

413056

27  1973

P.- 53.676
Case 5/505 IV
Verf. 5

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

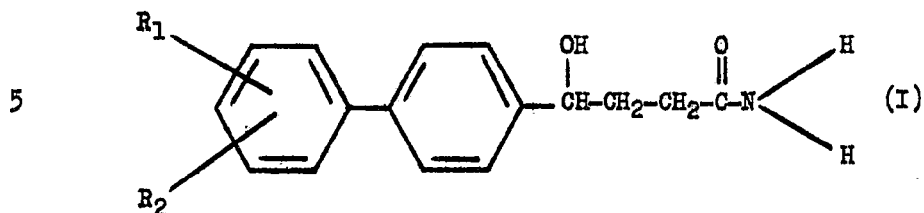
entidad alemana

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 CO7c, CO7d)

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

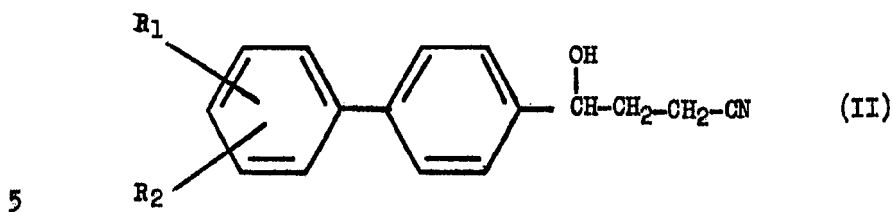
R₁ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, el grupo ciano, nitro amino;

15 R₂ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

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:

27 MAR 1973

Saponificación parcial de un nitrilo de la fórmula general II



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

10 La saponificación parcial se efectúa preferiblemente por hidrólisis en un disolvente tal como agua, agua/metanol o agua/dioxano a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. De modo especialmente ventajoso esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente acuoso/alcohólico.

15 Los compuestos de la fórmula general I obtenido, 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 fisioló-

gicamente 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 o ácido maleico.

Un compuesto de la fórmula general II se puede preparar, por ejemplo, por reacción de un correspondiente bifenílo con un halogenuro de 3-bromo-propionilo de acuerdo con Friedel-Crafts, subsiguiente reacción con un cianuro de metal alcalino, y reducción con borohidruro de sodio.

Los bifenilos necesarios para la preparación 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:

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



logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación de 35 % de la hinchazon (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 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 úl-



cera, 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 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 carragenina).

Los compuestos citados superan a la conocida fenilbutazona en cuanto a su efecto antiflogístico deseado (vease 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 tera-



27 MAR 1973

péutico una amplitud terapéutica esencialmente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona, que es solo limitadamente compatible con el estómago.

18.3.73
FC

- 8 -

TABLA I

Sustancia	Edema del colin IE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carrage nina IE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata		Ulcerogénesis de la rata	
			DL ₅₀ peroral mg/kg	Límites de con- fianza con 95% de probabilidad	IE ₅₀ peroral mg/kg	Límites de con- fianza con 95% de probabilidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
A	32	43	1400	1177 - 1666	135 ²⁾	
B	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 carrage nina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda DL ₅₀ peroral	
			mg/kg	Límites fianza de prob
Fenilbutazona	58	69	864	793 -
A	32	43	1400	1177 -
B	42	35	1530	1224 -

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

27 MAR 1973



de la carrage peroral	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
	864	793 - 942	106	82 - 138
	1400	1177 - 1666	135 ²⁾	
	1530	1224 - 1867	>400 ³⁾	

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



27

TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₅₀ mg/kg *)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapeutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	37,5	1400	135	37,3	3,6
B	38,5	1530	2400	39,7	10,4

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

18.3.73
FC

TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₅₀ mg/kg *)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice tera
				Proporción entre efecto t efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6
A	37,5	1400	135	37,3
B	38,5	1530	>400	39,7

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



27 MAR 1973

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 an- tiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
864	106	13,6	1,7
1400	135	37,3	3,6
1530	>400	39,7	10,4

ra el edema del caolín y
arragenina.



27 MAR 1973

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

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

5 Se calienta a reflujo con agitación una mezcla de 1,91 g (0,0075 moles) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butironitrilo (punto de ebullición a 0,1 mm de Hg: 195-200 °C), 1,04 g (0,0075 moles) de carbonato de potasio, 5 ml de agua y 100 ml de etanol al 95 % durante

10 te 18 horas. Después de este tiempo se separa el disolvente por destilación, se mezcla el residuo remanente con 250 ml. de agua, se agrega lejía de sosa al 20 % hasta reacción fuertemente alcalina y se extrae con éter. La solución en éter es lavada con agua, filtrada sobre carbón activo y liberada del disolvente. El residuo semisolido se pone en

15 ebullición con 100 ml. de ciclohexano, se filtra con succión y se recristaliza el residuo de filtración con succión en acetato de etilo/ciclohexano. Se obtiene amida de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de punto de fusión 136 - 137 °C con un rendimiento de 0,52 g (25,6 % de

20 la teoría).

Ejemplo 2

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

Preparada análogamente al Ejemplo 1 por saponificación de 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-buti-

25

27 MAR 1973

ronitrilo con carbonato de sodio. Punto de fusión: 115 - 116° C.

Ejemplo 3

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

5 Preparada análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-hidroxi-butironitrilo. Punto de fusión: 93 - 94° C.

10 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.

15 La presente 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.

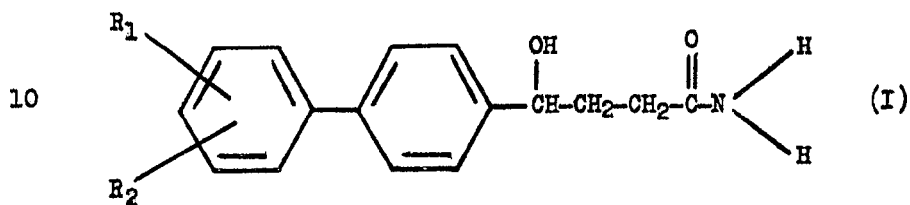
27



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:

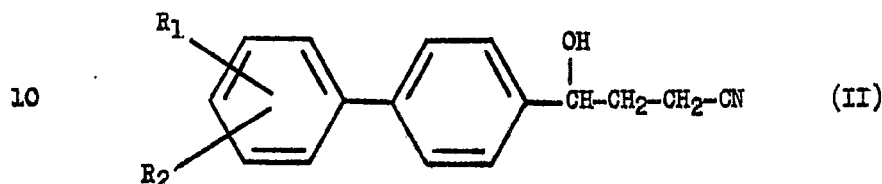
1*.- Procedimiento para la preparación de nuevas amidas de ácido 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico de la fórmula general I



18.3.73
FC



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, 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 saponifica por hidrólisis parcial en un disolvente un nitrilo de la fórmula general II



en la que R_1 y R_2 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.

15

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la saponificación parcial se lleva a cabo en presencia de carbonato de potasio

27  73

y a temperaturas hasta de la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

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

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

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

10

Madrid, 27 MAR. 1973

P.A.


A. M. M. M.
18.3.73

18.3.73
FC

- 15 -