



20

10834

P.- 52.964

5/504 III

Verfahren 4

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANULADO
FACILITADO EN CONFORMIDAD
CON LA LEY DE PATENTES
Y SU REGLAMENTO DE 1924.

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años.

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

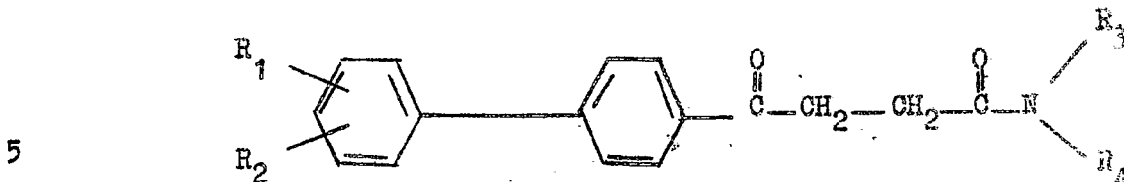
entidad Alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS DE
ACIDO 4-(4-BIFENILIL)-4-OXO-BUTIRICO".

(Clase Internacional CO7c: CO7d)

El invento concierne a nuevas amidas de ácido
 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butirico de la fórmula general I;



10 y a un procedimiento para su preparación. Los nuevos com-
 puestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas
 propiedades farmacológicas, especialmente un efecto anti-
 flogístico.

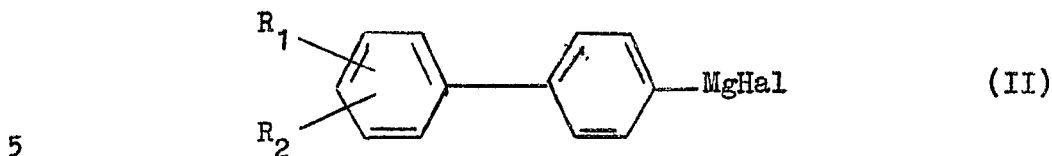
En la fórmula general I anterior
 el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno o de haló-
 geno;
 15 el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de haló-
 geno;
 el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno; el radical
 R_4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo
 con 1 a 5 átomos de carbono eventualmente sustituido por
 20 un grupo alcoxi inferior, o un radical fenilo, que puede
 estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo tri-
 fluorometilo, alcohilo inferior o alcoxi inferior.

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

25 Reacción de un compuesto de Grignard de la fór-

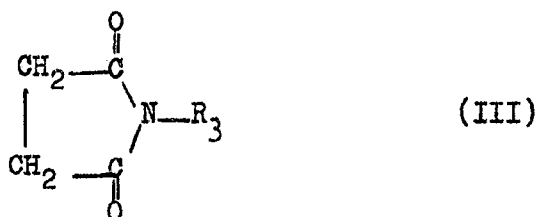


mula general II



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente,
y Hal representa un átomo de bromo o de yodo, con una suc-
cinimida de la fórmula general III

10



en la que R_3 posee los significados inicialmente citados.

15

La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno o mezclas de éstos, y a temperaturas entre -10 y 70 °C, preferiblemente a temperaturas entre 0 ° y la temperatura ambiente. En la reacción puede ser ventajoso que ésta se lleve a cabo bajo un gas protector, por ejemplo bajo nitrógeno.

20

Un compuesto de Grignard de la fórmula general II se obtiene a partir de un correspondiente bifenilo por reacción con virutas de magnesio.

25

Los bifenilos arriba utilizados pueden ser



preparados por ejemplo a partir de las correspondientes sales de fenildiazonio por reacción con benceno o un halógenobenceno o a partir de las correspondientes anilinas con benceno o un halógenobenceno en presencia de un éster de ácido nitroso.

5

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

10

Así, por ejemplo, las siguientes sustancias:

amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico = A

amida de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. = B

15

amida de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico = C

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

20

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

25

La provocación del edema de caolín se efectuó de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arznei-



mittel-Forsch. 4,607 (1954), por medio de la inyección
por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10 %
de ceolín en solución al 0,85 % de cloruro de sodio. La
medición del espesor de la pata se llevó a cabo con --
5 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 del edema, por sonda de garganta. 5 horas
10 despues de la provocación del edema se compararon los
valores de umbral promediados de los animales tratados
con la sustancia de ensayo con los de los animales tes-
tigo tratados de modo simulado. Mediante extrapolación
gráfica se determinó, a partir de los valores de inhibi-
15 ción porcentuales logrados con las diferentes dosis, la
dosis que condujo a una debilitación de 35 % de la hin-
chazón (DE₃₅).

