

405945

27 MAR 1973

P.- 51.766

Case 5/505

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT

BESCHRANKTER HAFTUNG

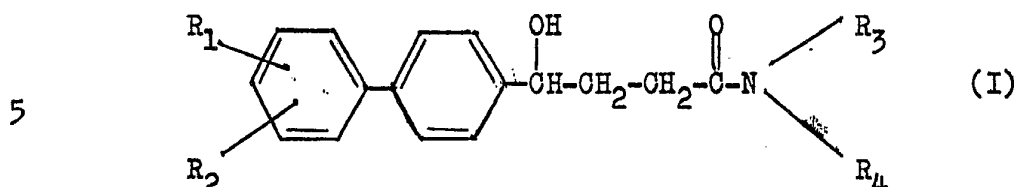
entidad alemana

con domicilio en Hirschach an der Riss, República
Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS
AMIDAS DE ACIDO 4-(4-BENZILIDIL)-4-HIDROXI-
-BUTIRICO" (Clase Internacional G07c G07d)
Prioridad reivindicada: República Federal Alemana,
20 de Agosto de 1971, Nº P 2141 926.1



El invento concierne a nuevas amidas de ácido
4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la fórmula general I



a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgáni-
cos o inorgánicos, caso de que un compuesto de la fórmula
general I contenga un radical básico, y a procedimientos
10 para su preparación.

En la fórmula general I anterior

R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo
ciano, nitro o amino;
 R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;
15 R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan
átomos de hidrógeno, radicales alcohilo con 1 a 5 átomos
de carbono eventualmente sustituidos por un grupo hidroxi-
lo o alcoxi inferior, radicales fenilo, que pueden estar
sustituidos por un átomo de halógeno, un grupo trifluorome-
20 tilo, hidroxilo, alcohilo inferior o alcoxi inferior; o
 R_3 y R_4 , juntamente con el átomo de nitrógeno, significan
un radical pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino
eventualmente sustituido por un radical alcohilo inferior.

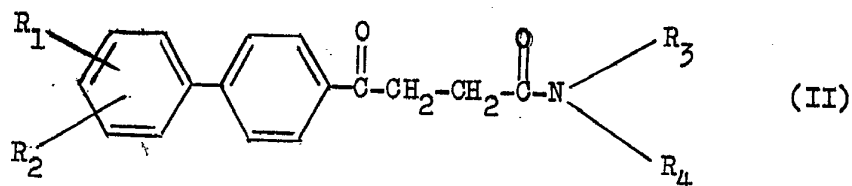
Los compuestos de la fórmula general I anterior
25 poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente



un efecto antiflogístico, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reducción de una amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico de la fórmula general II

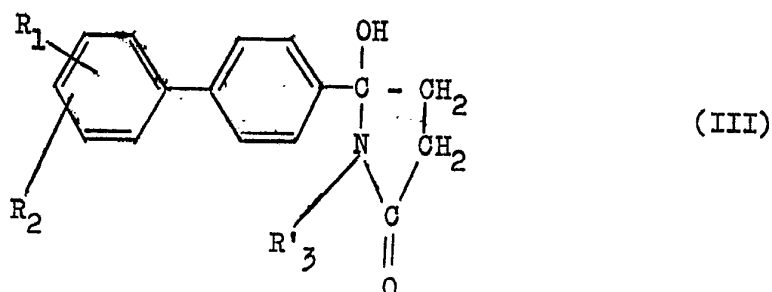
5



10

o de sus tautómeros de la fórmula general III

15



20 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido inicialmente y R'_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi inferior.

25 La reducción se efectúa preferiblemente con borohidruros complejos, por ejemplo con borohidruro de sodio,

en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano o agua y convenientemente a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a temperaturas entre 10 y 30°C.

5 La reacción puede llevarse a cabo también reduciendo una mezcla de los compuestos de las fórmulas generales II y III, en las cuales R_4 representa un átomo de hidrógeno y R_3 posee los mismos significados que R'_3 .

10 Un compuesto de la fórmula general II puede sin embargo ser reducido también con hidrógeno activado catalíticamente en un disolvente tal como metanol o acetato de etilo a temperaturas entre 0° y 100°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de hasta 100 atmósferas, preferiblemente a 50 atmósferas.

