



PATENTE DE INVENCION

=====

O.Z. 29 924/I

C<sup>o</sup> FCD/A61A

430543

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS 3-(4-BIFENILIL)-  
PROPLIONICOS.

=====

*Solicitante:* BASF AKTIENGESELLSCHAFT., entidad alemana, residente  
en 6700 Ludwigshafen, República Federal Alemana.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ácidos 3-bifenilil-propiónicos, sus amidas, nitrilos y sales farmacológicamente compatibles que se caracterizan por valiosas propiedades farmacológicas, especialmente propiedades antiinflamatorias.



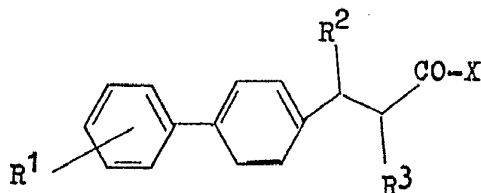
Ya se conocen como medios antiinflamatorios los ácidos 2-bisfenilalcanocarboxílicos sustituidos, por ejemplo, el ácido 2-(4-bifenilil)-butírico (conocido bajo el nombre comercial Liosos<sup>(R)</sup> de la firma Maggioni), los ácidos 2-(4-bifenil)-propiónicos trisustituidos en el resto bifenilo por halógeno, descrito en la publicación alemana DOS 2.214.561, ó el ácido 2- $\sqrt{4}$ -(1'-ciclohexenil)-fenil/-propiónico, un compuesto en el que un anillo fenílico está parcialmente hidrogenado, descrito en la patente belga 740.099.

Por ejemplo, en la publicación alemana DOS 2.112.840 se indica que también los ácidos 4-(4'-bifenilil)-butíricos sustituidos tienen efectos antiflogísticos.

Sorprendentemente, los compuestos del tipo de los ácidos 3-(4-bifenilil)butíricos no han sido aún obtenidos, ni comprobadas sus propiedades farmacológicas. En la literatura figura, en un trabajo ruso (Chim. v. sel'sk Choz., 7., (1.969), número 9, página 40), solamente una indicación general sobre los efectos fungiestáticos, sobre un hongo patógeno del arroz, de los ácidos  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -arilbutíricos que en la posición p pueden estar también sustituidos por fenilo. En este trabajo faltan sin embargo los detalles y la caracterización química de los compuestos mencionados. Asimismo se informó hace poco sobre el efecto antiinflamatorio del ácido 3-(4-ciclohexil)fenilbutírico (Ann. Rep. Med. Chem. 1970, página 185).

El número de los medios antiinflamatorios o antiflogísticos descritos es grande, su efecto sin embargo no siempre satisface.

Se ha descubierto que se pueden obtener los ácidos 3-(4-bifenilil)-propiónicos, sus amidas, nitrilos y sales farmacológicamente compatibles, de fórmula I



I,

5 en la que R<sup>1</sup> significa hidrógeno, OH, halógeno o un resto alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa un resto alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>3</sup> significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono y X significa OH o el resto

10  $\begin{matrix} & R^4 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R^5 \end{matrix}$ , donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y significan

un resto alquilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 4 átomos, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el átomo de nitrógeno que los une, un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que en caso dado puede contener un ulterior heteroátomo y estar sustituido, ó O-X significan juntos un átomo de nitrógeno 3 veces enlazado.

15 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I representan un medicamento antiinflamatorio de gran eficacia.

Para R<sup>1</sup> entran en consideración, como átomos de halógeno, el fluor, cloro y bromo, y como restos alcoxi, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

20 Como restos alquilo inferior para R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son de mencionar: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo y terc.-butilo.

Según la fórmula I arriba indicada los derivados de los nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-propiónico son las amidas



de ácido primarias, secundarias o terciarias y, cuando O-X significa un átomo de nitrógeno 3 veces enlazado, los nitrilos.

5 Como alquil- o dialquilaminas, en que se basan las amidas de ácido, son de mencionar, según los significados indicados para  $R^4$  y  $R^5$ , por ejemplo: metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina, sec.-butilamina, terc.-butilamina o dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina.

