



P.- 53.675

Case 5/505 III  
Verf. 4

MEMORIA DESCRIPTIVA

13055

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07C//A61K

establecida en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

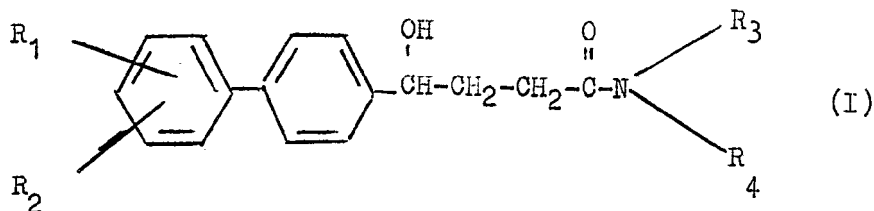
por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS AMIDAS  
DE ACIDO 4-(4-BIFENILIL)-4-HIDROXI-BUTIRICO"

(Clase Internacional C07c, C07d)



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

5



10

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.

15

En la fórmula general I anterior

R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo amino;

R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

20

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, 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 infe-

25

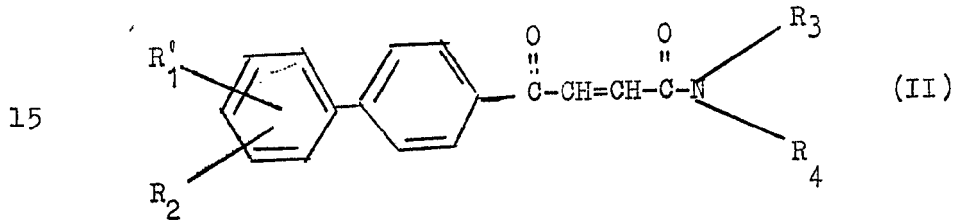


rior; o

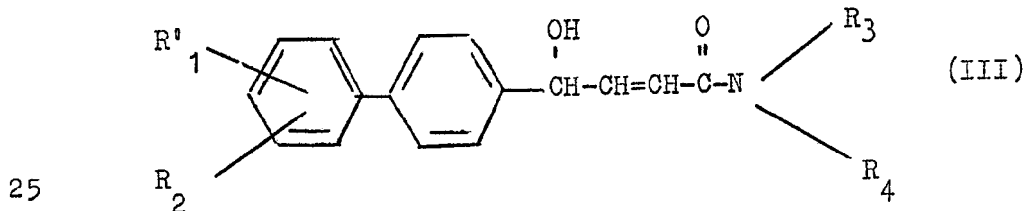
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, juntamente con el átomo de nitrógeno, significan un radical pirrolidino, piperidino, morfolino o piperazino eventualmente sustituido por un radical alcoholo inferior.

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:

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



o de una amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de la fórmula general III





27

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se han definido inicialmente.

La reducción se lleva a cabo en un disolvente tal como metanol o etanol, con hidrógeno activado catalíticamente a temperaturas entre  $0^\circ$  y  $100^\circ\text{C}$ , pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de hasta 100 atmósferas, preferiblemente 50 atmósferas. En calidad de catalizador de hidrogenación entran en consideración, por ejemplo, níquel Raney, cobalto Raney o paladio/carbón animal, en la hidrogenación se reduce conjuntamente de modo simultáneo un grupo nitro eventualmente presente para formar el grupo amino; por tanto, se puede partir también de aquellos compuestos de la fórmula general I en la que  $R_1$  representa un grupo nitro y se obtiene así compuestos con un grupo amino en el primer anillo aromático.

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 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 cítrico, ácido adípico, ácido fumárico.



co o ácido maleico.

Un compuesto de la fórmula general II se obtiene a partir de un correspondiente ácido 4-oxo-crotónico por reacción con una correspondiente amina en presencia de un agente activador de ácidos, por ejemplo éster etílico de ácido clorofórmico.

Un compuesto de la fórmula general III se obtiene por reducción de una correspondiente amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónico con borohidruro de sodio.

Un ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónico se obtiene mediante acilación según Friedel-Crafts de un correspondiente bifenilo con anhídrido de ácido maleico; el ácido obtenido puede ser transformado, en caso deseado, por medio de borohidruro de sodio, en el correspondiente hidroxil-ácido.