15 En calidad de catalizadores de hidrogenación son apropiados para ello, por ejemplo, níquel Raney, cobalto Raney o paladio/carbón animal. De acuerdo con esta variante del procedimiento no se puede preparar, no obstante, ningún compuesto de la fórmula general I en la que R_1 represente el grupo ciano; además, en un compuesto de la fórmula general 20 II un grupo nitro eventualmente presente, es reducido conjuntamente de modo simultáneo para formar el grupo amino.

25 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos, caso de que contengan un radical básico, pueden ser transformados en caso deseado, de acuerdo con métodos usuales,



en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compati-
bles con un ácido orgánico o inorgánico. En calidad de áci-
dos entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídri-
co, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
5 ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido adí-
pico, ácido fumérico o ácido maleico.

Los compuestos de las fórmulas generales II y III
utilizados como sustancias de partida pueden ser prepara-
dos de acuerdo con una serie de procedimientos que se basan
10 en reacciones conocidas en la bibliografía. Así, por ejem-
plo, un compuesto de las fórmulas generales II y/o III se
obtiene por ejemplo por reacción de una correspondiente
5-(4-bifenilil)-2(3H)-furanona, que se obtiene por separa-
ción de agua desde un correspondiente ácido 4-(4-bifenilil)-
15 -4-oxo-butírico con anhídrido de ácido acético a 70°C, con
una correspondiente amina.

Un ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico se obtie-
ne mediante acilación según Friedel-Crafts de un correspon-
diente bifenilo con anhídrido de ácido succínico; el ácido
20 obtenido puede ser transformado, en caso deseado, también
por medio de borohidruro de sodio, en el correspondiente
hidroxi-ácido.

Los bifenilos necesarios para la preparación de
los ácidos se obtienen por ejemplo a partir de las corres-
25 pondientes sales de fenildiazonio por reacción con benceno



o a partir de las correspondientes anilinas por reacción con benceno en presencia de un éster de ácido nitroso.

Tal como ya se ha indicado inicialmente, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, tienen un buen efecto
5 antiflogístico.

Así, por ejemplo, las siguientes sustancias:

Etilamida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-

-butírico = A

10 Amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico = B

Amida de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-

-butírico = C

fueron investigadas en cuanto a su actividad antiflogística y su compatibilidad.

15 Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema del caolín y al edema de la carragenina de la pata posterior de la rata, así como en cuanto a su ulcerogénesis y su toxicidad aguda después de administración
20 por vía oral a la rata.

La provocación del edema del caolín se efectuó de acuerdo con los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) por medio de la inyección subplantar de 0,05 ml. de una suspensión al 10 % de caolín en solución al 0,85 % de cloruro de sodio. La medición del espe-
25



sor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int.Arch.Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

5 Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g. recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema, por sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de umbral promediados de los animales tratados con las sustancias de ensayo con los de los animales testigo tratados
10 de modo simulado. Por 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).

15 Para la provocación del edema de la carragenina sirvió, de modo correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc.Soc.exp.Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección subplantar de 0,05 ml. de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85 % de cloruro de sodio. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de
20 la provocación del edema. Para la evaluación del efecto inhibitor del edema, se aprovechó el valor de medición obtenido 3 horas después de la provocación del edema. Los restantes detalles correspondían a los explicados para el edema del caolín.

25 El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se

27 MAR



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 subsiguientes, una vez por día, administradas en forma de trituración en tilosa por sonda de garganta.

4 horas después de la última administración, los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal se investigó en cuanto a úlceras.

A partir del porcentaje de los animales que después de las diferentes dosis tenían al menos una úlcera se calculó, de acuerdo con LITCHFIELD & WILCOXON (J.Pharmacol. exp.Therap. 96, 99 (1949)) la DE_{50} .

La toxicidad aguda (DL_{50}) fue determinada después de administración 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 & WILCOXON, a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

Los índices terapéuticos como medida de la amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente de la DE_{50} para la ulcerogénesis o la DL_{50} por vía oral en la rata, y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo



en cuanto a un efecto antiexsudativo (ensayo del edema del caolín y del edema de la carragenina).

Los compuestos citados superan a la conocida fenilbutazona en cuanto a su efecto antiflogístico deseado (véase Tabla 1). En su toxicidad y en el efecto dañino para la mucosa estomacal permanecen por el contrario debajo de la fenilbutazona.

Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello (véase Tabla 2) permiten esperar para los compuestos citados en su empleo terapéutico una amplitud terapéutica esencialmente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona, que es solo limitadamente compatible con el estómago.