10 En el caso de que el átomo de nitrógeno, que enlaza  $R^4$  y  $R^5$ , sea componente de un anillo heterocíclico con 5 a 7 miembros, que en caso dado contiene un ulterior heteroátomo, especialmente un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre en el anillo, son de mencionar especialmente:

15 los anillos pirrolidino, piperidino, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, piperazino o n-metilpiperazino. Los mencionados anillos pueden estar, en caso dado, sustituidos por uno o varios restos alquilo inferior, especialmente por metilo.

20 Como anillos heterocíclicos sustituidos son de mencionar, por ejemplo: 2-metilpiperidina, 4-metilpiperidina, 2,6-dimetilpiperidina, 2,6-dimetilmorfolina.

25 En los compuestos preferentes,  $R^1$  significa hidrógeno. Cuando  $R^1$  representa un sustituyente del significado arriba indicado, éste se encontrará preferentemente en la posición p- u o-.

30 El resto preferente para  $R^3$  es hidrógeno o metilo. Los restos preferentes para  $R^2$  son metilo y etilo. Como restos preferentes para X son de mencionar: OH,  $NH_2$  o los restos



alquilamino o bien dialquilamino.

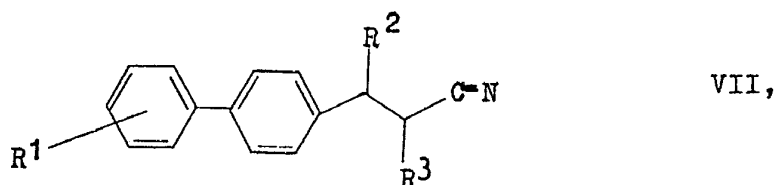
Como compuestos según la presente invención sean mencionados como ejemplo:

- ácido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico,
- 5 ácido 3-(4-bifenilil)-3-etil-propiónico,
- ácido 3-(4-bifenilil)-3-butil-propiónico,
- ácido 3-(4-bifenilil)-2-metil-3-metil-propiónico,
- 3-(4-bifenilil)-3-metil-propionamida,
- 3-(4-bifenilil)-3-metil-propion-N,N-dimetilamida,
- 10 3-(4-bifenilil)-3-metil-propion-isopropilamida,
- 3-(4-bifenilil)-3-metil-propion-piperídida,
- 3-(4-bifenilil)-3-metil-propion-morfolida,
- ácido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-metil-propiónico,
- 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-metil-propionamida
- 15 ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-metil-propiónico
- 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-metil-propionamida
- ácido 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-propiónico
- 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-propionamida
- ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-propiónico
- 20 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-propionamida
- ácido 3-(4'-hidroxi-4-bifenil)-3-metil-propiónico
- ácido 3-(4'-metoxi-4-bifenilil)-3-metil-propiónico
- 3-(4-bifenilil)-3-metil-propionitrilo
- 3-(4-bifenilil)-3-etil-propionitrilo
- 25 3-(4-bifenilil)-3-butil-propionitrilo
- 3-(4-bifenilil)-2-metil-3-metil-propionitrilo
- 3-(4'-fluor-4-bifenil)-3-metil-propionitrilo

El procedimiento para preparar los compuestos de



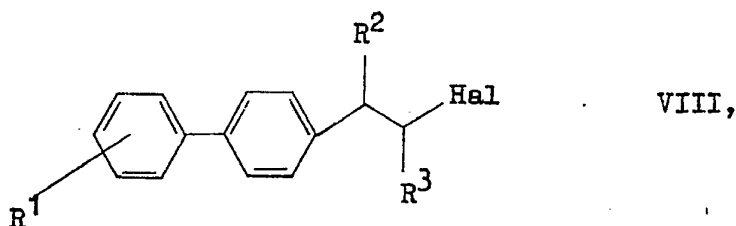
fórmula I, comprende saponificar nitrilos de fórmula VII



5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba mencionados, según métodos en sí conocidos, por saponificación ácida o alcalina, obteniéndose los compuestos de fórmula I donde X significa OH.

