



413053

P.- 53.673
Case 5/505 I
Verf. 2

Int. Cl.: C07C/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para solicitar PATENTE DE INVENCION Por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

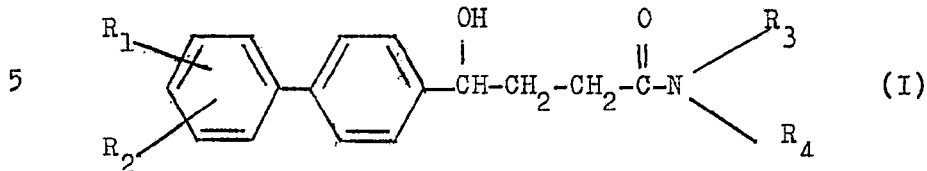
Entidad alemana
Establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

Por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS
DE ACIDO 4-(4-BIFENILIL)-4-HIDROXI-BUTIRICO"
(Clase Internacional C07c, C07d)

27 MAR 1973

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 orgánicos o inorgánicos, caso de que un compuesto de la fórmula general I contenga un radical básico, y a procedimientos para su preparación.

10

En la fórmula general I anterior

R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo ciano, nitro o amino;

15 R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

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 hidroxilo o alcoxi inferior, radicales fenilo, que pueden estar sustituidos por un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, hidroxilo, alcohilo inferior o alcoxi inferior;

20

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

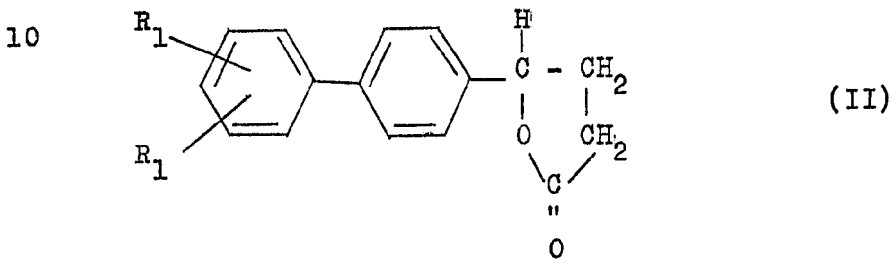
25



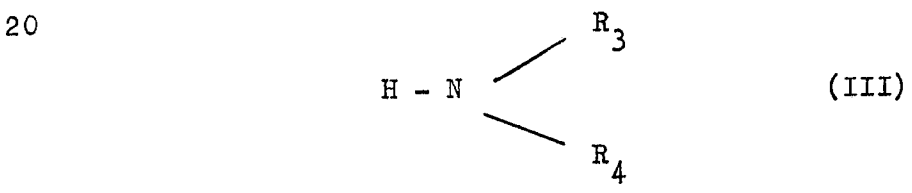
inferior.

Los compuestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de una gamma-(4-bifenilil)-gamma-butirolactona de la fórmula general II



en la que R₁ y R₂ son como se han definido inicialmente, con una amina de la fórmula general III



en la que R₃ y R₄ son como se han definido inicialmente.

La reacción se efectua preferiblemente en un disol-



vente, por ejemplo en agua, agua/dioxano, éter o tetra-
hidrofurano, y convenientemente a temperaturas entre 0º
y 100 ºC, pero también se puede llevar a cabo sin disol-
vente.

5 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 fisiológica-
mente compatibles con un ácido orgánico o inorgánico. --
10 En calidad de ácidos entran en consideración, por ejem-
plo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfú-
rico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido succínico,
ácido cítrico, ácido adípico, ácido fumárico o ácido ma-
leico.

15 Los compuestos de la fórmula general II utilizados
como sustancias de partida pueden ser preparados de --
acuerdo con una serie de procedimientos que se basan en
reacciones conocidas en la bibliografía.

20 Una gamma-(4-bifenilil)-gamma-butirolactona de la
fórmula general II se obtiene, por ejemplo, por trata-
miento de la sal sódica de un correspondiente ácido 4-
(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico con ácido clorhídrico
concentrado.

25 Un ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico se pre-
para a partir de un ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico;



5 éste se obtiene mediante acilación según Friedel-Crafts de un correspondiente bifenilo con anhídrido de ácido - succínico; el ácido obtenido puede ser transformado, -- por medio de borohidruro de sodio, en el correspondiente hidroxí-ácido.

10 Los bifenilos necesarios para la preparación de - los ácidos se obtienen por ejemplo a partir de las correspondientes 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.

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

Así, por ejemplo, las siguientes sustancias:
Etilamida de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico = A
Amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico = B
20 Amida de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-
-butírico = C

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

25 Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudati

vo frente al edema del caolín y al edema de la carrage-
 nina de la pata posterior de la rata, así como en cuan-
 to a su ulcerogénesis y su toxicidad aguda después de -
 administración por vía oral a la rata.

5 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 solu-
 ción al 0,85 % de cloruro de sodio. La medición del es-
 10 pesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica
 indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int.Arch.Allergy Immu-
 nol. 12, 89 (1958))

 Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g. recibie-
 ron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provo-
 15 cación 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 sus-
 tancias de ensayo con los de los animales testigo trata-
 dos de modo simulado. Por extrapolación gráfica se deter-
 20 minó, 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).

