

413054



P.- 53.674

Case 5/505 II
Verf. 3

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

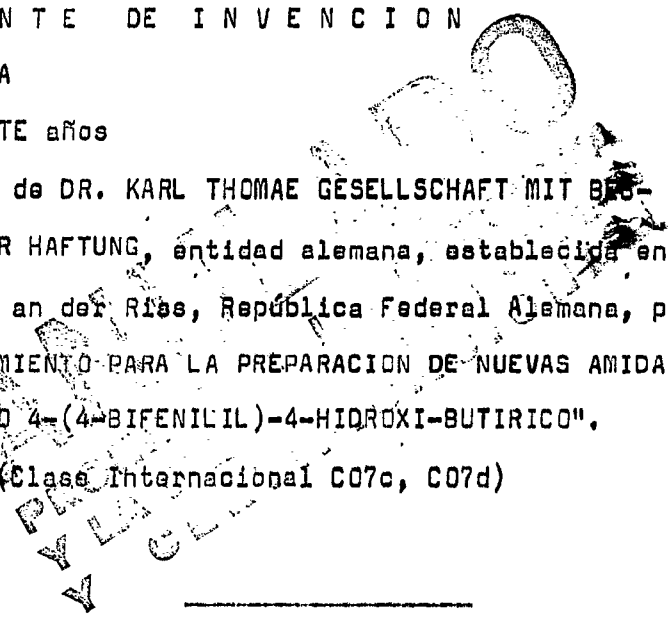
en ESPAÑA

por VEINTE años

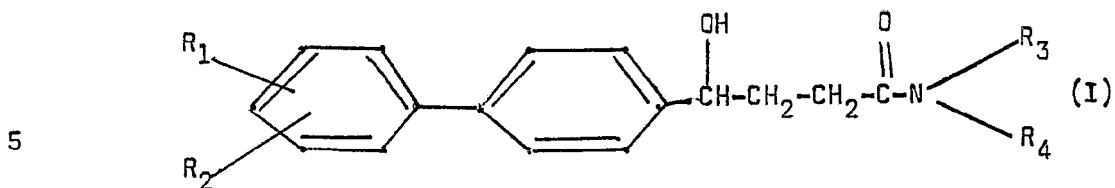
a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG, entidad alemana, establecida en Biberach an der Ries, República Federal Alemana, por:

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

(Clase Internacional C07c, C07d)



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;

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 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 inferior.

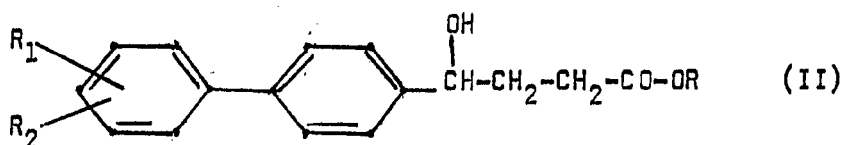
25

Los compuestos de la fórmula general I anterior

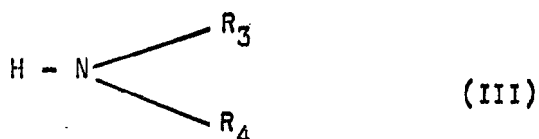


poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico, y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de un derivado de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la fórmula general II



10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, y R significa un radical alcoholilo, arilo o aralcoholilo, con una amina de la fórmula general III



en la que R_3 y R_4 son como se han definido inicialmente.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente tal como metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, benceno o cloruro de metileno, a temperaturas entre + 20°C y 200°C y eventualmente en un recipiente a presión; no obstante, se puede llevar a cabo también sin disolvente.

20 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos, caso de que contengan un radical básico, pueden ser transformados en caso deseado, de acuerdo con los métodos usuales, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente.



te compatibles con un ácido orgánico o inorgánico. En
calidad de ácidos entran en consideración, por ejemplo,
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,
ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido
5 cítrico, ácido adípico, ácido fumárico o ácido maleico,

Un compuesto de la fórmula general II se
obtiene por reducción de un correspondiente éster de áci-
do 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónico o éster de ácido 4-
(4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

10 Un ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico o
-crotónico se obtiene mediante acilación según Friedel-
Crafts de un correspondiente bifenilo con anhídrido de
ácido succínico o de ácido maleico; el ácido obtenido pue-
de ser transformado después de su transesterificación, por
15 ejemplo, por medio de borohidruro de sodio, en el corres-
pondiente hidroxí-ácido.