10 Condiciones de saponificación convenientes son un medio acuoso en presencia de ácidos minerales, especialmente hidrácidos halogenados, tales como HCl ó HBr, ó ácido sulfúrico, o bases alcalinas o alcalinotérreas, especialmente NaOH o KOH, empleándose por regla general un 5 a 35 % en peso de ácido o base, referido a la totalidad de la mezcla, y efectuándose se la saponificación desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición de la mezcla .

15 Los nitrilos de fórmula VII se obtienen, según procedimientos en sí conocidos, a partir de los haluros correspondientes, preferentemente de los cloruros y bromuros de fórmula VIII





Las amidas de ácido correspondientes de fórmula I

donde X es  $\begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}^5 \end{array}$  o los nitrilos se pueden obtener también

de los ácidos obtenidos, por ejemplo, a través de los cloruros de ácido por reacción con las aminas correspondientes.

5 Los ácidos 3-bifenil-propiónicos libres se pueden transformar, en la forma usual, en la sal correspondiente, mediante reacción con una base con catión farmacológicamente compatible. Ejemplos de bases utilizables son los hidróxidos de metal alcalino, los carbonatos de metal alcalino y los bicarbonatos de metal alcalino, especialmente de Li, Na, K, 10 las sales de metal alcalinotérreo, especialmente de magnesio y calcio, amoniacó o aminas orgánicas, especialmente etanolamina.

15 Los compuestos de la presente invención se obtienen como racematos que, en caso dado, con agentes auxiliares ópticamente activos se pueden separar a través de sus ésteres cristalinos o sales en los antípodas ópticos, o bien en sus diastereómeros cuando R<sup>3</sup> no significa hidrógeno.

20 Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas. Se destacan por un destacado efecto inhibitor de la inflamación.

25 El compuesto ácido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico, o bien una de sus sales farmacológicamente compatibles, muestra en el ensayo con animales, en los ratones, ratas y cobayas, una intensidad de efecto similar a la conocida fenilbutazona, manteniéndose sin embargo su efecto considerablemente más tiempo que en la fenilbutazona.

En el edema de caolín en la pata de la rata (tabla 1



figura) así como en la artritis de adyuvante (tabla 2) (aplicación curativa), este compuesto demuestra tener una eficacia significativamente más fuerte ( $P < 0,01$ ) en comparación con la fenilbutazona. In vitro la zítotoxicidad es significante-  
5 mente inferior ( $P < 0,01$ ) que la de la sustancia comparativa (tabla 3).

En la figura se ha registrado graficamente la curva de tiempo-efecto en el edema de caolín en la pata de la rata del ácido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico (A) y como  
10 comparación de la fenilbutazona (B), y de los valores de control (C). En abscisas X una unidad corresponde a 50 minutos y en ordenadas Y una unidad corresponde a 0,05 cc de edema de pata. El número de los animales de ensayo, n, es en cada caso de 30.

15 Metódica del edema de caolín

Según el procedimiento descrito por RIESTERER, I. y JAQUES, R. (Helv. Physiol, Pharmacol, Acta, 25 156 a 159, 1.967), 15 ratas (Sprague-Dawley, machos, de peso 160 a 190  
gramos) reciben por vía oral, en carboximetilcelulosa al  
20 0,5 % (FLUKA), 25 cc/kg de peso corporal de la sustancia del ensayo. 60 minutos más tarde se inyecta suplantamente, en la pata trasera izquierda, 0,05 cc de una suspensión de Bolus-alba al 10 % (Merck, D.A.B. 6) en solución salina al 0,9 %. Ple-  
tismométricamente se mide el volumen de la pata en el animal  
25 vivo al comienzo y después de 5 horas. La diferencia de volumen se compara con el control y se indica como porcentaje de la inhibición.

De los resultados de los ensayos se desprende que el compuesto comprobado, en el edema de caolín, tiene una efi-  
30 cacia 2,5 veces superior que la fenilbutazona. La diferen-



cia está asegurada con  $P < 0,01$ .

Metódica de la artritis inducida con adyuvante

Según el procedimiento descrito por PEARSON, G.M. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 91, 95 (1.956), ratas de Sprague-Dawley, machos, de peso aproximado 160 a 180 g, reciben subcutáneamente, en el tercio del rabo distal, 0,1 cc de adyuvante de la siguiente composición:

12 mg de Myobact. tub. hum. matadas por calor, suspendidas en 1 cc de Paraffinum liquidum (Merck).

