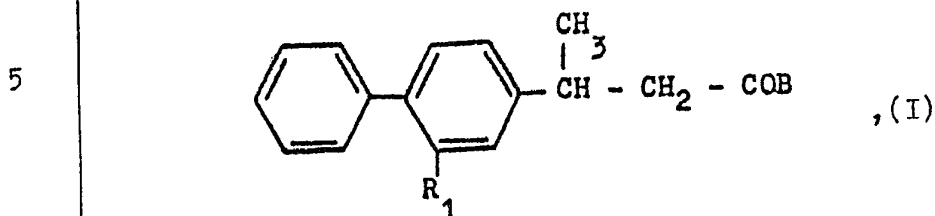


El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y amidas de la fórmula general I



10 así como de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo hidroxilo.

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

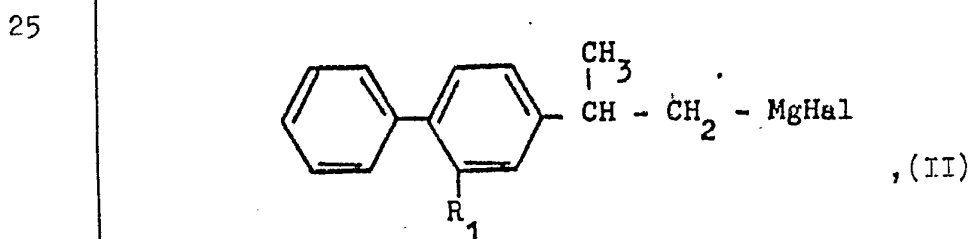
15 En la fórmula general I anterior:

R_1 significa un átomo de cloro o flúor; y

B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o el grupo amino.

20 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 que B significa el grupo hidroxilo, se hace reaccionar con dióxido de carbono un compuesto de Grignard de la fórmula general II,



30

en la que el radical R_1 es como arriba se ha definido y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo.

5 Como 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 res-
tos de magnesio es vertida en este caso ventajosamente sobre dióxido de carbono sólido, desmenuzado. Después de la
10 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 I (B = grupo hidroxí).

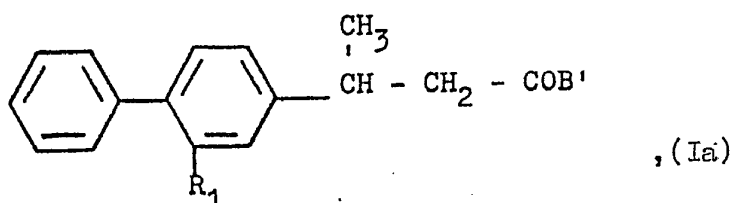
15 Los compuestos de la fórmula general I, si no habían sido preparados a partir de productos intermedios ópticamente activos, resultan en forma de racematos, que pueden ser desdoblados con facilidad mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus
20 dos componentes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

Un ácido de la fórmula general I (aquí significa B el grupo hidroxí) puede ser transformado en caso deseado a continuación, de manera en sí conocida, en sus ésteres.

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

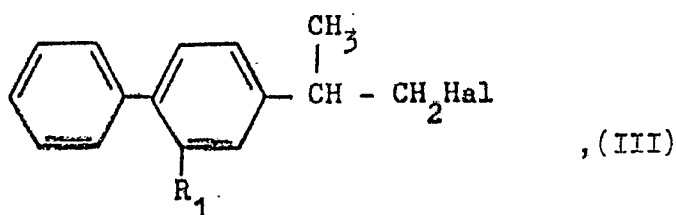
30 Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general

I, en la que B significa el grupo amino, se hace reaccionar con amoníaco un éster de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi. 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 elevada. No obstante, pueden obtenerse también las amidas de ácido de la fórmula general I haciendo reaccionar con amoníaco un compuesto de la fórmula general



15 en la que B' representa un átomo de halógeno, es decir un halogenuro de ácido.

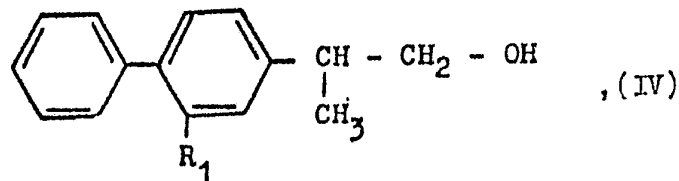
Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen partiendo de un halogenuro de 2-(4-bifenilil)-1-propilo de la fórmula general



en la que Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de yodo o de bromo, por transformación en un compuesto de Grignard y subsiguiente reacción con paraformaldehído.

