidos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxil, 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.

10 Los compuestos de partida de la fórmula general II, en la que Hal significa un átomo de halógeno, pueden obtenerse fácilmente por reducción de cetonas de la fórmula general IV



20 con hidruros metálicos complejos, especialmente con borohidruro de sodio. Resultan primero compuestos de la fórmula general II, en la que en lugar de un átomo de halógeno existe un grupo hidroxil. A partir de ellos pueden ser preparados con facilidad los correspondientes

25 compuestos de la fórmula general II, de manera de

por sí conocida, por tratamiento, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, con un halogenuro de fósforo o con halogenuro de tionilo. Las cetonas de la fórmula general IV pueden ser obtenidas de manera sencilla a partir de un bifenilo adecuadamente sustituido mediante reacción con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio anhidro.

5

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

10

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

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

15

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

Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenil-butazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema con caolín y el 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.

20

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

La provocación del edema se efectuó correspondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-

25

-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 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 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 sustancias 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 an

tes 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.

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.

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.

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.

5 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 caolín DE ₃₅ per oral mg/kg	Edema con carrageni- na DE ₃₅ per oral mg/kg	Valor me- dio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rta		Índice terapéutico
				Límites de confian- za con 95% de proba- bilidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DE ₅₀ / DE ₃₅	
Fenil butazona	58	69	63,5	793 - 942	13,6	
A	19	10,5	14,8	422 - 691	36,5	
B	18,5	15	16,8	596 - 931	44,3	

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ per oral mg/kg	Edema con carrageni- na DE ₃₅ per oral mg/kg	Valor me dio DE ₃₅ mg/kg	Toxicid rata	
				mg/kg	Límit za co bilid
Fenil butazona	58	69	63,5	864	793
A	19	10,5	14,8	540	422
B	18,5	15	16,8	745	596

a con ageni- per s	Valor me dio DE 35 mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
		mg/kg	Límites de confian- za con 95% de proba bilidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ / DE ₃₅
	63,5	864	793 - 942	13,6
5	14,8	540	422 - 691	36,5
	16,8	745	596 - 931	44,3

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

5

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

10

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 inodoro que es filtrado con succión y el Filtrado B.

15

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 ciclohexano) / α / D^{20}_D : +34,5°.
Rendimiento: 5,5 g.

20

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 mo

25

do. 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
5 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) / α / $\frac{20}{D}$: - 33,5°, con un rendimiento de 2,3 g.

10

Ejemplo 2

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

a) Ester ter.butílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

15

A una suspensión de amida de litio en 320 ml de amoníaco líquido, preparada haciendo actuar una pizca de nitrato de hierro trivalente nonahidratado sobre una solución de 1,11 g (0,16 moles) de litio en amoníaco, se añaden gota a gota, manteniendo una
20 temperatura de reacción de -40°C, 18,6 g (0,16 moles) de ester ter.butílico de ácido acético anhidro, después de lo cual se continúa agitando durante 45 minutos más a la temperatura citada. Luego se añade go
25 ta a gota, siempre manteniendo una temperatura inter na de -40°C, la solución de 23,6 g (0,085 moles) de

1-bromo-1-(2'-fluor-4-bifenilil)-etano en 30 ml de éter anhidro y finalmente se mantiene con agitación a -40°C durante 2 horas más. Todas estas operaciones se realizan convenientemente bajo una atmósfera de

5

Se descompone por adición en porciones de 10,7 g (0,2 moles) de cloruro de amonio, se diluye la carga con 200 ml de éter y se deja evaporar durante la noche el amoníaco. Luego se incorpora por

10 agitación en 300 ml de agua, se separan las fases y se extrae con éter la capa acuosa hasta agotamiento. Las fases en éter reunidas son lavadas tres veces ca

da vez con 100 ml de agua, son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación. El produc-

15 to bruto así obtenido (18,0 g) es purificado por cro

matografía en columna en total sobre 1 Kg de gel de sílice utilizando una mezcla de benceno y éter de pe

tróleo en la proporción volumétrica de 1:1 en calidad de eluyente, y a continuación es recristalizado dos

20 veces en éter de petróleo. De este modo se obtienen 8,0 g (30% de la teoría) del éster ter-butílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico buscado, de punto de fusión $87-88^{\circ}\text{C}$.

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

25

Una mezcla de 1500 mg (0,00477 moles) de

éster ter.butílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-butírico, 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y
6 ml de dioxano es puesta en ebullición a reflujo du
rante 5 horas. Se deja enfriar, se diluye con 50 ml
5 de agua y se extrae con éter hasta agotamiento. Los
extractos en éter reunidos son lavados dos veces con
poca agua, son secados sobre sulfato de sodio y con-
centrados por evaporación. El residuo oleoso remanen-
te es disuelto en acetona caliente y por tratamiento
10 con una cantidad equimolar de ciclohexilamina es trans-
formado en la correspondiente sal. Punto de fusión:
162-163°C. El ácido puesto en libertad a partir de
la sal de ciclohexilamonio funde a 98-99°C después
de haber recristalizado en ciclohexano.