La sustancia de ensayo se administra por vía oral en carboximetilcelulosa al 0,5 % (10 cc/kg de peso corporal). 21 días después de la administración del adyuvante, se matan los animales y se mide el diámetro de las patas (dorsoplantaly talocruralmente).

Las indicaciones sobre los efectos inhibidores y la protección se refieren a un control sin tratar. Se seleccionaron los siguientes esquemas de tratamiento:

- I. Tratamiento desde el día de la administración del adyuvante hasta el veinteavo día.
- II. Tratamiento preventivo ; tratamiento 3 días antes de la administración de adyuvante hasta 6 días después (10 veces aplicación de sustancia).
- III. Tratamiento curativo : tratamiento a partir del onceavo día después de la administración del adyuvante hasta el veinteavo día.(10 veces aplicación de sustancia).

De los resultados de los ensayos (tabla 2) se desprende que la sustancia, contrario a la fenilbutazona, en administración continua (esquema I), evita casi totalmente el desarrollo de inflamaciones de las articulaciones (31,6 mg/kg). Se ha de suponer que se trata aquí de un efecto exclusivamente



antiflogístico y no supresivo de la inmunidad, ya que en aplicación preventiva (esquema II) no se puede asegurar un efecto inhibitor. En igual sentido se ha de interpretar el resultado del ensayo de formación de hemaglutinina.

5 La administración curativa (III) indica un efecto inhibitor significativamente más fuerte ( $P < 0,01$ ) de la sustancia de ensayo sobre la artritis de adyuvante manifiesta. El  $ED_{50}$  asciende aproximadamente a  $1/4$  del valor determinado para la fenilbutazona.

10 Metódica del ensayo de formación de hemaglutinina

Como complemento al esquema de tratamiento II (tratamiento preventivo de la artritis con adyuvante) se controla, para enjuiciar las propiedades suprimidoras de la inmunidad de la sustancia de ensayo, el desarrollo temporal de la formación de hemaglutinina por ratones de ayuntamiento consanguíneo después de la administración de eritrocitos heterológicos.

15 Para el compuesto comprobado no se obtiene ninguna influenciación en una dosis de  $31,6 \text{ mg/kg}$  de peso corporal por vía oral.

20 Metódica de las comprobaciones celulocinéticas

Según el procedimiento descrito por KARZEL, K., Arch. Int. Pharmacodyn. 169, N<sup>o</sup> 1, 70 a 82, 1.967, se comprueba la influencia de la sustancia de ensayo sobre la cinética de proliferación de células tumorales de Ehrlich-Acites en cultivos de suspensión durante una duración del cultivo de unas 22 horas.

25 La variación del número de células y la distribución del volumen de células se determina con un aparato contador electrónico (Coulter-Counter ZB) y se determinan, con referencia al control, las concentraciones inhibitoras para una