 Para la provocación del edema de la carragenina sir-
 vió, de modo correspondiente a los datos de WINTER y otros
 25 (Proc.Soc.exp.Biol.Med. 111, 544 (1962)), la inyección -



subplantar de 0,05 ml de una solución al 1 % de carrage-
nina en solución al 0,85 % de cloruro de sodio. Las sus-
tancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes
de la provocación del edema. Para la evaluación del e-
5 efecto inhibitor del edema, se aprovechó el valor de me-
dición obtenido 3 horas después de la provocación del -
edema. Los restantes detalles correspondían a los expli-
cados para el edema del caolín.

10 El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efec-
tuó con ratas FW-49 de ambos sexos (1:1) con un peso en-
tre 130 y 150 g.

15 Los animales recibieron las sustancias a ensayar -
en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días subsiguien-
tes, una vez por día, administradas en forma de tritura-
ción en tilosa por sonda de garganta.

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

20 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. Phar-
macol. exp. Therap. 96, 99 (1949)) la DE_{50} .

25 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 sus-

tancias 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 & WILCOXON, a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

10 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).

15 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.

20 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.

25



TABLA 1

| Sustancia | Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg | Edema de la carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg | Toxicidad aguda de la rata DL ₅₀ peroral | | Ulcerogénesis de la rata DE ₅₀ peroral | |
|---------------|---|--|--|---|--|--|
| | | | mg/kg | Límites de confianza za con 95% de pro- babilidad | mg/kg | Límites de confian- za con 95% de pro- babilidad |
| 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) 3000 mg/kg; 1/10 muertos; 2) determinado gráficamente; 3) 400 mg/kg; 6/20 úlceras

TABLA 2

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

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

TABLA 1

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

1) 3000 mg/kg: 1/10 muertos; 2) determinado gráficamente; 3) 400 mg/kg

TABLA 2

| Sustancia | Efecto antiexsudativo DE ₅₀ mg/kg *) | Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg | Efecto úlceras DE ₅₀ mg/ |
|---------------|--|---|--|
| 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



| nina | Toxicidad aguda de la rata DL ₅₀ peroral | | Úlcerogénesis de la rata DE ₅₀ peroral | |
|------|--|--|--|--|
| | mg/kg | Límites de confianza con 95% de probabilidad | mg/kg | Límites de confianza con 95% de probabilidad |
| | 864 | 793 - 942 | 106 | 82 - 138 |
| | >3000 ¹⁾ | | 187 | 163 - 215 |
| | 1400 | 1177 - 1666 | 135 ²⁾ | |
| | 1530 | 1224 - 1867 | >400 ³⁾ | |

ente; 3): 400 mg/kg: 6/20 úlceras

| ada | Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg | Índice terapéutico | |
|-----|---|--|--|
| | | Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅ | Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅ |
| | 106 | 13,6 | 1,7 |
| | 187 | >57,7 | 3,6 |
| | 135 | 37,3 | 3,6 |
| | >400 | 39,7 | 10,4 |

y DE₃₅ para el edema de la carragenina.



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

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

5 Se mezclan 4,76 g (0,02 moles) de gamma-(4-bifenilil)-gamma-butirolactona (punto de fusión 105-106 °C) con 150 ml de amoníaco acuoso al 30 % y se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente, introduciéndose amoníaco gaseoso durante las primeras 8 horas. Se filtra con succión el precipitado formado y se le recristaliza en metanol al 50 %.

Se obtiene amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 136 - 137 °C con un rendimiento de 4,2 g (82,3 % de la teoría).

15 Ejemplo 2

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

20 4 g (0,0156 moles) de gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona (punto de fusión 74 - 75 °C) son agitados a la temperatura ambiente durante 4 horas con 80 ml de solución acuosa al 25 % de etilamina. A continuación se diluye con agua la mezcla de reacción y se filtra con succión el precipitado. La etilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico recristalizada en ciclohexano/acetato de etilo funde a 117 -



119 ° C. Rendimiento: 3,5 g (74,5 % de la teoría).

Ejemplo 3

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

5 Preparada análogamente al Ejemplo 2 a partir de --
gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona (punto
de fusión 74-75 °C) y solución acuosa al 17,5 % de me-
tilamina. Rendimiento: 66,6% de la teoría, punto de fu-
sión 110-112 °C.

10 Ejemplo 4

Amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butí-
rico

4 g (0,0156 moles) de gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-gamma-butirolactona (punto de fusión: 74 - 75 °C) en 50
15 ml de amoníaco acuoso concentrado son calentados a refluj
jo durante una hora haciendo pasar a su través amoníaco,
son mezclados con agua y el precipitado se filtra con --
succión. Se obtiene amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifeni
lil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 138 - 140 °C
20 (en ciclohexano/acetato de etilo) con un rendimiento de -
80%.

