

24 ENE. 1975

432938

P.- 59.343

Caso 5/588 I
Dr. Bu/Zo
Div.

Int. Cl. C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años

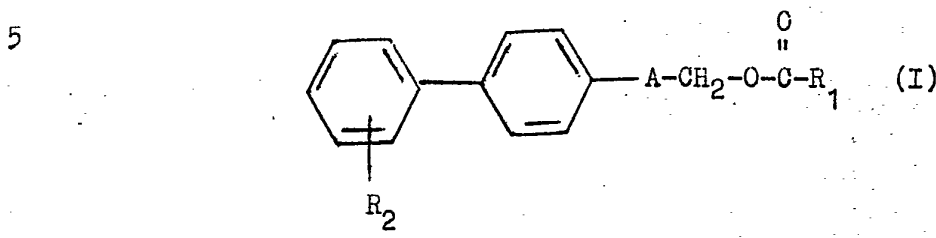
A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
DE ACIDOS CARBOXILICOS DE 3-(4-BIFENILIL)-CARBINOL
LES" (Clase Internacional C07c)

El invento concierne a nuevos ésteres de ácido carboxílico de 3-(4-bifenilil)-carbinoles de la fórmula general I,



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que esté presente un grupo con un átomo de nitrógeno básico, y a un procedimiento para su preparación, en donde en la fórmula general I

15 el radical R_1 significa un radical alcoholo con 1 a 9 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo o cicloalqueno con 5 a 7 átomos de carbono en el anillo sustituido eventualmente con un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilo, que eventualmente

20 puede estar sustituido con uno o varios radicales alcoholo, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo o radicales alcoxi, pudiendo contener los radicales alcoholo y alcoxi en cada caso 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilalcoholo o bifenilalcoholo con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholeno, cuyos anillos aromáticos pue-

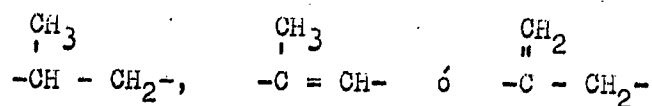
25

den estar sustituidos eventualmente con un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono o con un átomo de halógeno, el radical ter.-butilo, el radical 3- o 4-piridilo, que eventualmente puede estar sustituido con un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, el radical ortoacetoxifenilo,

5

el radical A significa un grupo bivalente de las fórmulas

10



y el radical R₂ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, preferiblemente un átomo de flúor o cloro.

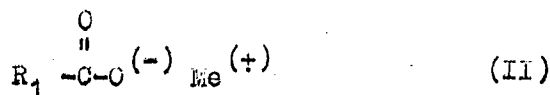
15

Los compuestos de la fórmula general I son nuevos. Poseen valiosas propiedades; especialmente, tienen un efecto antiflogístico.

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

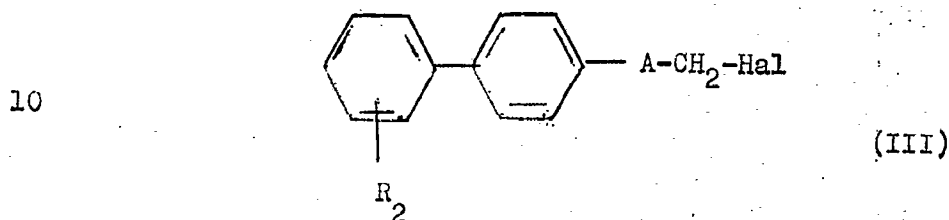
20

Por reacción de sales de amonio, de metal alcalino, de metal alcalino-térreo, de plomo o de plata de ácidos carboxílicos de la fórmula general II,



25

5 en la que el radical R_1 es como se ha definido inicialmente y Me significa un átomo de metal alcalino o de plata o medio equivalente de un átomo de metal alcalino-térreo o de plomo, o $Me^{(+)}$ significa un ión amonio, con un halógeno-(4-bifenililo) de la fórmula general III



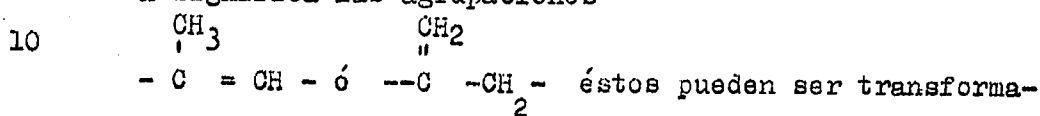
15 en la que R_2 y A son como arriba se han definido y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

20 La reacción se efectúa en un disolvente tal como por ejemplo benceno, tolueno, xileno, cloruro de etileno u otros hidrocarburos alifáticos halogenados, o en éteres tales como dietiléter o dioxano o en disolventes apróticos dipolares tales como dimetilformamida, dimetilxulfóxido, triamida de ácido hexametilfosfórico o acetona, a temperaturas entre $0^{\circ}C$ y $150^{\circ}C$, calentándose en caso necesario en un autoclave con mecanismo de agitación.