Para la provocación del edema de la carrage-
nina sirvió, de acuerdo con los datos de WINTER y otros
20 (Proc.Soc.exp. Biol.Med. 111, 544 (1962)), la inyección
subplantar de 0,05 ml de una solución al 1 % de carra-
genina en solución al 0,85 % de cloruro de sodio. Las
sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos
antes de la provocación del edema.

25 Para la evaluación del efecto inhibitor del

20 ENE 1973

edema se aprovechó el valor de medición obtenido 3 horas después de la provocación del edema. Los restantes detalles correspondían a los indicados para el caso del edema del caolín.

5 El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó con ratas FW-49 de ambos sexos (1:1) con un peso entre 130 - 150 g.

Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días subsiguientes, una vez por día, en forma de trituración entilosa administrada por sonda de garganta.

10 4 horas después de la última administración los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.

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

20 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 entilosa.

25 El cálculo de la DL_{50} se efectuó, siempre que fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD & WILCOXON a partir

411095



para hacer mínima la formación de vetas.

En las aleaciones del invento el problema de la mala tenacidad en sentido transversal es resuelto mediante la utilización de un "evitador de vetas" es decir un elemento de un grupo de elementos de los que se ha encontrado que son eficaces para hacer que inclusiones tales como sulfuros adopten una forma globular en lugar de la perjudicial forma de vetas. El calcio es un buen evitador de vetas y cantidades hasta de 0,1% de este elemento contribuyen a obtener propiedades transversales mejoradas. Un contenido de calcio retenido entre 0,015% y 0,025% en el acero es bastante beneficioso, aunque es satisfactorio un contenido entre 0,005% y 0,05%, por ejemplo de 0,01%. Uno o más de los elementos magnesio, bario, estroncio, zirconio y tierras raras (particularmente cerio) pueden ser utilizados en vez del calcio juntamente con él como evitadores de vetas, no siendo mayor de 0,1% la cantidad total de estos aditivos. Debido a que los evitadores de vetas hacen mínimo el efecto perjudicial de las inclusiones, puede tolerarse un contenido de azufre hasta de 0,04% en los aceros, aunque para la aptitud para la soldadura se prefieren niveles menores, por ejemplo hasta de 0,015% e 0,02%.

El molibdeno es utilizado para reforzar la tenacidad y la solución sólida. Adiciones de sólo 0,1% del mismo acrecientan marcadamente las propiedades frente al

TABLA 4

Sustancia	Edema del caolin DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Ulcerogénesis en la rata	
			DL ₅₀ peroral mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad.	DE ₅₀ peroral mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad.
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
A	38	34	>2000 ¹⁾		>100 ²⁾	
B	31	24	1140 ³⁾	898 - 1448	71 ⁴⁾	62 - 80
C	46	40	>3000		>400	

1) 2.000 mg/kg: 0/10 muertos; 2) 100 mg/kg: 8/20 úlceras; 3) 3.000 mg/kg: 0/10 muertos;

4) 400 mg/kg: 9/20 úlceras.



CM



TABLA 2

Sustancia	Efecto antieksudativo DE ₃₅ mg/kg *)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapeutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexudativo. DE ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	36	> 2000	> 100	> 55,6	2,8
B	27,5	1140	71	41,5	2,6
C	43	> 3000	> 400	> 69,8	9,3

*) Promedio aritmético de DE₃₅ para el edema del caolín y de DE₃₅ para el edema de la carragenina.



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

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

5 A un reactivo de Grignard, preparado a partir de 1,88 g. (0,0775 moles) de polvo de magnesio y 16,8 g (0,072 moles) de 4-bromo-bifenilo en 200 ml. de tetrahidrofeno absoluto, se añaden gota a gota, con agitación y enfriamiento a 0 hasta 5 °C, 4,25 g. (0,03 moles) de N-propil-succinimida, disueltos en 100 ml. de tetrahidrofurano absoluto.