15 Rendimiento: 900 mg (73% de la teoría).

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

2000 mg (0,00636 moles) de éster ter-butí-
lico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico son
calentados a 200°C durante 2 horas. Después de este
20 tiempo ya no se puede detectar mediante cromatogra-
fía en capa delgada nada de material de partida en
una muestra tomada. Después del enfriamiento el pro-
ducto de reacción se recoge en 50 ml de éter, la so-
lución se lava una vez con 20 ml de agua, se seca so-
25 bre sulfato de sodio y se concentra por evaporación.

El residuo remanente se purifica -tal como precedentemente - pasando por la sal de ciclohexilamonio (punto de fusión: 163-164°C). Después de la recristalización en ciclohexano, el ácido libre funde a 98-99°C.

5 El rendimiento es de 1300 mg (79% de la teoría).

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-bifenil)-butírico;

p. de f. 128-129°C;

ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico,

p. de f. 106-108°C.

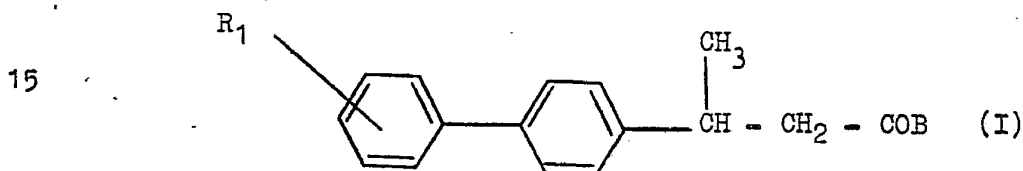
Los nuevos compuestos de la fórmula general

15 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
20 300 mg, y la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

-REIVINDICACIONES-

5 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:

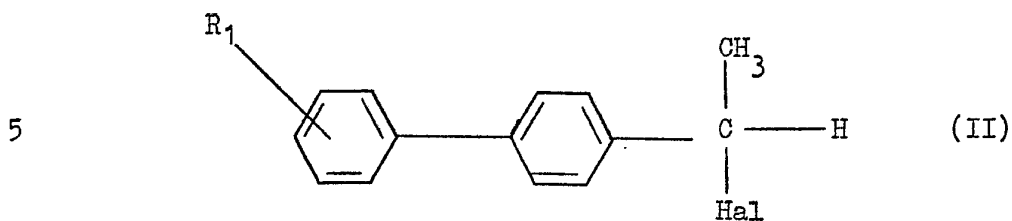
10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I,



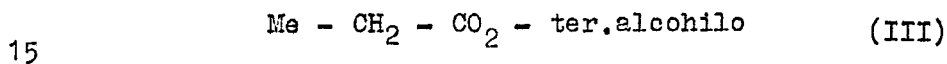
20 en la que el radical R_1 significa un átomo de halógeno y el radical B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcohol terciario, y, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, de sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la

25 que el radical B es un grupo alcohol terciario, se

hace reaccionar un halogenuro de la fórmula general
II



en que R₁ y Hal son átomos de halógeno, con un éster
10 ter-alcohílico de ácido acético metalizado de la fórmula
general III.



en que Me significa un átomo de litio o de sodio y
ter.alcohilo significa un radical alcohilo terciario
20 con 4 a 10 átomos de carbono y, caso de que deba ob-
tenerse un compuesto de la fórmula general I, en la
que el radical B sea el grupo hidroxilo, el producto
así obtenido es sometido a continuación a pirólisis
a temperaturas entre 150° y 250°; y los racematos
25 eventualmente obtenidos se desdoblan mediante crista

lización fraccionada de sus sales con bases ópticamente
te activas en sus dos componentes individuales ópti-
camente activos, y en caso deseado, compuestos obte-
nidos de la fórmula general I, en la que B es el gru-
5 po hidroxí, se transforman según métodos de por sí
usuales en sus sales por medio de bases orgánicas o
inorgánicas.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación
1^a, caracterizado por que los enolatos de ésteres ter.
10 alcohólicos de ácido acético necesarios son produci-
dos in situ a partir de ésteres ter.alcohólicos de
ácido acético y amidas de metal alcalino en tetrahi-
drofurano a -78°C o respectivamente por acción de ami-
15 da de litio en amoníaco líquido sobre el éster ter.al-
cohólico de ácido acético.

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

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

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

Madrid, **30 NOV. 1974**
P.A.

5

Alberto de Elzaburu
Por Poderes 