25 Las sales de ácido carboxílico son utilizadas preferiblemente en forma recientemente precipitada. En una forma de

realización especial, el ácido carboxílico que constituye el fundamento de la sal de la fórmula general II es hecho reaccionar a temperaturas elevadas en presencia de óxido de plata con el yoduro de la fórmula general III en xileno, ventajosamente utilizando un separador de agua, a temperaturas elevadas.

Si de acuerdo con el procedimiento se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que el radical A significa las agrupaciones



dos en caso deseado a continuación, por reducción, en los ésteres de la fórmula general I en que el radical A representa la agrupación



Esta reducción se efectúa, por ejemplo, mediante hidrógeno activado catalíticamente utilizando un catalizador de metal noble tal como por ejemplo óxido de platino a la temperatura ambiente y una presión de 0,1 a 10 atmósferas manométricas en un disolvente inerte. Como disolvente inerte son apropiados en especial carbinoles tales como etanol, propanol, butanol e isopropanol.

25 Los compuestos de partida de la fórmula general II, son conocidos en la bibliografía o pueden ser prepa-

rados con facilidad ayudándose de métodos conocidos en la bibliografía.

Los compuestos de partida de la fórmula general III se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de carbinoles correspondientes mediante halogenuros de fósforo tales como tribromuro de fósforo.

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 toxicidad, se investigaron por ejemplo las siguientes sustancias:

Ester $\angle 3-(2'-\text{flúor}-4\text{-bifenilil})-1\text{-butílico} \angle$ de ácido isonicotínico = A;

Ester $\angle 3-(2'-\text{flúor}-4\text{-bifenilil})-1\text{-butílico} \angle$ de ácido pelargónico = B;

Ester $\angle 3-(2'-\text{cloro}-4\text{-bifenilil})-1\text{-butílico} \angle$ de ácido nicotínico = C; y

Ester $\angle 3-(2'-\text{flúor}-4\text{-bifenilil})-2\text{-buten-1-ílico} \angle$ de ácido isonicotínico = D.

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 una 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 una rata.

La provocación del edema se efectuó de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-
-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección 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 de acuerdo con la técnica indicada por
DOEPFENER 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, mediante sonda de garganta. 5
horas después de la provocación del edema se compararon
los valores promediados de hinchazón de los animales tra-
tados con sustancia de ensayo con los de los animales
testigos tratados de modo figurado. Por extrapolación
gráfica, a partir de los valores porcentuales de inhibi-
ción logrados con las diferentes dosis se determinó la
dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hincha-
zón (DE₃₅).

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

Para la provocación del edema sirvió de modo co-
rrespondiente 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-
sayo fueron administradas 60 minutos antes de la provo-
cación del edema.

5

Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido tres horas después de la provocación del edema. Los restantes detalles correspondían a los explicados para el edema con caolín.

10

c) Toxicidad aguda

La DL₅₀ fue determinada después de administra-
ción por vía oral a ratas Fw 49 machos y hembras (a par-
tes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias
fueron administradas en forma de trituración en tilosa.

15

El cálculo de la DL₅₀ 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.

20

d) El índice terapéutico, como medida de la amplitud terapéutica, fue calculado por formación del cociente a partir de la DL₅₀ por vía oral en la rata y de la DL₃₅ determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor promedio del ensayo del edema con caolín y en el ensayo del edema con carra-

25

genina).

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

Los compuestos citados superan a la conocida
5 fenilbutazona en su deseado efecto antiflogístico.