30

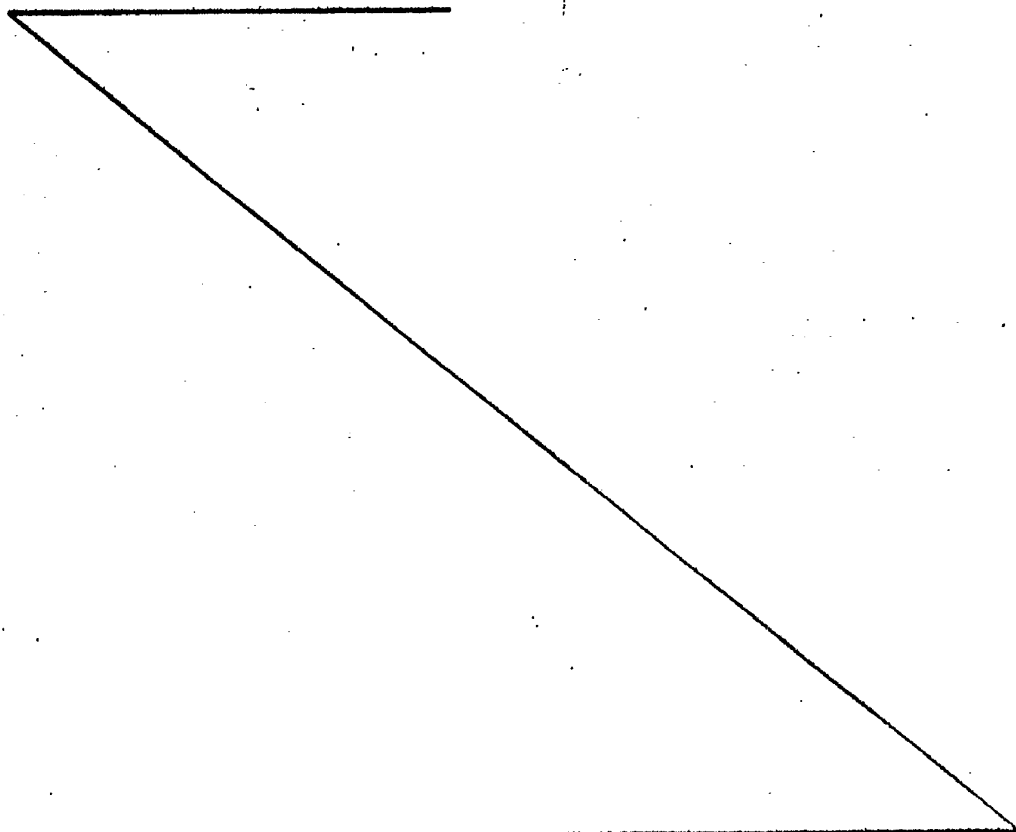


reducción al 16, 50 y 84 % de la proporción de la proliferación de células.

Enjuiciamiento:

5 La proliferación de células se inhibe in vitro en un 50 % con una concentración 2,5 veces superior que con la fenilbutazona. Los análisis de volumen de células y el índice de mitosis indican que la proliferación de células se inhibe durante la intrafase, pero no específicamente en las fases.

10 Efectos farmacológicos o bien antiinflamatorios correspondientes se pudieron señalar también en otros compuestos de la presente invención de los cuales son de destacar, por ejemplo: 3-(4-bifenilil)-3-metil-propionamida, 3-(4-bifenilil)-3-metil-propion-N,N-dimetilamida y 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-metil-propionamida.





T A B L A 1

Acido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico				Fenilbutazona			
Ensayo	Dosis mg/kg	Número de animales	Inhibición en % $\pm$ S $\bar{x}$	Dosis mg/kg	Número de animales	Inhibición en % $\pm$ S $\bar{x}$	
Edema de caolín	3,16	60	3,1 $\pm$ 19,2				
	5,62	60	21,3 $\pm$ 13,7				
	10,00	45	22,2 $\pm$ 10,0	10,00	45	2,7	$\pm$ 18,2
	31,60	45	56,9 $\pm$ 20,8	31,60	45	30,3	$\pm$ 13,3
	56,20	45	66,4 $\pm$ 17,2	56,20	45	38,7	$\pm$ 11,5
	100,00	45	59,8 $\pm$ 17,2	100,00	45	52,9	$\pm$ 13,3