Una vez terminada la adición se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente, se incorpora la mezcla de reacción en 900 ml de agua helada y se agregan 50 ml de ácido acético glacial. La masa semisólida que precipita de este modo se filtra con succión y se la disuelve en una mezcla de acetato de etilo/éter (1:1). La solución en acetato de etilo/éter se separa por filtración sobre carbón activo y se separa el disolvente por destilación. - Para la purificación adicional se pone en ebullición el residuo remanente con 300 ml de ciclohexano y se separa por filtración en caliente del producto insoluble. A continuación el residuo de filtración es recrystalizado en 100 ml. de acetato de etilo.

25 Se obtiene la propilamida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butirico de punto de fusión 159 - 160 °C con



un rendimiento de 3,2 g (36,1 % de la teoría).

Ejemplo 2

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de 3'-cloro-
5 -4-bromo-bifenilo y succinimida.

Rendimiento: 35 % de la teoría. Punto de fusión: 163 -
165 °C. (en acetona cloruro de etileno = 10/3).

Los nuevos compuestos de la fórmula general I
pueden ser incorporados para la administración farmaceu-
10 tica, eventualmente en combinación con otras sustancias
activas, en las formas de preparados farmacéuticos ha-
bituales. La dosis individual es de 50 a 400 mg., prefe-
riblemente de 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a
1000 mg., preferiblemente de 150 a 600 mg.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada
en la República Federal Alemana, el 20 de Agosto de 1971,
bajo el N.º. P 21 41 925.0 se acoge a los beneficios del
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

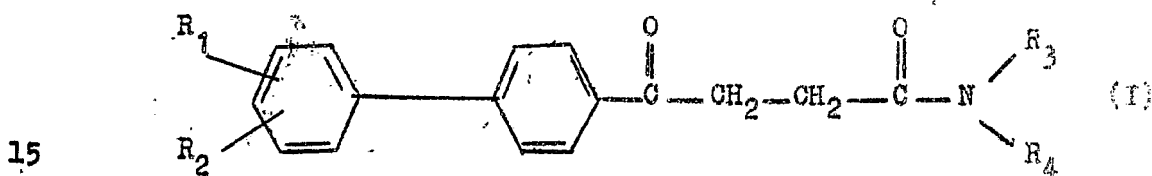
20



- 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 nuevas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico de la fórmula general I

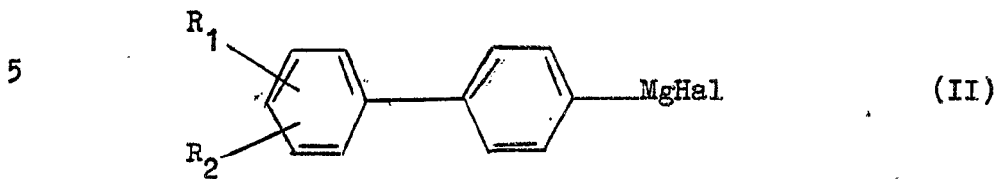


20 en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, R₂ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, R₃ significa un átomo de hidrógeno y R₄ significa un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono eventualmente sustituido por un grupo alcoxi inferior, o un radical fenilo que puede estar
25 sustituido por un átomo de halógeno, un grupo trifluo-

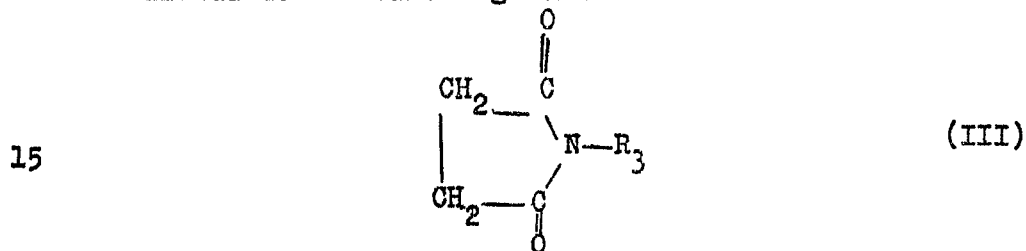


20-1-73

rometilo, alcoholo inferior o alcoxi inferior, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de Grignard de la fórmula general II



10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, y Hal representa un átomo de bromo o de yodo, con una succinimida de la fórmula general III



en la que R_3 posee los significados inicialmente citados, en un disolvente.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -10 y 70 °C y bajo gas protector.

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butirico.

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

20



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

Madrid, 20 ENE. 1973

P.A.

Alberto de Eizagueru
Per Peden

13-1-73
MSB.

- 14 -