

W 54 038!

P.- 58.538

Case 5/548
Int. Cl. (Verf. 3)
CO 7c

22 ENE. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

A nombre de DR. KARL THOMAS GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

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

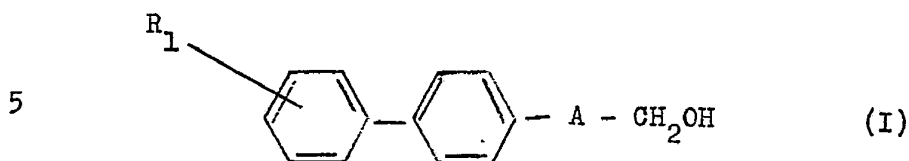
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
(4-BIFENILIL)-ALCOHOLES".

(Clase Internacional CO7c)

12-12-74

- 1 -

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



10 y a procedimientos para su preparación. Los compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente poseen un efecto anti-flogístico.

En la anterior fórmula I

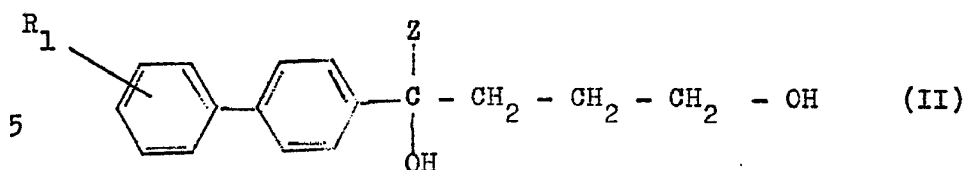
15 A significa un radical bifuncional $\text{---} \overset{\text{Z}}{\underset{|}{\text{C}}} = \text{CH-CH}_2\text{---}$,
pudiendo ser Z un átomo de hidrógeno o el grupo metilo,
y R_1 significa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno.

20 Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Mediante separación de agua desde compuestos de la fórmula general II

25

12-12-74



en que Z y R₁ son como se han definido inicialmente.

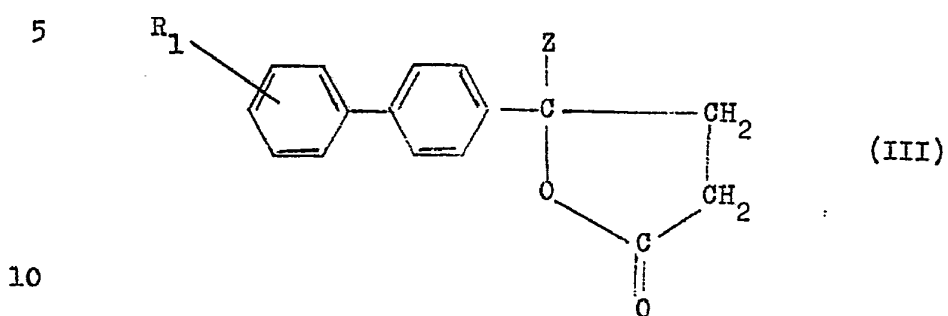
10 En calidad de agentes separadores de agua entran en consideración especialmente sales de hidrácido halogenado de bases orgánicas terciarias. En calidad de bases orgánicas terciarias sirven por ejemplo piridina, alcoholpiridinas, N,N-dialcoholanilinas o N-alcoholpiperidinas. En calidad de hidrácidos halogenados pueden citarse especialmente cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno. Se ha acreditado especialmente como agente separador de agua el clorhidrato de piridina. La reacción puede llevarse a cabo sin disolvente. En algunos casos es ventajosa la presencia de un

15

20 disolvente. El compuesto de la fórmula general III es calentado con el agente separador de agua a temperaturas entre 100 y 200°C. En calidad de disolvente entran en consideración, por ejemplo, tolueno, xileno o diclorobenceno.

25 Los compuestos de partida de la fórmula

general II, en la que Z es el grupo metilo, pueden obtenerse por ejemplo mediante reducción de una lactosa en la fórmula general III



mediante hidruros complejos, por ejemplo mediante borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio. La reducción se efectúa en un disolvente tal como tetrahidrofurano o éter a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente.

15 Estas lactosas se preparan a su vez por condensación de un éster de ácido succínico con una 4-bifenilil-metilcetona adecuadamente sustituida en presencia de un alcoholato de metal alcalino y subsiguiente saponificación y descarboxilación del semiéster resultante (véase W. S. Johnson, G. H. Danb, Org. Reactions 6, 1/1951/).

20 Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; de

modo especial, poseen un buen efecto antiflogístico.

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

5 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol = A

y

4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol = B

Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexudativo 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:

La provocación del edema se efectuó de acuerdo con 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 espesor de la pata se llevó a cabo ayudándose de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

25 Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de

provocarse el edema, mediante sonda de garganta.
5 horas después de haberse provocado el edema se com-
pararon los valores de umbral promediados de los ani-
males tratados con sustancia de ensayo con los de los
5 animales testigo tratados de modo simulado. Por ex-
trapolación gráfica, a partir de los valores de inhi-
bición porcentuales logrados con las diferentes dosis
se determinó la dosis que condujo a una debilitación
de 35% de la hinchazón (DE_{35}).

10

b) Edema con carragenina de la pata poste-
rior 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 in-
yección por vía subplantar de 0,05 ml de una solución
15 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.

20

Para la evaluación del efecto inhibitor del
edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 ho-
ras después de haberse provocado el edema. Los restan-
tes detalles correspondían a los especificados para el
edema con caolín.

c) Toxicidad aguda

25

La DL_{50} se determinó después de administra-

ción 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.

5 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.

10 d) El índice terapéutico, como medida de la amplitud terapéutica, se calculó 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).