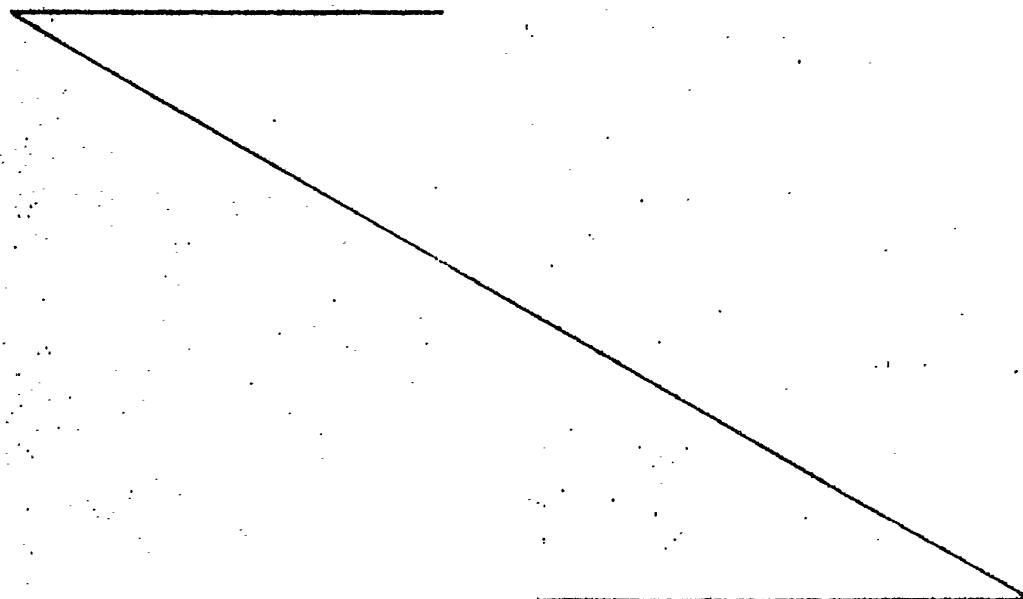


TABLA 2

Acido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico						Fenilbutazona			
Ensayo	Dosis mg/kg	Número de animales	Inhibición en % ± Sx	Protección en %	Dosis mg/kg	Número de animales	Inhibición en % ± Sx	Protección en %	
ACRIMIS DE ADYUVANTES I	3,16	15	59,3 ± 22,2	- 7,5					
	10,00	27	96,2 ± 22,4	64,3					
	31,60	30	99,1 ± 21,7	93,0	31,6	30	80,7 ± 13,2	11,7	
ACRIMIS DE ADYUVANTES II (preventivo)	31,60	30	20,5 ± 19,5	ningún efecto	31,6	30	-5,2 ± 28,5	ningún efecto	
	1,00	30	30,40 ± 23,2		1,78	45	36,5 ± 21,4		
ACRIMIS DE ADYUVANTES III (curativo)	1,78	30	61,20 ± 18,8		3,16	45	29,5 ± 18,2		
	3,16	30	63,10 ± 16,1		5,62	30	49,1 ± 16,5		
	5,62	30	68,50 ± 21,5	ningún efecto	10,00	30	44,9 ± 24,9		
	10,00	30	81,60 ± 17,5		17,80	30	74,5 ± 13,5		
	17,80	30	90,30 ± 19,3		31,60	30	75,4 ± 13,4		
	31,60	30	77,40 ± 14,6						



TABLA 2

Acido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico					
Ensayo	Dosis ng/kg	Número de animales	Inhibición en % ± S.E.	Protección en %	D m
ARTRITIS DE ADYUVANTES  I	3,16	15	59,3 ± 22,2	- 7,5	
	10,00	27	96,2 ± 22,4	64,3	
	31,60	30	99,1 ± 21,7	93,0	
ARTRITIS DE ADYUVANTES  II (preventivo)	31,60	30	20,5 ± 19,5	ningún efecto	
ARTRITIS DE ADYUVANTES  III (curativo)	1,00	30	30,40 ± 23,2	ningún efecto	
	1,78	30	61,20 ± 18,8		
	3,16	30	63,10 ± 16,1		
	5,62	30	68,50 ± 21,5		
	10,00	30	81,60 ± 17,5		
	17,80	30	90,30 ± 19,3		
	31,60	30	77,40 ± 14,6		



Fenilbutazona					
	Dosis mg/kg	Número de animales	Inhibición en % ± S <sub>x</sub>		Protección en %
a	31,6	30	80,7	± 13,2	11,7
seto	31,6	30	-5,2	± 28,5	ningún efec- to
seto	1,78	45	36,5	± 21,4	ningún efec- to
	3,16	45	29,5	± 18,2	
	5,62	30	49,1	± 16,5	
	10,00	30	44,9	± 24,9	
	17,80	30	74,5	± 13,5	
	31,60	30	75,4	± 13,4	