Los bifenilos necesarios para la prepara-
ción de los ácidos se obtienen por ejemplo a partir de las
correspondientes sales de fenildiazonio por reacción con
20 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 propie-
25 dades farmacológicas, especialmente, tienen un buen efecto



antiflogístico.

Así, por ejemplo, las siguientes sustancias:

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

5 4-hidroxi-butírico = A

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

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

10 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 el edema de la carra-genina 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.

20 La provocación del edema del caolín se efectuó de acuerdo con los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittelforsch. 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 espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda 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 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 testigos tratados 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).

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 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.

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 en-



sayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días subsiguientes, una vez por día, administradas en forma de trituración en tilosa per sonda de garganta.

5 4 horas después de la última administración, los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal se investigó en cuanto a úlceras.

10 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}) fué 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.

15 El cálculo de la DL_{50} se efectuó, siempre que fué 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.

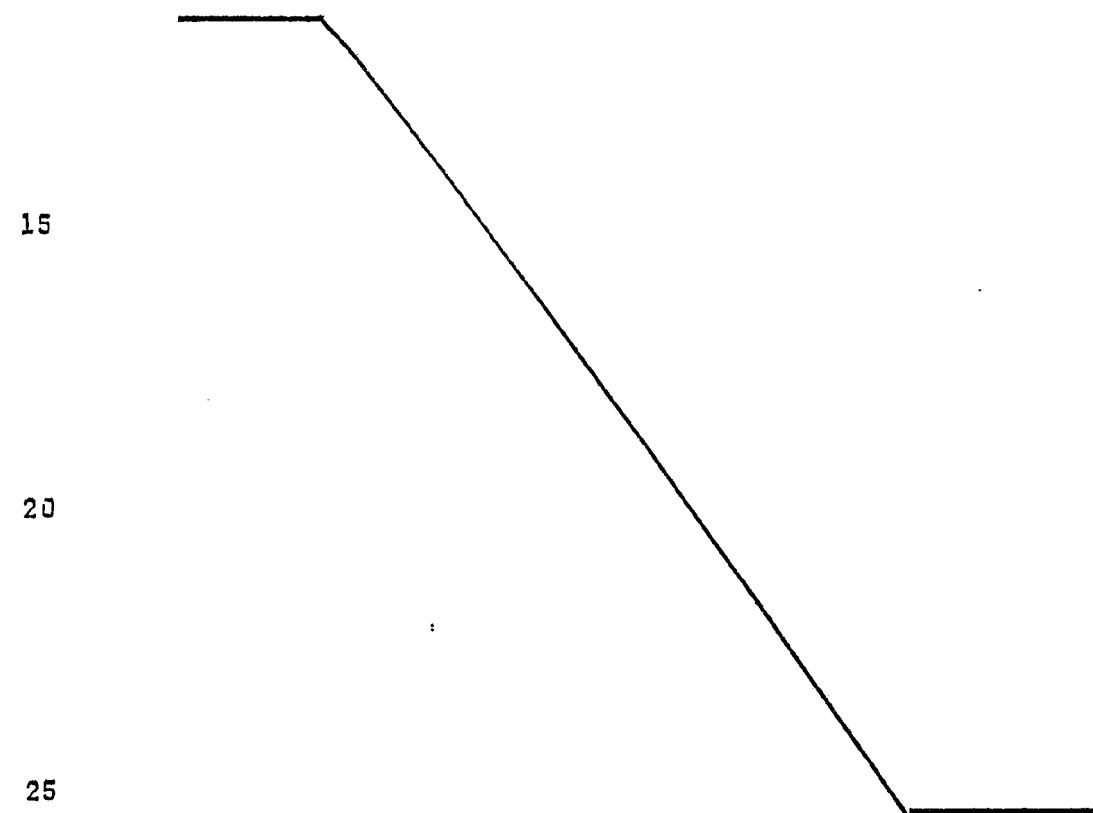
20 Los índices terapéuticos como medida de la amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente de la DE_{50} para la ulcerogénesis o la DL_{50} por vía oral en la rata, y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (ensayo del edema del caolín y del edema de la carragenina).