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.

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-hi-  
droxi-butírico = A

5 Amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidrox-  
butírico = B

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

10 fueron investigadas en cuanto a su actividad antiflogís-  
tica y su compatibilidad.

Las sustancias fueron investigadas comparati-  
vamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiex-  
sudativo frente al edema del caolín y al edema de la  
carragenina de la pata posterior de la rata, así como  
15 en cuanto a su ulcerogénesis y su toxicidad aguda des-  
pués de administración 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 sub-  
20 plantar 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 F/ 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 5 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% 10 de la hinchazón (DE<sub>35</sub>).

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 15 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 20 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.

25 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 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 entilosa.

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 via 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 carrage-  
nina).

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

Los índices terapéuticos esencialmente más fa-  
vorables que resultan de ello (véase Tabla 2) permiten  
10 esperar para los compuestos citados en su empleo tera-  
péutico una amplitud terapéutica esencialmente más fa-  
vorable que la que es conocida para la fenilbutazona,  
que es solo limitadamente compatible con el estómago.

15

20

25

17.3.73



TABLA 1

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

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 <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	toxicidad aguda DL <sub>50</sub> peroral	
			mg/kg	Límite fianza de pro
Fenilbutazona	58	69	864	79
A	49	55	>3000 <sup>1)</sup>	
B	32	43	1400	1175
C	42	35	1530	1224

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



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

1) determinado



27

TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE <sub>50</sub> mg/kg #)	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> mg/kg	Efecto ulce- rógico DE <sub>50</sub> mg/kg	Índice Terapéutico Proporción entre efecto tóxico y efecto an- tiexsudativo DI <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>	Proporción entre efecto ulceroge- no y efecto anti- exsudativo DE <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>
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 DE<sub>35</sub> para el edema de:  
ceolín y DE<sub>35</sub> para el edema de la carragenina.

TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE <sub>50</sub> mg/kg *)	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> mg/kg	Efecto ulce- rígeno DE <sub>50</sub> mg/kg	Pro- to- ties: DI
Fenilbutazona	63,5	864	106	
A	52	>3000	187	
B	37,5	1400	135	
C	38,5	1530	>400	

\*) Media aritmética de DE<sub>35</sub> para el edema de: caolín y DE<sub>35</sub> para el edema de la carragenina.



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

ra el edema de:  
enina.



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

5 n-propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico

Una solución de 59,5 g (0,22 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico (punto de fusión: 162-164°C) en 330 ml. de tetrahidrofurano anhídrido se mezcla con 22,3 g. (0,22 moles) de trietilamina, se  
10 enfria a -25°C y a esta temperatura se añaden gota a gota, con agitación, 23,9 g. (0,22 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Se agita durante 15 minutos más y luego, también a -25°C, se añaden 13,0 g (0,22 moles) de n-propilamina. Después de reposar durante la  
15 noche a la temperatura ambiente el disolvente es eliminado en vacío y el residuo es repartido entre ácido clorhídrico y acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. El residuo, después de cristalización en 100 ml de tetra-  
20 cloruro de carbono proporciona 35,0 g (51% de la teoría) de n-propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico de punto de fusión 132 - 134°C.

Ejemplo 2

25 n-propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxibutírico.



Se disuelven 5 g (0,016 moles) de n-propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico en 150 ml de metanol y se hidrogena en presencia de níquel Raney a la temperatura ambiente y 50 atmósferas de presión hasta que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Luego el metanol es separado por destilación, se recristaliza en tetracloruro de carbono el residuo obtenido para la posterior purificación y de este modo se obtienen 3,5 g. de n-propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 92 - 94°C.

### Ejemplo 3

n-propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

---

3,1 g de n-propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de punto de fusión 110 -112°C (en benceno), disueltos en 80 ml de acetato de etilo, son hidrogenados en presencia de 3 g de níquel Raney a la temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 5 atmósferas. La absorción de la cantidad teórica de hidrógeno está terminada después de corto tiempo. Se filtra, se concentra por evaporación se recristaliza el residuo en 15 ml. de tetracloruro de carbono y se obtienen 2,7 g (86% de la teoría) de n-propilamida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-bu-



típico de punto de fusión 92 - 93°C.