TABLA I

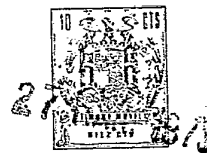
Sustancia	Edema del caolín DE ₅₅ peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE ₅₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata DL ₅₀ peroral		Ulcerogénesis de la rata DE ₅₀ peroral	
			mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
A	49	55	> 3000 ¹⁾		187	163 - 215
B	32	43	1400	1177 - 1666	135 ²⁾	
C	42	35	1530	1224 - 1867	> 400 ³⁾	

1) 3.000 mg/kg: 1/10 muertos; 2) determinado gráficamente; 3) 400 mg/kg: 6/20 úlceras

TABLA 1

Sustancia	Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad re DL ₅₀	
			mg/kg	
Fenilbutazona	58	69	864	
A	49	55	≥ 3000 ¹⁾	
B	32	43	1400	
C	42	35	1530	

1) 3.000 mg/kg: 1/10 muertos; 2) determinado gráficamente; 3) 400 r



Dosis de la vagenina ; peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata DL ₅₀ peroral		Ulcerogénesis de la rata DE ₅₀ peroral	
	mg/kg	Límites de con- fianza con 95% de probabilidad	mg/kg	Límites de con- fianza con 95% de probabilidad
69	864	793 - 942	106	82 - 138
55	> 3000 ¹⁾		187	163 - 215
43	1400	1177 - 1666	135 ²⁾	
35	1530	1224 - 1867	> 400 ³⁾	

ado gráficamente; 3) 400 mg/kg: 6/20 úlceras



TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₅₀ mg/kg *)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapéutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre efecto ulceroígeno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	52	3000	187	> 57,7	3,6
B	37,5	1400	135	37,3	3,6
C	38,5	1530	> 400	39,7	10,4

*) Media aritmética de DE₃₅ para el edema del caolín y DE₃₅ para el edema de la carragenina.

TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₅₀ mg/kg ^{*)}	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerogénico DE ₅₀ mg/kg
Fenilbutazona	63,5	864	106
A	52	3000	187
B	37,5	1400	135
C	38,5	1530	> 400

*) Media aritmética de DE₃₅ para el edema del caolín y DE₃₅ para el



Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapéutico	
		Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
864	106	13,6	1,7
3000	187	> 57,7	3,6
1400	135	37,3	3,6
1530	> 400	39,7	10,4

índice terapéutico del caolín y DE₃₅ para el edema de la carragenina.



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

5 n-butil amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

Una solución de 11,1 g (0,034 moles) de n-butil-
amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (pun-
to de fusión 114°C) en 200 ml de etanol se mezcla a la tem-
peratura ambiente, en porciones, con 1,5 g (0,04 moles) de
10 borohidruro de sodio. La mezcla es agitada a la temperatura
ambiente durante 8 horas; se deja reposar durante la noche
y se neutraliza, bajo enfriamiento con hielo, con ácido
clorhídrico diluido. Se concentra en vacío y se recoge el
residuo en cloruro de metileno y agua. La fase antes cita-
15 da es separada y concentrada, y el residuo es recristali-
zado en ciclohexano/acetato de etilo; se obtiene n-butilami-
da de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de
punto de fusión 95 - 96°C (rendimiento 95 % de la teoría).

Ejemplo 2

20 (2-hidroxietil)-amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-
-hidroxi-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de
(2-hidroxietil)-amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-
-oxo-butírico (punto de fusión 109-110°C) y borohidruro de
25 sodio en etanol.



Rendimiento: 51,5 % de la teoría, punto de fusión: 100 - 101°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 3

Propilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

5 Se mezclan con agitación 5 g (0,0168 moles) de propilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión: 156-158°C) en 50 ml de metanol, en porciones, con 1,2 g (0,0336 moles) de borohidruro de sodio y se prosigue la agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente. Luego se separa el disolvente por destilación en vacío, se mezcla con agua el residuo remanente y se filtra con succión. El residuo de filtración con succión se disuelve en cloruro de metileno, se filtra sobre carbón animal y se mezcla la solución con éter de petróleo hasta enturbiamiento.

10
15 La propilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico que se separa por cristalización de este modo funde a 113 - 114°C. Rendimiento: 2 g (40 % de la teoría).

Ejemplo 4

Amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

20 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 198 - 199°C).

Rendimiento: 83 % de la teoría, punto de fusión 136 - 137°C.



Ejemplo 5

Isopropilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

5 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de isopropilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 132°C).