TABLA 3

Acido 3-(4-bifenilil)-3-metilpropiónico			Fenilbutazona			
Ensayo	ED <sub>50</sub> $\pm$ S $\bar{x}$		ED <sub>50</sub> $\pm$ S $\bar{x}$			
Edema de caolín	33,8 (26,2/43,7) mg/kg		87,8 (75,5/102,1) mg/kg			
Artritis de adyuvantes (curativo)	1,78 (1,38/2,29) mg/kg		6,93 (5,63/8,52) mg/kg			
Zitotoxicidad	ID <sub>16</sub>	ID <sub>50</sub>	ID <sub>84</sub>	ID <sub>16</sub>	ID <sub>50</sub>	ID <sub>84</sub>
	1,1x10 <sup>-5</sup> g/ml	4,7x10 <sup>-5</sup> g/ml	2,1x10 <sup>-4</sup> g/ml	4,7x10 <sup>-6</sup> g/ml	1,8x10 <sup>-5</sup> g/ml	6,6x10 <sup>-5</sup> g/ml

Los agentes terapéuticos, que se caracterizan por contener como mínimo un compuesto de fórmula I como sustancia activa, se pueden obtener en la forma usual con los excipientes o diluyentes usuales y los agentes auxiliares técnicos-farmacéuticos usualmente empleados según la forma de aplicación deseada en unidades de dosificación adecuadas para su aplicación.

Un preparado farmacéutico preferente se compone en una forma de administración que es adecuada para aplicación oral o parenteral. Tales formas de administración son especialmente tabletas, tabletas laminares, grageas, cápsulas,

5

10



supositorios y preparados que contienen la sustancia activa, especialmente una sal farmacológicamente compatible, en suspensiones acuosas, agua esterilizada, soluciones salinas isotónicas u otras soluciones.

5 Los preparados farmacéuticos contienen como unidad de dosificación conveniente 20 a 250 mg, preferentemente 80 a 150 mg por dosis. La dosis administrada depende de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad. Para la terapia pueden ser ventajosas dosis diarias de hasta 2 g.

10 Los preparados se componen por regla general de la sustancia activa a emplear según la presente invención con un excipiente, o diluido con un excipiente, o llenado o encapsulado a través de un soporte en forma de una cápsula, de una bolsa, de una cápsula medicinal o de otro recipiente, como material excipiente, que puede servir como  
15 intermediario, como agente sazonzante o como diluyente para el componente activo terapéutico.

Este excipiente puede ser una sustancia sólida, semisólida o líquida.

20 Como excipientes se pueden emplear, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucosa, sorbita, manita, fécula, gum acacia, fosfato de calcio, parafina líquida, manteca de coco, manteca de cacao, alginatos, traganta, gelatina, jarabe de azúcar inverta, celulosa metilica, monolaurato de polioxietilensorbitan, hidroxibenzoatos metílico y propílico. En el  
25 caso de la fabricación de tabletas se puede agregar un lubricante para evitar que los componentes pulverulentos se queden pegados o adheridos en los moldes o punzones de las tabletas. Como lubricantes se pueden emplear, por ejemplo, talco, estearato de aluminio, de magnesio o de calcio.  
30



EJEMPLO

Acido 3-(4-bifenil)-3-metil-propiónico a partir de  
 3-(4-bifenilil)-3-metil-propionitrilo: 5 g de 3-(4-bifenilil)-  
 3-metil-propionitrilo se calientan en 50 cc de lejía sódica  
 5 acuosa al 25 % en peso bajo reflujo hasta que ya no se desa-  
 rolle más amoniaco. Después de diluir con 100 cc de agua se  
 acidifica la solución bajo enfriamiento con ácido sulfúrico al  
 20 % en peso y el ácido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico pre-  
 10 cipitado se separa por filtración, se lava con agua y se re-  
 cristaliza en benceno/éter de petróleo (1:1). Rendimiento  
 4,4 g, p.f. 122/123°C.

Bajo las mismas condiciones se saponifican:

- 3-(4-bifenilil)-3-etil-propionitrilo
- 3-(4-bifenilil)-3-butil-propionitrilo
- 15 3-(4-bifenilil)-2-metil-3-metil-propionitrilo
- 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-metil-propionitrilo.