30

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 pueden ser preparados, por ejemplo, del siguiente modo: por reacción de un bifenilo adecuadamente sustituido con cloruro de éster monoetílico de ácido oxálico y con cloruro de aluminio anhidro se obtiene el correspondiente éster de ácido 2-(4-bifenilil)-glioixílico, que con un mol de bromuro de metilmagnesio proporciona un ácido 2-(4-bifenilil)-2-hidroxipropiónico. De acuerdo con métodos de reducción en 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 luego a un 2-(4-bifenilil)-propanol de la fórmula general,



que por calentamiento con un trihalogenuro de fósforo, por ejemplo con tribromuro de fósforo, puede ser transformado en el correspondiente compuesto de la fórmula general III.

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

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

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

= A

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico = B
y
3-(2-flúor-4-bifenilil)-butiramida = C

5 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 ulcerogénesis y su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

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

La provocación del edema se efectuó de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) por 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 ca
15 bo 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 la provocación
20 del edema, por sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los animales tratados con sustancia de ensayo con los valores de los animales testigo tratados de manera figurada. Por extrapolación gráfica, a partir de
25 los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis se determinó la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE_{35}).

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

30 Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con

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 mi-
5 nutos antes de la provocación del edema.

Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se
hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de
haber provocado el edema. Los restantes detalles correspon-
dían a los explicados para el edema con caolín.

10 c) Efecto ulcerógeno.

El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó
con ratas FW 49 de ambos sexos (1:1) con un peso entre 130
y 150 g. Los animales recibieron las sustancias a ensayar
en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días sucesivos, una
15 vez por día, en forma de trituración en tilosa administra-
da por sonda de garganta. Cuatro horas después de la últi-
ma administración los animales fueron muertos. La mucosa
estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.
A partir del porcentaje de los animales que después de las
20 diferentes dosis tenían por lo menos una úlcera se calculó,
de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp.
Therap. 96, 99 (1949)), la DE_{50} .

d) Toxicidad aguda.

La DL_{50} fue determinada después de administración por
25 vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (a partes iguales)
con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron adminis-
tradas en forma de trituración en tilosa.

El cálculo de la DL_{50} se efectuó siempre que fue posi-
ble, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON, a partir del
30 porcentaje de los animales que murieron en el espacio de

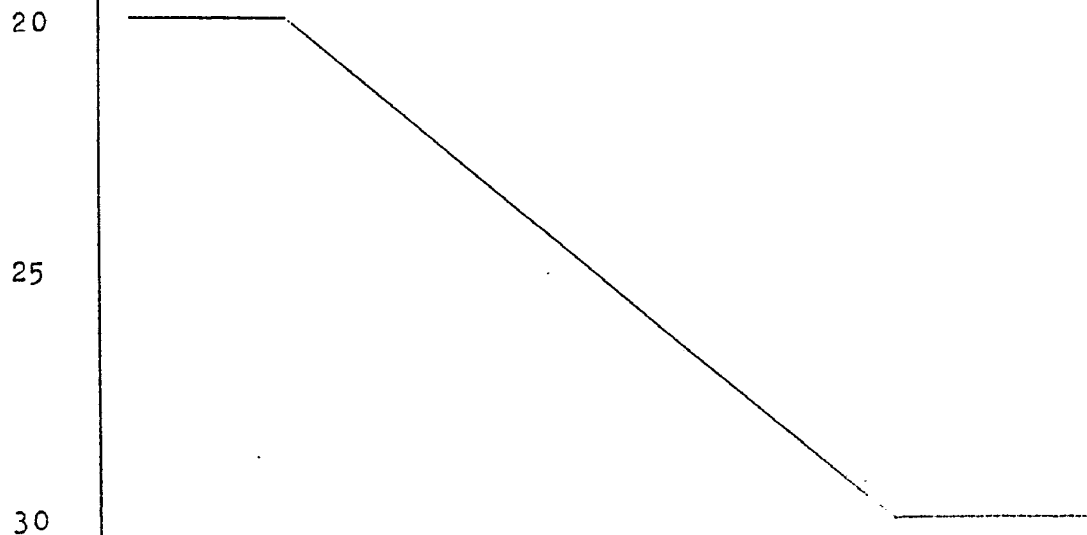
14 días después de las diferentes dosis.