Rendimiento: 93 % de la teoría, punto de fusión 146 - 147°C.

Ejemplo 6

10 Propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión: 115 - 116°C).

15 Rendimiento: 70 % de la teoría. Punto de fusión 94°C.

Ejemplo 7

Dimetilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

20 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de dimetilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 87-88°C).

Rendimiento: 73 % de la teoría, punto de fusión 114 - 115°C.



Ejemplo 8

Etilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

5 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de etilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión: 161-162°C).

Rendimiento: 75 % de la teoría, punto de fusión 128 - 129°C.

Ejemplo 9

Dimetilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

10 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de dimetilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión: 125 - 126°C).

Rendimiento: 62 % de la teoría, punto de fusión 73 - 74°C

15 Ejemplo 10

Isopropilamida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

20 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de isopropilamida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión: 121-123°C).

Rendimiento: 84 % de la teoría, punto de fusión 137 - 139°C.

Ejemplo 11

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

25 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de



27

amida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico
(punto de fusión: 166-168°C).

Rendimiento: 77 % de la teoría, punto de fusión:
89 - 91°C.

5 Ejemplo 12

Amida de ácido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
amida de ácido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co (punto de fusión: 185 - 186°C).

Rendimiento: 62 % de la teoría, punto de fusión
149 - 150°C.

Ejemplo 13

15 Dietilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
dietilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co (punto de fusión: 53°C).

Rendimiento: 55 % de la teoría, punto de fusión
20 67-69°C.

Ejemplo 14

Amida de ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
amida de ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico
25 (punto de fusión: 175°C).

27 MAR 1973
RECEIVED
MAR 27 1973
BIBLIOTECA

Rendimiento: 61 % de la teoría, punto de fusión
85 - 87°C.

Ejemplo 15

5 (4-hidroxifenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
(4-hidroxifenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butí-
rico (punto de fusión: 191-192°C).

10 Rendimiento: 58 % de la teoría, punto de fusión:
184-185°C.

Ejemplo 16

(4-hidroxifenil)-amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-4-hidroxi-butírico

15 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
(4-hidroxifenil)-amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-4-oxo-butírico (punto de fusión 178-180°C).

Rendimiento: 84 % de la teoría, punto de fusión:
157-158°C.

Ejemplo 17

20 (4-etoxifenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
(4-etoxifenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co (punto de fusión: 181-182°C).

25 Rendimiento: 72 % de la teoría, punto de fusión:



144-145°C.

Ejemplo 18

(3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-
-hidroxi-butírico

- 5 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de (3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 174-176°C).

Rendimiento: 68 % de la teoría, punto de fusión: 140-141°C.

- 10 Ejemplo 19

(4-etoxifenil)-amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-
-hidroxi-butírico

- 15 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de (4-etoxifenil)-amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 158 - 160°C).

Rendimiento: 98 % de la teoría, punto de fusión 141 - 142°C.

Ejemplo 20

- 20 (2-metilfenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de (2-metilfenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión: 170-171°C).

- 25 Rendimiento 81 % de la teoría, punto de fusión: 148°C.

Ejemplo 21

Piperidida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

5 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
piperidida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co (punto de fusión 83 - 85°C).

Rendimiento: 59 % de la teoría, punto de fusión:
55 - 57°C.

Ejemplo 22

10 Morfolida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
morfolida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico
(punto de fusión: 121-122°C).

15 Rendimiento: 88 % de la teoría, punto de fusión
108 - 109°C.

Ejemplo 23 .

Amida de ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

20 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
amida de ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico
(punto de fusión: 194°C).

Rendimiento: 90 % de la teoría, punto de fusión:
180-181°C.



Ejemplo 24

Amida de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de amida de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico
5 (punto de fusión 193-194°C).

Rendimiento: 66 % de la teoría, punto de fusión: 159-160°C.

Ejemplo 25

(3-clorofenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-
10 -butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de (3-clorofenil)-amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 191-192°C).

Rendimiento: 96 % de la teoría, punto de fusión: 15
126-127°C.

Ejemplo 26

N-metil-piperazida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-
-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de
20 N-metilpiperazida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión 103-104°C).

Rendimiento: 90 % de la teoría, punto de fusión: 92 - 94°C.