Ejemplo 4

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

---

5 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de amida de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico. Punto de fusión: 115 - 116°C.

Ejemplo 5

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

---

10 Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de amida de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico. Punto de fusión: 159 - 160°C.

Ejemplo 6

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

---

Preparada análogamente al Ejemplo 3 a partir de amida de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico. Punto de fusión: 93-94°C.

20 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,  
25 preferiblemente de 80 a 300 mg, la dosis diaria es de



100 a 1.000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en República Federal Alemana, con fecha 20  
de Agosto de 1.971, bajo el Número P 21 41 926.1, se  
5 acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Es  
tatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-  
tente de Invención en España por VEINTE años, son los  
20 que se recoben en las reivindicaciones siguientes:

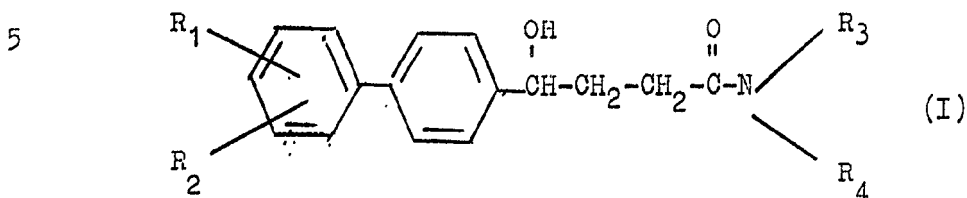
1ª.- Procedimiento para la preparación de nue-  
vas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico

25

17.3.73



de la fórmula general I



10 en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo 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 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 reduce en un disolvente una amida de

15

20

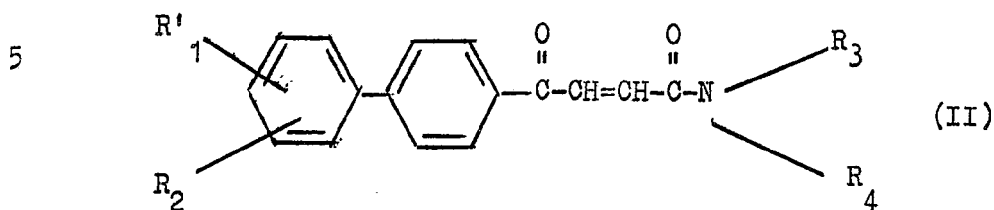
25



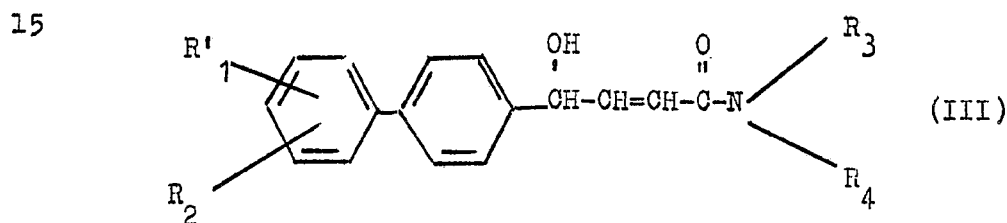
27 MAR 1973



ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónico de la fórmula general II



10 o una amida de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico de la fórmula general III



20

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  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.

25

17.3.73

- 17 -

27 MAR 1973



2ª.- Procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo  
con hidrógeno activado catalíticamente a temperaturas  
entre 0 y 100°C y a una presión de hidrógeno hasta de  
5 100 atmósferas; en este caso en un compuesto de la fór-  
mula general II ó III se reduce conjuntamente de modo  
simultáneo un grupo nitro eventualmente presente para  
formar el grupo amino.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1ª y 2ª, caracterizado porque en calidad de catalizado-  
res de hidrogenación se utilizan níquel Raney, cobalto  
Raney o paladio/carbón animal.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nue-  
vas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.  
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escri-  
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 27 MAR. 1973

P.A.

17.3.73/RTA.-