5 e) Los índices terapéuticos, como medida de la amplitud terapéutica, fueron calculados por formación del cociente entre la DE_{50} para la ulcerogénesis o 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 del ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina).

10 Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla:

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

15 La toxicidad y la ulcerogénesis de estas sustancias no son acrecentadas en la medida en que se hubiera podido esperar según el aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten esperar para los compuestos mencionados una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.



| Sustancia | Edema con caofin DE ₃₅ per-oral mg/kg | Edema con carragenina DE ₃₅ per-oral mg/kg | Valor medio DE ₃₅ mg/kg | Toxicidad aguda en la rata | | Índice terapéutico |
|--------------------|--|---|------------------------------------|----------------------------|--|--------------------|
| | | | | mg/kg | Límites de confianza con 95% de probabilidad | |
| Penilbuta- zona | 58 | 69 | 63,5 | 864 | 793 -- 942 | 13,6 |
| A | 11 | 9,3 | 10,1 | 970 | 740-1270 | 96 |
| B | 10,5 | 9,4 | 9,95 | 980 | 649-1480 | 98,5 |
| C | 26,0 | 26,0 | 26,0 | | | |

Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL₅₀ / DE₃₅

| Sustancia | Edema con caolín DE ₃₅ per- oral mg/kg | Edema con carragenina DE ₃₅ per- oral mg/kg | Valor medio DE ₃₅ mg/kg | Toxic mg/l |
|--------------------|---|--|---------------------------------------|---------------|
| Fenilbuta- zona | 58 | 69 | 63,5 | 86 |
| A | 11 | 9,3 | 10,1 | 97 |
| B | 10,5 | 9,4 | 9,95 | 98 |
| C | 26,0 | 26,0 | 26,0 | |

valor medio
E₃₅ mg/kg

Toxicidad aguda en la rata

Indice terapéutico

mg/kg

Límites de confianza con 95% de probabilidad

Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL₅₀ / DE₃₅

63,5

864

793 - 942

13,6

10,1

970

740-1270

96

9,95

980

649-1480

98,5

26,0

| Sustancia | Valor medio DE ₃₅ | Efecto ulcerógeno | | Índice terapéutico Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ (U)/DE ₃₅ |
|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|---|--|
| | | DE ₅₀ (U) mg/kg | Margen de confianza con 95% de probabi- lidad mg/kg | |
| Fenilbuta- zona | 63,5 | 106 | | 1,67 |
| A | 10,1 | 28,0 | 15,38 - 50,96 | 2,77 |
| B | 9,95 | 27,0 | 15,88 - 45,90 | 2,71 |
| C | 26 | 81,0 | 64,80 -101,25 | 3,12 |

| Sustancia | Valor medio DE ₃₅ | Efecto ulcerógeno | | Propo y efe |
|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|---|----------------|
| | | DE ₅₀ (U) mg/kg | Margen de confianza con 95% de probabi- lidad mg/kg | |
| Fenilbuta- zona | 63,5 | 106 | | |
| A | 10,1 | 28,0 | 15,38 - 50,96 | |
| B | 9,95 | 27,0 | 15,88 - 45,90 | |
| C | 26 | 81,0 | 64,80 - 101,25 | |

Índice terapéutico

fianza
obabi- Proporción entre efecto ulcerógeno
y efecto antiexsudativo
 $DE_{50} (U)/DE_{35}$

1,67

96 2,77

90 2,71

25 3,12

Los siguientes Ejemplos explican el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

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

2,1 g (0,086 moles) de magnesio son hechos reaccionar con una solución de 24,6 g (0,084 moles) de 1-bromo-2-(2-flúor-4-bifenilil)-propano [preparado a partir de 2-(2-flúor-4-bifenilil)-1-propanol con tribromuro de fósforo] en 400 ml de éter anhidro a 30-35°C para formar el reactivo de Grignard. La solución enfriada se separa por decantación de restos de magnesio y se vierte con agitación en pequeñas porciones sobre aproximadamente 50 g de dióxido de carbono sólido desmenuzado. Después de la evaporación del dióxido de carbono en exceso se descompone con ácido clorhídrico, la fase en éter se separa y la solución acuosa se extrae con éter hasta agotamiento. El residuo seco obtenido a partir de las soluciones en éter reunidas es recogido en acetato de etilo y precipitado con ciclohexilamina; se obtienen 13,7 g de la sal de ciclohexilamina (correspondientes a 46 % de la teoría) con el punto de fusión 173-174°C (en acetona).