Ejemplo 27Amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

1,36 g (0,005 moles) de amida de ácido 4-(2'-
-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión: 150-
5 -151°C) en 100 ml de metanol son hidrogenados con utiliza-
ción de 0,5 g de paladio sobre carbón (al 10 %) en calidad
de catalizador a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de
presión en un autoclave hasta la absorción de la cantidad
calculada de hidrógeno. Seguidamente se filtra con succión
10 el catalizador y se separa el disolvente por destilación
en vacío. El residuo remanente es recristalizado en ciclo-
hexano/acetato de etilo. Se obtiene amida de ácido 4-(2'-
-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión
138°C con un rendimiento de 0,6 g (44,3 % de la teoría).

15 Ejemplo 28Amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Una solución de 5,4 g (0,02 moles) de amida de
ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fu-
sión: 150-151°C) en 200 ml de acetato de etilo es hidroge-
nada con adición de 2,0 g de níquel Raney a 70°C y 5 atmós-
20 feras de presión en autoclave hasta la absorción de la can-
tidad calculada de hidrógeno.

A continuación se filtra con succión el cataliza-
dor, se separa el disolvente por destilación en vacío y se
25 recristaliza el residuo remanente en ciclohexano/acetato de

27



etilo.

Se obtiene amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 137 - 138°C con un rendimiento de 2,5 g (46,4 % de la teoría).

5 Ejemplo 29

Metilamida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Se mezclan 6 g (0,02 moles) de 5-(2'-cloro-4-bifenilil)-5-hidroxi-1-metil-2-pirrolidinona (punto de fusión 208-209°C) en 50 ml de metanol, en porciones, con agitación, con 1,5 g (0,04 moles) de borohidruro de sodio. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 8 horas más a la temperatura ambiente, se separa el disolvente por destilación, se mezcla con agua el residuo remanente y se extrae con acetato de etilo el aceite separado. La solución en acetato de etilo es secada y liberada del disolvente. El residuo remanente se hace cristalino al triturar con ciclohexano/acetato de etilo. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen 4,5 g de metilamida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 108 - 110°C.

Ejemplo 30

Metilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

7 g (0,026 moles) de una mezcla de metilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico y 5-(4-bifenilil)-5-

27 MAR 1973



5 -hidroxi-1-metil-2-pirrolidinona en 50 ml de metanol se mezclan en porciones con 1,9 g (0,052 moles) de borohidruro de sodio, con agitación. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 6 horas más, luego se separa el disolvente por destilación y se mezcla con agua el residuo remanente. Después de algún tiempo cristaliza a fondo el producto bruto que luego es filtrado con succión y recristalizado en ciclohexano/acetato de etilo.

10 Se obtienen 4,5 g (64 % de la teoría) de metilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 104 - 106°C.

Ejemplo 31

Etilamida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

15 Preparada análogamente al Ejemplo 30 a partir de una mezcla de etilamida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico y 5-(2'-cloro-4-bifenilil)-5-hidroxi-1-etil-2-pirrolidinona.

20 Rendimiento: 30 % de la teoría, punto de fusión 97 - 99°C.

Ejemplo 32

Amida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

25 9 g (0,030 moles) de amida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son reducidos a la temperatura ambiente en 125 ml de etanol con 1,15 g (0,031 moles) de

borohidruro de sodio a la temperatura ambiente. El tratamiento se efectúa análogamente al Ejemplo 30 y de este modo, después de la recristalización en cloruro de etileno se obtiene amida de ácido 4-(2'-nitro-bifenilil)-4-hidroxi-
5 -butírico de punto de fusión 129,5 - 130°C (rendimiento: 88 % de la teoría).

Ejemplo 33

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

10 Una solución de 12,8 g (0,037 moles) de (2-hidroxi-etil)-amida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 200 ml de etanol se reduce a la temperatura ambiente con 1,45 g (0,038 moles) de borohidruro de sodio análogamente al Ejemplo 32. El producto de reducción se recristaliza en cloruro de etileno y se obtiene (2-hidroxi-etil)-
15 -amida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 114°C con un rendimiento de 47 % de la teoría.

Ejemplo 34

20 Dimetilamida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de 10,8 g (0,033 moles) de dimetilamida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico por reducción con borohidruro
25 de sodio en etanol.



Rendimiento: 68 % de la teoría, punto de fusión: 120°C. (en acetato de etilo).

Ejemplo 35

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

5 Preparada análogamente al Ejemplo 1 por reducción de amida de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico con borohidruro de sodio.

Rendimiento: 87 % de la teoría, punto de fusión: 115 - 116°C.