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

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

25

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
				mg/kg	Límites de confianza con 99% de probabilidad	
Feniltazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A	44	19	31,5	1770	1341 - 2326	56,2
B	42	50	46	> 2000	1)	> 43,5

1) Después de 2000 mg/kg por vía oral murieron 0 de 10 animales.

5

10

15

20

25

12-12-74

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad mg/kg
Fenilbu- tazona	58	69	63,5	864
A	44	19	31,5	1770
B	42	50	46	2000

1) Después de 2000 mg/kg por vía oral murieron 0 de 10 animales.

12-12-74

medio	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
mg/kg	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexudativo DL ₅₀ / DE ₃₅
5	864.	793 - 942	13,6
5	1770 2000	1341 - 2326 1)	56,2 > 43,5

0

Los siguientes Ejemplos deben explicar con más detalle el invento:

Ejemplo 1

5

4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol.

Se calientan con agitación a 160-165°C durante 30 minutos 8 g (0,0307 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1,4-butandiol con 32 g de clorhidrato de piridina, luego se incorpora en agua la mezcla de reacción y se recoge en éter el aceite precipitado. A partir de la solución en éter, que es lavada con agua, secada y filtrada sobre carbón activo, se separa por destilación el disolvente. Se obtienen 4 g de un residuo oleoso incoloro, que se disuelve en 150 ml de éter de petróleo a la temperatura de ebullición. Al enfriar precipita el 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol incoloro de p. de f. 79-60°C. Rendimiento: 1,8 g (24,4% de la teoría).

10

15

Ejemplo 2

20

4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol

Se calienta a 150°C una mezcla de 12,1 g (0,05 moles) de 4-(4-bifenilil)-1,4-butandiol y 48 g de clorhidrato de piridina durante 15 minutos, con agitación. El tratamiento se efectúa del modo descrito en el

25

Ejemplo 1. Se obtienen 10 g de producto bruto, que es disuelto en éter de petróleo en caliente. Al enfriar se separa un precipitado cristalino incoloro, que es filtrado con succión y recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 3,6 g (32,2% de la teoría) de 4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol de punto de fusión 142-143°C.

Ejemplo 3

4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-buten-1-ol

25,0 g (0,09 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol son calentados a 150°C durante 30 minutos, con agitación, con 80 g de clorhidrato de piridina. El tratamiento se efectúa del modo que se describe en el Ejemplo 1. El producto bruto (15 g) es disuelto en cloruro de etileno y separado sobre una columna cargada con gel de sílice. En calidad de agente de elución sirve cloruro de etileno. La primera fracción es desechada. La segunda fracción consiste en 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-buten-1-ol, que funde a transparencia a 70°C. Rendimiento: 4 g.

Ejemplo 4

4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol.

Se calientan a reflujo 6,5 g (0,025 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1,4-butandiol en 80 ml de xileno

con 2,9 g (0,025 moles) de clorhidrato de piridina durante 10 minutos en el separador de agua. Después del enfriamiento se añaden 100 ml de éter, se extrae tres veces por agitación con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El residuo se recristaliza en éter de petróleo y se obtienen 2,5 g (41% de la teoría) del butenol arriba citado de punto de fusión 79-80°C.

10 De modo análogo, utilizando clorhidrato de N-metilpiperidina en las condiciones de reacción del Ejemplo 3, se prepararon además los siguientes compuestos:

4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-penten-1-ol, p. de f. 103°C;
15 4-(4'-bifenilil)-3-penten-1-ol, p. de f. 56-57°C (en éter de petróleo)

Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg. Naturalmente, una forma de preparado farmacéutico puede contener también 2 o más de dichas sustancias activas de la fórmula general I.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada

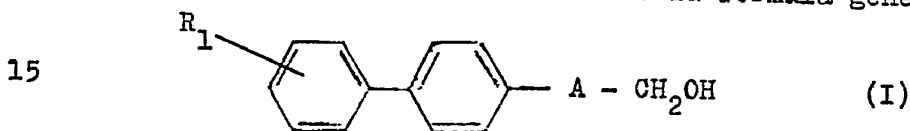
en República Federal Alemana, el 17 de Agosto de 1972, bajo el Nº P 22 40 440.6, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

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 (4-bifenilil)-alcoholes de la fórmula general I

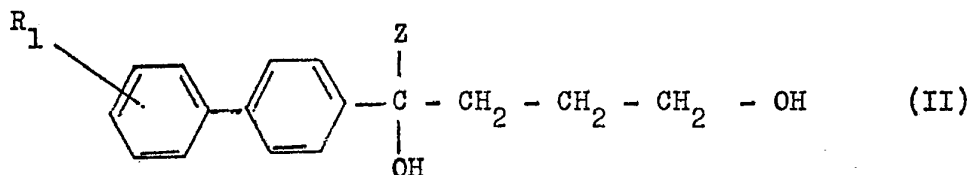


en la que A representa un radical bifuncional



pudiendo ser Z un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, y R₁ representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, caracterizado porque se trata un compuesto de la fórmula general II

25



5

en la que Z y R₁ son como se han definido arriba, con un agente separador de agua.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en calidad de agente separador de agua se utilizan sales de hidrácidos halogenados de bases orgánicas terciarias.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2^a, caracterizado por la utilización de clorhidrato de piridina en calidad de agente separador de agua.

4^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a, 2^a y 3^a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 100 y 200°C.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 4^a, caracterizado porque se utiliza un disolvente inerte.

6^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS (4-BIFENIL)-ALCOHOLES".

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

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

Madrid,

22 ENE. 1975

P.A. Oscar de Elzaburu
Por Poder.