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

10

15

20

25

Sustancia	Edema con cao- lin DE 35 per- oral mg/kg	Edema con ca- rragenina DE 35 mg/kg	Valor pro- medio de DE 35 mg/kg	Toxicidad aguda de rata DL ₅₀ mg/kg	Indice terapéutico Proporción entre efecto tóxico y efec- to antiexsudativo DL ₅₀ /DE 35
Fenilbuta- zona	58	69	63,5	864 (793 - 942)	13,6
A	11,5	13,0	12,3	910 (664 - 1247)	74,0
B	22,5	9,6	16,1	720 (550 - 943)	44,7
C	15,5	12,5	14	>4000 (1/10 3)	>286
D	12,0	8,7	10,4	825 (665 - 1023)	79,3

Ejemplo 1

Ester /3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido pe-
largónico

5 18,12 g (0,1 moles) de hidróxido de tetrametil-
amonio pentahidratado y 15,82 g (0,1 moles) de ácido pe-
largónico son mezclados uno tras otro en 200 ml de dime-
tilsulfóxido. Agitando bien se añaden a esto 30,72 g (0,1
10 moles) de 1-bromo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butano (punto
de ebullición 0,2 mmHg 165-172°C) y a continuación se agi-
ta durante 24 horas más a la temperatura ambiente. En es-
te caso se separa lentamente bromuro de tetrametilamonio.
Después de terminar la reacción, la cual es vigilada por
vía de cromatografía en capa delgada, se introduce con
agitación en 2 l de agua y se extrae hasta agotamiento
15 con éter de petróleo. Las soluciones en éter de petróleo
reunidas son lavadas dos veces con agua, son secadas so-
bre sulfato de sodio y concentradas por evaporación; el re-
siduo remanente es destilado en alto vacío. Punto de ebu-
llición 0,1 mmHg 184-187°C.

20 Rendimiento: 33,4 g (87% de la teoría)

Se consiguen resultados similares utilizando
dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o hexa-
metiltriamida de ácido fosfórico en calidad de disolven-
te.

25 Ejemplo 2

Ester /3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido
isonicotínico

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir
de ácido isonicotínico y 1-bromo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-butano.

Rendimiento: 86% de la teoría, punto de ebullición
0,05 mmHg 191-194°C.

Punto de fusión: 71-72°C (en éter de petróleo).

El clorhidrato funde a 131-133°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 3

Ester /3-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido ni-
cotínico

Mediante neutralización de ácido nicotínico
con la cantidad equimolar de solución metanólica de hi-
dróxido de tetraetilamonio se prepara una solución
acuoso-metanólica de 0,1 moles de nicotinato de tetra-
etilamonio. El disolvente se elimina lo más ampliamente
posible en vacío de trompa de agua. El residuo es disuel-
to en 200 ml de dimetilsulfóxido y es mezclado gota a
gota a temperatura ambiente con 32,37 g (0,1 moles) de
1-bromo-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano. Después de agi-
tar durante 24 horas a temperatura ambiente se vierte
sobre 2 l de agua-hielo y se extrae hasta agotamiento
con éter de petróleo. La elaboración ulterior correspon-
de a las indicaciones en el Ejemplo 1.

Rendimiento: 29,3 g (83% de la teoría). Punto
de ebullición 215-219°C.
0,3 mmHg
Punto de fusión: 87-89°C (en diisopropiléter).
El clorhidrato funde a 159-161°C (en acetato
de etilo).

Ejemplo 4

Ester /3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-buten-1-ílico/ de ácido
isonicotínico

Preparado análogamente al Ejemplo 3 a partir
de ácido isonicotínico y 1-cloro-3-(2'-fluor-4-bifeni-
lil)-2-buten-1-ílico.

Rendimiento: 71% de la teoría. Punto de fusión:
77-78°C (en éter de petróleo/ciclohexano en relación vo-
lumétrica 1:1).

Ejemplo 5

Ester /3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido pe-
largónico

A una solución de 3,165 g (0,02 moles) de áci-
do pelargónico en 50 ml de hexametil triamida de ácido
fosfórico se añade la solución de 0,80 g (0,02 moles)
de hidróxido de sodio en 2,4 ml de agua y se agita du-
rante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se
añaden gota a gota 3,072 g (0,01 moles) de 1-bromo-3-
(2'-fluor-4-bifenilil)-butano y se agita durante 24 horas
a temperatura ambiente. A continuación se vierte sobre
100 ml de ácido clorhídrico al 5% y se extrae la mezcla

5 tres veces con 75 ml de éter en cada caso. Los extractos en éter reunidos son lavados dos veces con 25 ml de agua cada vez, son secados sobre sulfato sódico y son concentrados por evaporación; el residuo es destilado en alto vacío.

Rendimiento: 6,10 g (79% de la teoría). Punto de ebullición 0,1 mmHg 184-187°C.

Ejemplo 6

10 Ester /3-(2'-fluór-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido isonicotínico

Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de ácido isonicotínico y 1-bromo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butano en un rendimiento de 84% de la teoría. Punto de ebullición 0,05 mmHg 191-194°C. Punto de fusión: 71-72°C (en éter de petróleo).