10 Ejemplo 36

Amida de ácido 4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

Preparada análogamente al Ejemplo 1 por reducción de amida de ácido 4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-oxo-butírico con borohidruro de sodio.

15 Rendimiento: 91 % de la teoría, punto de fusión 133 - 134°C.

Ejemplo 37

Amida de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

20 Una suspensión de 8,5 g (0,03 moles) de amida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (punto de fusión: 164-165°C) en 100 ml de etanol es hidrogenada con 5 g de níquel Raney a la temperatura del laboratorio y a una presión de hidrógeno de 100 atmósferas. Se elimina el catalizador, se concentra la solución y después de la recristalización en acetato de etilo se obtiene amida de ácido

25

27 MAR. 1971



4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 93-94°C.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 80 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1.000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

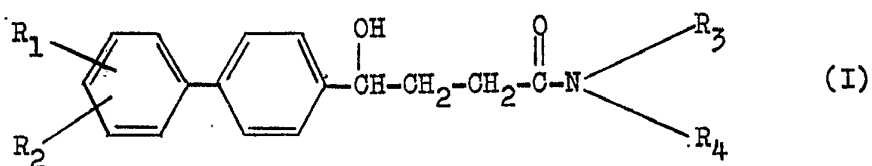
10

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:

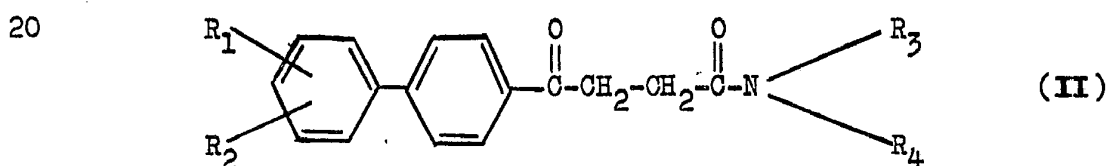
1a.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la fórmula general I

25

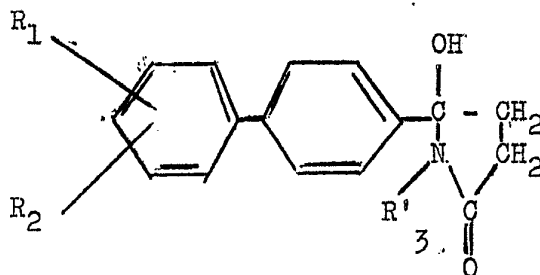




en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 el grupo ciano, nitro o amino, R_2 significa un átomo de hi
 drógeno o de halógeno, R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o
 diferentes, significan átomos de hidrógeno, radicales al
 cohilo con 1 a 5 átomos de carbono eventualmente sustitui
 dos por un grupo hidroxilo o alcoxi inferior, radicales fe
 nilo que pueden estar sustituidos por un átomo de halógeno,
 un grupo trifluorometilo, hidroxilo, alcoholo inferior o al
 coxi inferior, o R_3 y R_4 , juntamente con el átomo de nitró
 geno, significan un radical pirrolidino, piperidino, morfo
 lino o piperazino eventualmente sustituido por un radical
 alcoholo inferior, así como de sus sales fisiológicamente
 compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que
 un compuesto de la fórmula general I contenga un radical bá
 sico, caracterizado porque se reduce en un disolvente una
 amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico de la fórmu
 la general II



25 o de su tautómero de la fórmula general III



5

en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se han definido inicialmente y R'_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi inferior; y, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, que contenga un radical básico, se transforma éste en caso deseado en una sal fisiológicamente compatible con un ácido orgánico o inorgánico.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se reduce un compuesto de las fórmulas generales II ó III con un borohidruro complejo a temperaturas entre 0 y 50°C.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general II con hidrógeno activado catalíticamente a temperaturas entre 0 y 100°C y a una presión de hidrógeno de hasta 100 atmósferas; en este caso, en un compuesto de la fórmula general II se reduce conjuntamente de modo simultáneo un grupo nitro eventualmente presente para formar el grupo amino.

25

27  73

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, ca-
racterizado porque en calidad de catalizadores de hidrogena-
ción se utilizan níquel Raney, cobalto Raney o paladio/car-
bón animal.

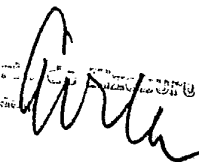
5 5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas
amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

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

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

Madrid, 27 MAR. 1973

P.A.


Alfonso de SOTOMAYOR
Paseo de la Castellana 129

17.3.73
MJJ