10
15
20

El ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico libre funde a 96-97°C (en ciclohexano/éter de petróleo en la proporción en volumen 1:1).

25

Ejemplo 2

Acido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 1-bromo-2-(2-cloro-4-bifenilil)-propano.

30

Rendimiento: 38% de la teoría. Punto de fusión: 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 3

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

Se calientan a reflujo 15,0 g (0,0582 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico con 30,0 g de cloruro de tionilo (0,252 moles) durante 60 minutos en 150 ml de benceno absoluto. El cloruro de ácido bruto, que queda después de haber separado por destilación el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso, es disuelto en 200 ml de dioxano anhidro y es saturado con amoníaco gaseoso, con agitación y enfriamiento. Después de terminada la introducción de amoníaco se prosigue la agitación durante 30 minutos más, luego la carga de reacción se incorpora en 1.500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

15 Se obtienen 13,0 g (87% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-122°C (en etanol).

20

Ejemplo 4.

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

Una solución de 10,35 g (0,0375 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, obtenido como en el Ejemplo 3, en 40 ml de acetona, es añadida gota a gota a una temperatura de + 10°C con agitación, a 75 ml de solución acuosa al 30% de amoníaco. Una vez terminada la adición, se continúa agitando durante 15 minutos, a continuación se incorpora la mezcla de reacción en 300 ml de agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava ul-

30

teriormente bien con agua. Luego se disuelve el producto bruto en acetato de etilo/dietiléter (1:1), se seca y se se para el disolvente por destilación. El residuo remanente es recristalizado en etanol. Se obtienen 7,5 g (78% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

Ejemplo 5.

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

10 En una masa fundida de 4,4 g (0,017 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico se introduce una corriente de amoníaco. Se calienta durante 3 horas a 120-130°C, luego durante 4 horas a 180-190°C, y se deja enfriar.

15 Rendimiento: 3,4 g (78% de la teoría). Punto de fusión 120-121°C (en etanol).

Ejemplo 6

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

20 12,9 g (0,05 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico son disueltos en 75 ml de tetrahidrofurano absoluto y son mezclados gota a gota con agitación con 5,05 g (0,05 moles) de trietilamina absoluta. En la solución enfriada a -20 hasta -30°C se incorporan gota a gota 5,4 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Se
25 continúa agitando durante 15 minutos a esta temperatura, se introduce amoníaco gaseoso seco hasta una reacción claramente amoniacal, se continúa agitando durante 4 horas a la temperatura ambiente y se deja reposar durante 12 horas. El
30 residuo que queda después de haber separado por destilación el disolvente se recoge en éter, y la solución en éter se

extrae por agitación sucesivamente con ácido clorhídrico diluído, con agua, con amoníaco diluído y nuevamente con agua. A partir de la solución en éter se separa el disolvente por destilación y el residuo sólido remanente se recristaliza en etanol. Se obtiene la deseada amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C con un rendimiento de 6,8 g (53% de la teoría).

Ejemplo 7

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

Se calienta a 100°C durante 2 horas en un autoclave una mezcla de 6,5 g (0,023 moles) de éster etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, 100 ml de metanol y 100 ml de amoníaco acuoso al 30%, luego se concentra por evaporación hasta sequedad, se añaden 50 ml de agua y se extrae por agitación con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es concentrada por evaporación y el residuo remanente es recristalizado en etanol. De este modo se obtienen 4,72 g (80% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

Ejemplo 8

25 Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25 25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y 100 ml de etanol anhidro son mezclados con 1,96 g (0,02 moles) de ácido sulfúrico concentrado, y son puestos en ebullición a reflujo y con exclusión de la humedad. Después de ello se separa por destilación bajo presión reducida la cantidad principal del alcohol en exceso y se añade el residuo de destilación a una cantidad cinco

veces mayor de hielo/agua. Se separa la capa orgánica y se extrae con éter todavía tres veces más. Las capas orgánicas reunidas son desacidificadas con solución acuosa concentrada de carbonato de sodio, son lavadas con agua a neutralidad, secadas sobre sulfato de sodio y destiladas. P. de eb. 0,1 mm de Hg 154-170°C. Punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 22,7 g (79% de la teoría).