Ejemplo 5

Etilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-bu-
tírico

25 4 g de gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolac



5 tona (punto de fusión 74 - 75 °C) se disuelven en 100 ml de éter, se añaden 5 ml de etilamina acuosa al 50 % y se deja reposar la mezcla de reacción durante 2 días a la temperatura ambiente. Después de evaporar el éter se aña de agua, se filtra con succión y se recristaliza en ciclohexano/acetato de etilo. Se obtienen 3 g de la amida arriba citada de punto de fusión 117 - 118 °C.

Ejemplo 6

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

12,8 g (0,05 moles) de gamma-(2'-amino-4-bifenilil)-gamma-butirolactona (punto de fusión: 125 - 126 °C) son calentados a 80 ° C en autoclave durante 5 horas con una solución saturada en frío de amoníaco en etanol.

15 El residuo seco de la reacción es recristalizado en acetato de etilo con adición de carbón activo. Se obtiene amida de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico con el punto de fusión 94-95 °C con un rendimiento de 88 %.

20 Ejemplo 7

4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-hidroxi-butiramida

25 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de gamma-(2'-ciano-4-bifenilil)-gamma-butirolactona (punto de fusión 79 - 80 °C) y amoníaco concentrado, con introducción de amoníaco gaseoso. Rendimiento: 27 % de la teo-

27



ría, punto de fusión 132 - 133 °C (en acetato de metilo
ciclohexano = 9/1)

5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pue-
den ser incorporados para la administración farmacéuti-
ca, eventualmente en combinación con otras sustancias
activas, en las formas de preparados farmacéuticos usua-
les. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferible-
mente de 80 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1.000
mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

10 Esta solicitud que corresponde a la presentada en
República Federal Alemana, el día 20 de Agosto de 1971,
bajo el Nº P 21 41 926.1, se acoge a los beneficios del
artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Indus-
trial.

15

REIVINDICACIONES

20

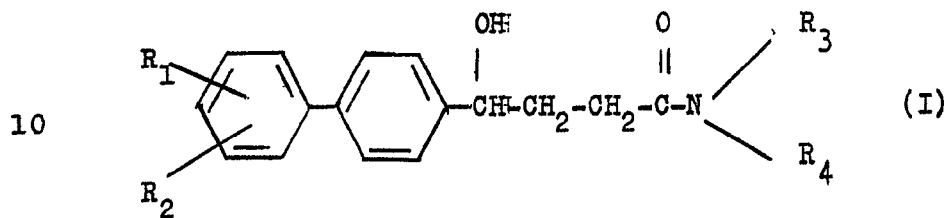
25 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-

16-3-73

- 13 -

sentan 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.

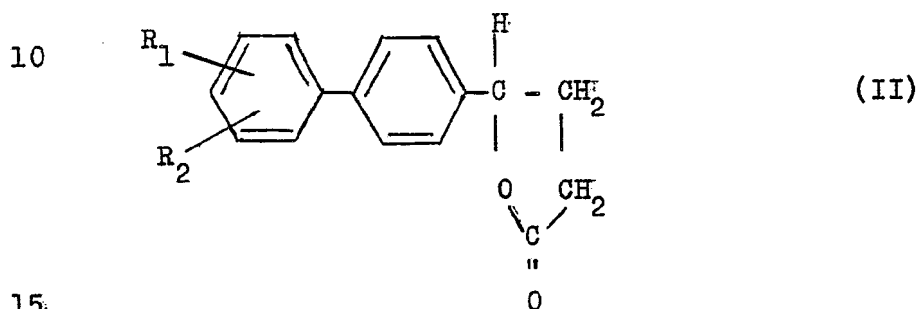


15 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo ciano, nitro o amino, R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan átomos de hidrógeno, radicales alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono eventualmente sustituidos por un grupo hidroxilo o alcoxi inferior, radicales fenilo que pueden estar sustituidos por un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, 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 -
 20
 25 eventualmente sustituido por un radical alcohilo infe-

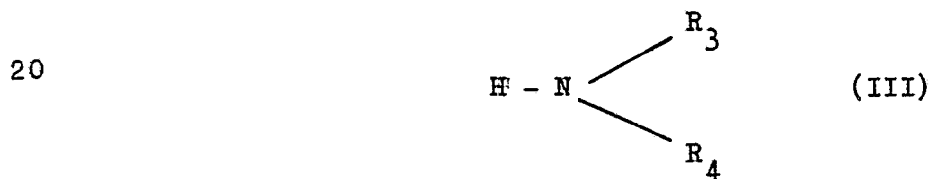




rior, así como de sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que un compuesto de la fórmula general I contenga un radical básico, caracterizado porque se hace reaccionar una gamma-(4-bifenilil)-gamma-butirolactona de la fórmula general II



en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, con una amina de la fórmula general III



en la que R_3 y R_4 son como se han definido inicialmente; y, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, que contenga un radical básico, se transforma -



27 MAR 1973



éste en caso deseado en una sal fisiológicamente compa-
tible con un ácido orgánico o inorgánico.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracte-
rizado porque la reacción se lleva a cabo en un disol-
vente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y
2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo e-
ventualmente en un recipiente a presión y a temperaturas
entre 0 y 100 °C.

10 4ª.- 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 antece-
de, y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 27 MAR. 1973

20

25