15 El clorhidrato funde a 131-133°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 7

20 Ester /3-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido isonicotínico

25 Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de ácido nicotínico y 1-bromo-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano en un rendimiento de 80% de la teoría. Punto de ebullición 0,3 mmHg 215-219°C. Punto de fusión: 87-89°C (en diisopropiléter). El clorhidrato funde a 159-161°C

(en acetato de etilo).

Ejemplo 8

Ester /3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-buten-1-ílico/ de ácido isonicotínico

5 Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de ácido isonicotínico y 1-cloro-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-buteneno, pero utilizando hidróxido de calcio en lugar de hidróxido de sodio, en un rendimiento de 61% de la teoría.

10 Punto de fusión: 77-78°C (en éter de petróleo/ciclohexano en relación volumétrica 1:1).

Ejemplo 9

Ester /3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido pelargónico

15 La mezcla de 30,72 g (0,1 moles) de 1-bromo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butano, 18,99 g (0,12 moles) de ácido pelargónico, 50 g (0,36 moles) de carbonato de potasio y 250 ml de acetona anhidra se ponen en ebullición agitando durante 48 horas a reflujo. Se deja enfriar, se filtra y se concentra en vacío el producto filtrado. El
20 residuo es recogido en 200 ml de éter, la solución formada se lava con agua, solución saturada de carbonato de sodio y de nuevo con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El residuo remanente se destila en alto vacío.

25 Rendimiento: 7,5 g (19% de la teoría). Punto de

ebullición 0,1 mmHg 184-187°C.

Ejemplo 10

Ester /3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido isonicotínico

5 Preparado análogamente al Ejemplo 9 a partir de ácido isonicotínico y 1-yodo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butano (a partir del bromuro mediante reacción con yoduro sódico en acetona) en un rendimiento de 38% de la teoría. Punto de ebullición 0,05 mmHg 191-198°C. Punto de fusión: 10 71-72°C (en éter de petróleo). El clorhidrato funde a 131-133°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 11

Ester /3-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-butílico/ de ácido nicotínico

15 Preparado análogamente al Ejemplo 9 a partir de ácido nicotínico y 1-yodo-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano en un rendimiento de 35% de la teoría. Punto de ebullición 0,3 mmHg 215-220°C. Punto de fusión: 87-89°C (en diisopropiléter). El clorhidrato funde a 159-161°C 20 (en acetato de etilo).

Ejemplo 12

Ester /3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-buten-1-ílico/ de ácido isonicotínico

25 Preparado análogamente al Ejemplo 9 a partir de ácido isonicotínico y 1-yodo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-

-buteno (a partir del cloruro mediante reacción con yoduro sódico en acetona) con un rendimiento de 44% de la teoría. Punto de fusión: 77-78°C (en éter de petróleo/ciclohexano en relación volumétrica 1:1).

5

Ejemplo 13

Ester γ -(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido pelargónico

10

15,82 g (0,1 moles) de ácido pelargónico y 25,49 g (0,11 moles) de óxido de plata recién precipitado y secado a fondo son agitados con 75 ml de éter anhidro para formar una papilla y son mezclados con 35,42 g (0,1 moles) de 1-yodo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butano. Después de cesar la primera reacción, se pone en ebullición agitando durante 1 hora a reflujo para completar la reacción. Se filtra, se lava a fondo con éter la torta de filtración, se lavan a fondo los productos filtrados reunidos con solución saturada acuosa de carbonato de sodio, se secan éstos sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación. El residuo remanente se destila en alto vacío.

15

20

Rendimiento: 34,6 g (90% de la teoría). Punto de ebullición 0,1 mmHg 184-187°C.

Ejemplo 14

25

1,7 g (0,005 moles) de éster γ -(2'-fluor-4-bifenilil)-2-buten-1-ílico de ácido benzoico con hidrogena-

dos en 25 ml de metanol añadiendo 0,2 de óxido de platino a temperatura ambiente y una presión de 5 atmósferas manométricas en un aparato Parr hasta absorber la cantidad calculada de hidrógeno. A continuación se filtra con succión el catalizador y se elimina por destilación el disolvente. El residuo remanente se destila en alto vacío. Se obtiene 1 g (59% de la teoría) de ester 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido benzoico de punto de ebullición 0,05 182-185°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.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, con fecha 16 de Junio de 1973, bajo el Número P 23 30 838.5, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