10 Ejemplo 9

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y 8,06 g (0,175 moles) de etanol, 0,5 g de ácido para-toluensulfónico y 100 ml de cloroformo son calentados a reflujo en el aparato separador de agua, hasta que ya no se separa nada de agua más.

Una vez terminada la reacción se deja enfriar, el ácido catalizador se lava con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se separa por destilación el agente de arrastre, pasando al mismo tiempo, los restos del agua de lavado, y se destila el residuo en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm de Hg 149-168°C. Punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 21,5 g (75% de la teoría).

25

Ejemplo 10

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y 13,82 g (0,2 moles) de etanol, 100 ml de cloruro de etileno y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado son ca-

30

5 lentados a reflujo durante 10 horas y con exclusión de la humedad. Después del enfriamiento se separa la capa orgánica inferior, se la lava con agua, con solución acuosa saturada y bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se se para por destilación el agente de extracción y se destila el residuo en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm de Hg 150-170°C punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimien to: 23,0 g (80% de la teoría).

10 Ejemplo 11

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

15 0,5 g (0,011 moles) de etanol en 3 ml de piridina son mezclados cuidadosamente, enfriando con hielo, con 2,00 g (0,0072 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico (preparado como en el Ejemplo 8). A continuación se calienta durante 10 minutos sobre baño María. Se vierte en hielo/agua y se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. El éster separado en forma oleosa es recogido en éter, es lavado con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, es secado so 20 bre sulfato de sodio y concentrado por evaporación. El residuo se destila en alto vacío, p. de eb. 0,1 mm de Hg 145-170°C y se recristaliza finalmente en éter de petróleo. Se obtienen 1,45 g (71% de la teoría) de cristales incoloros de punto de fusión 44-45°C.

25 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 farmacéuti 30 cos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, prefe

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

5

REIVINDICACIONES

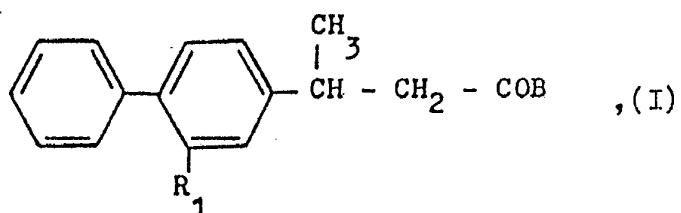
10

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

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y amidas de la fórmula general I,

20

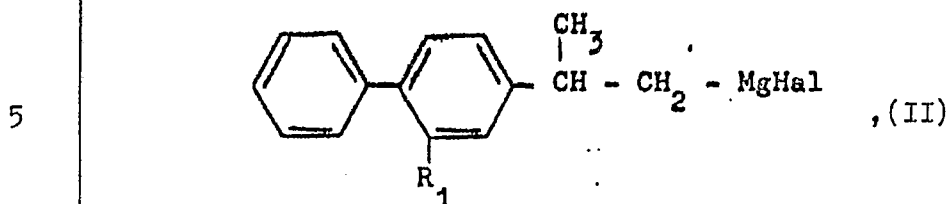


25

en la que el radical R_1 representa un átomo de cloro o de flúor y B representa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o el grupo amino y, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, de sus sales con bases orgánicas e inorgánicas, caracterizado porque 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 en un di-

30

solvente un compuesto de Grignard de la fórmula general II,



10 en la que R_1 es como arriba se ha definido y Hal significa un átomo de halógeno; y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes ópticamente activos individuales y, en caso deseado, compuestos de la fórmula general I así obtenidos, en la que B

15 es el grupo hidroxilo, se transforman, de acuerdo con métodos en sí usuales, en sus ésteres o en sus sales mediante 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 amino, se hace reaccionar un com

20 puesto de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, con amoníaco a temperaturas elevadas.

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 3-(4-RIFENILIL)-BUTIRICOS, SUS ESTERES Y AMIDAS".

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

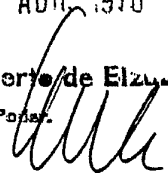
30

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

Madrid, 3 ABR. 1916

P.A.

Alberto de Elzuru
Por Poder.



5

10

15

20

25

30