Ejemplo para tabletas

1. Acido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico	100 mg
2. Polivinilpirrolidona (peso molecular medio 25.000)	20 mg
3. Polietilenglicol (peso molecular medio 4.000)	14 mg
4. Hidroxipropilmetilcelulosa	40 mg
5. Talco	4 mg
6. Estearato de magnesio	2 mg
	180 mg

25 La sustancia activa se humecta con polivinilpirro-  
 lidona en solución acuosa al 10 %, se pasa a través de un ta-  
 miz con un ancho de mallas de 1,0 mm y se seca a 50°C. Este  
 granulado se mezcla con polietilenglicol (peso molecular  
 medio 4.000), celulosa hidroxipropilmetilica, talco y esteara-  
 30 to de magnesio y se prensa a tabletas de 180 mg cada una.



Ejemplo para grageas

	1. Acido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico	120 mg
	2. Lactosa	60 mg
	3. Fécula de maiz	30 mg
5	4. Polivinilpirrolidona	4 mg
	5. Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
		225 mg

La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maiz se granula con una solución acuosa al 8% de la polivinilpirrolidona mediante un tamiz de 1,5 mm, se seca a 50°C y nuevamente se pasa a través de un tamiz de 1,0 mm. El granulado así obtenido se mezcla con estearato de magnesio y se prensa a núcleos de grageas. Los núcleos de grageas obtenidos se recubren en la forma usual de un revestimiento que se compone esencialmente de azúcar y talco.

Ejemplo para ampollas

	1. Sal sódica del ácido 3-(4-bifenilil)-3-metil-propiónico	50 mg
	2. Glicerinformal	7.500 mg
20	3. 1,2-propilenglicol	1.500 mg
	4. Agua destilada	ad. 10 cc

La sustancia activa se disuelve en una mezcla de glicerinformal y 1,2-propilenglicol y agua. Se completa con agua. La solución se filtra en forma esterilizada y se llena en ampollas incoloras de 10 cc y se esteriliza durante 1 hora a 100°C.

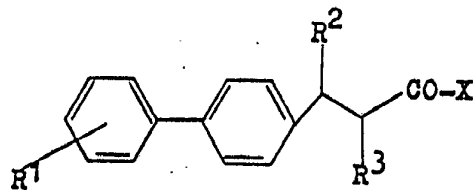
N O T A  
=====

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son



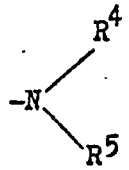
5 susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que este invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Alemania, con el número P 23 29 037.1 de 7 de junio de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS 3-(4-BIFENILIL)-PROPIONICOS; caracte-  
10 terizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de ácidos 3-(4-bifenilil)-propiónicos, sus amidas, nitrilos y sales farmacológicamente compatibles, de fórmula I



I,

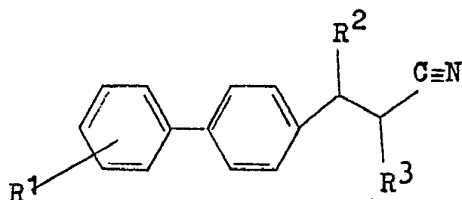
15 en la que R<sup>1</sup> significa hidrógeno, OH, halógeno, o un resto alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa un resto alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, R<sup>3</sup> significa hidrógeno o un resto alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono

no y X significa OH o el resto , donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son

20 iguales o diferentes y significan hidrógeno o un resto alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, ó R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman junto con el átomo de nitrógeno que los enlaza un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que en caso dado puede contener ulteriores heteroátomos o estar sustituidos por  
25 uno o varios restos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono u O-X



significan juntos un átomo de nitrógeno 3 veces enlazado; ca-  
racterizado porque un nitrilo de fórmula VII



VII,

5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tienen los significados arriba indicados,  
se saponifica bajo condiciones ácidas o alcalinas.

2.- Procedimiento para la obtención de ácidos 3-(4-  
bifenilil)-propiónicos, tal y como queda sustancialmente descri-  
to en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid, 30 SET. 1974  
BASF AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GÓMEZ ACEDO Y MUÑOZ  
p. p. Firmados: L. Gómez Fernández