25 Los compuestos citados superan a la conoci-

27 FEB 1973

da 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.

5 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
10 limitadamente compatible con el estómago.



17.3.73



Tabla 1

Sustancia	Edema del cao- lín 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 con 95% de proba- bilidad	mg/kg	Límites de con- fianza con 95% de probabilidad
Fenilbuta- zona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
A	49	55	>3000 ¹⁾	1177 - 1666	187	163 - 215
B	32	43	1400	1224 - 1867	135 ²⁾	
C	42	35	1530		>400 ³⁾	

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



27

Tabla 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₅₀ mg/kg †)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indices terapéuticos	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre efecto ulcerógeno 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	1300	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.

17.3.73

10



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

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

Se calientan en autoclave 4,74 g. (0,15 moles) de
éster isopropílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-
hidroxi-butírico (punto de fusión: 60-62°C) con 50 ml. de
metilamina (al 35%) en 50 ml de isopropanol durante 2
10 horas a 100°C. A continuación el disolvente es separado
por destilación en vacío y el residuo remanente es mezcla-
do con agua. Los cristales resultantes son filtrados con
succión y recristalizados en ciclohexano/acetato de etilo.
Se obtiene la metilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-
15 4-hidroxi-butírico que funde a 109-110°C con un rendimien-
to de 2,5 g. (58% de la teoría).

Ejemplo 2

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de
20 éster etílico de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-
butírico y amoníaco.

Rendimiento: 60% de la teoría, punto de fusión:

115 - 116°C.

Ejemplo 3

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

27 MAR 1973



Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de éster metílico de ácido 4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-oxobutírico y amoníaco,

Rendimiento: 51% de la teoría, punto de fusión 133 - 134°C.

5

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

Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana el 20 de Agosto de 1,971, bajo el número P 21 41 926.1, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

R E I V I N D I C A C I O N E S

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:

20

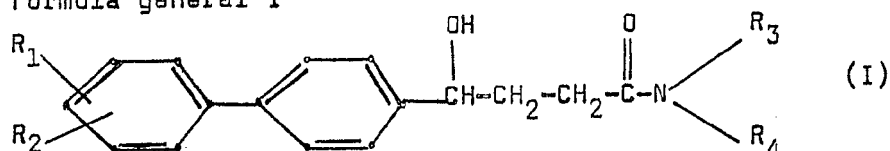
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la

25

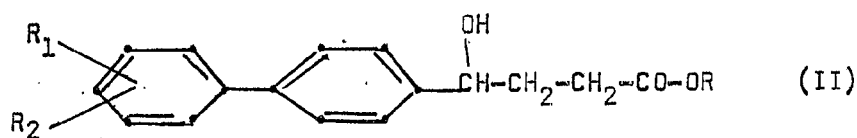
17.3.73



fórmula general I



5 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 fe-
 10 nilo 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
 15 piperazino eventualmente sustituido por un radical alcohilo 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 básico, caracterizado porque se hace reaccionar un derivado de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la fórmula general II
 20



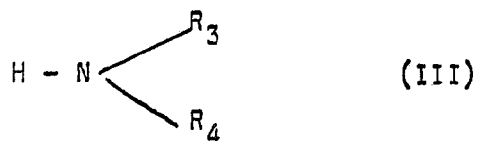
en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente y

25

27 MAR 1973



R significa un radical alcoholilo, arilo o aralcoholilo, con una amina de la fórmula general III



5

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 éste en caso deseado en una sal fisiológicamente compatible con un ácido orgánico o inorgánico.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

15

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo eventualmente en un recipiente a presión y a temperaturas entre 20ª y 200ª C.

20

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 antecede, y con los fines que se han especificado.

25
17.3.73

27 MAR 1973



La presente Memoria consta de catorce hojas y
la presente escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 MAR. 1973

P.A.

Alberto de Bascuena
Per Fodde