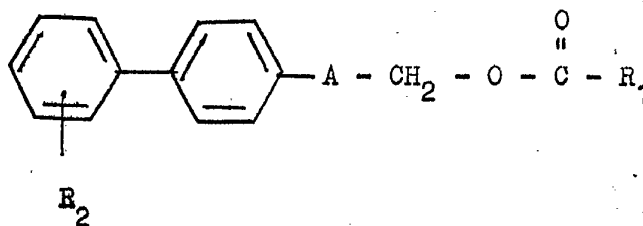
- REIVINDICACIONES -

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 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácidos carboxílicos de 3-(4-bifenilil)-carbinoles de la fórmula general I

20

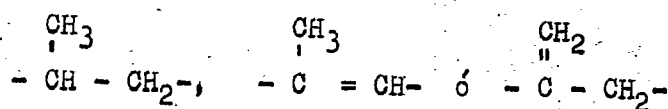


(I)

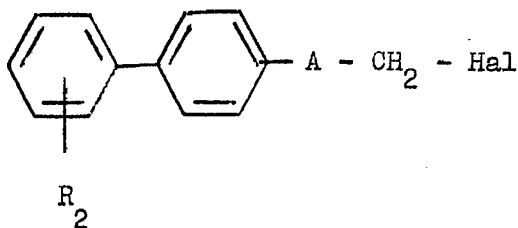
25

en la que el radical R_1 significa un radical alcohol con

1 a 9 átomos de carbono, un radical cicloalcoholo o cicloalqueno con 5 a 7 átomos de carbono en el anillo eventualmente sustituido con un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilo que eventualmente puede estar sustituido con uno o varios radicales alcoholo, átomos de halógeno, grupos trifluorometilo o alcoxi, pudiendo contener los radicales alcoholo o alcoxi en cada caso 1 a 3 átomos de carbono, un radical fenilalcoholo o bifenilalcoholo con 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcoholeno, cuyos anillos aromáticos pueden estar sustituidos eventualmente con un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono o un átomo de halógeno, el radical ter.-butilo, el radical 3- o 4-piridilo, que eventualmente puede estar sustituido con un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, el radical ortoacetoxi-fenilo; A significa un grupo bivalente de las fórmulas



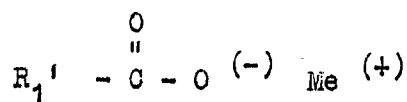
y el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, y de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que R_1 signifique un grupo con un átomo de nitrógeno básico, caracterizado porque se hace reaccionar un halógeno-(4-bifenililo) de la fórmula general III



5

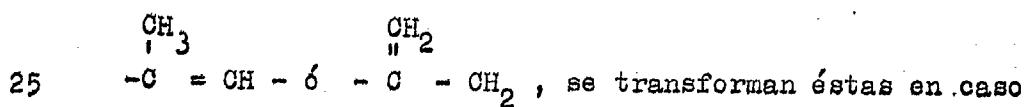
en la que R_2 y A son como arriba se han definido y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo, con una sal de amonio, de metal alcalino, de metal alcalino-térreo, de plomo o de plata de un ácido carboxílico de la fórmula general II

10

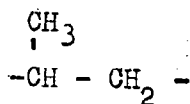


15 en la que el radical R_1' posee los significados del radical R_1 con excepción del de un átomo de hidrógeno y Me significa un átomo de metal alcalino o de plata o un equivalente de un átomo de metal alcalino-térreo o de plomo o $\text{Me}^{(+)}$ representa un ión amonio, en un disolvente a temperaturas entre 0 y 150°C; y caso de que de acuerdo con el procedimiento se obtengan compuestos de la fórmula general I, en los cuales el radical A tiene los significados de las agrupaciones

20



deseado a continuación, por reducción, en los compuestos de la fórmula general I en que el radical A representa la agrupación



y/o se transforman compuestos de la fórmula general I, en que R₁ significa un grupo con un átomo de nitrógeno básico, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en calidad de disolvente se utilizan benceno, tolueno, xileno, cloruro de etileno, dietiléter, dioxano o disolventes apróticos dipolares tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, triamida de ácido hexametilfosfórico o también acetona.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque el ácido carboxílico que constituye el fundamento de la sal de la fórmula general II es hecho reaccionar en presencia de óxido de plata con un yoduro de la fórmula general III en xileno.

4^a.- Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácidos carboxílicos de 3-(4-bifenilil)-carbinoles.

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

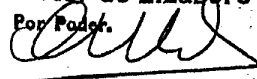
Esta Memoria consta de veintires hojas escri-
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

24 ENE. 1975

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



20.1.75/RTA.-