



414953

P.- 54.076

F.C. 19-I-76

Case 5/520
(Verf. b₂)

MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

C07c/A61k

establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

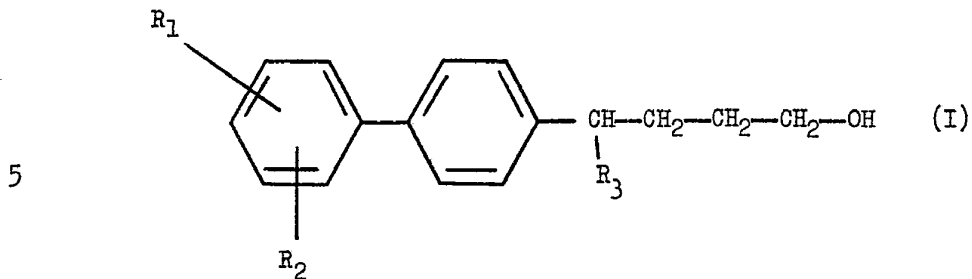
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(4-BIFENILIL)-
-BUTANOLAS"

(Clase Internacional C07c)

414953



El invento concierne a nuevos 4-(4-bifenilil)-butanoles de la fórmula general I



a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, si R_1 adopta el significado de un grupo amino, y a un procedimiento para su preparación.

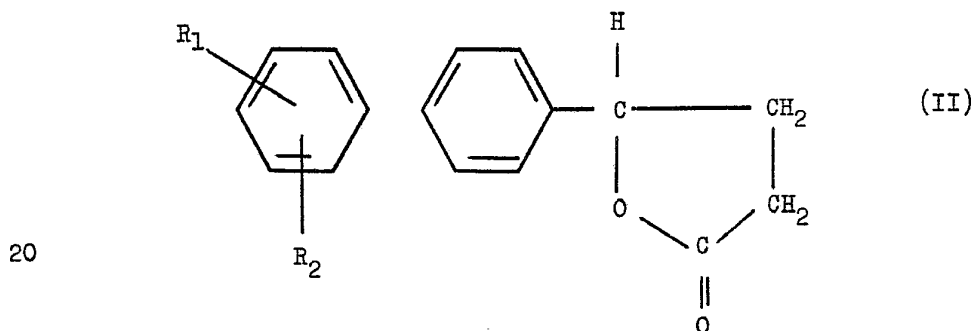
10

En la fórmula general I anterior el radical R_1 significa un átomo de halógeno o el grupo amino, el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y el radical R_3 significa el grupo hidroxilo.

15

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

A partir de compuestos de la fórmula general II





en la que R_1 y R_2 son como se han definido arriba, por reducción mediante hidruros complejos.

En calidad de hidruros complejos entran en consideración preferiblemente hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, bis-(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de sodio, hidruro de sodio y aluminio o borohidruro de sodio, este último en presencia de cloruro de aluminio anhidro o de trifluoruro de boro.

La reducción se efectúa en un disolvente apropiado tal como por ejemplo tetrahidrofurano, ésteres, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, benceno o mezclas de los mismos, preferiblemente a la temperatura ambiente o a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

Los compuestos de la fórmula general I, en que R_1 significa un grupo amino, pueden ser transformados en caso deseado a continuación, con ayuda de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, en sus sales por adición de ácido.

Las lactonas de la fórmula general II se obtienen a partir de las sales de metal alcalino de los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-hidroxi-butíricos adecuadamente sustituidos por tratamiento con un ácido mineral (véase también la Memoria de publicación alemana 21 12 715).

Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, poseen un buen efecto antiflogístico.

414953



Los siguientes compuestos fueron seleccionados e investigados tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su compatibilidad:

- 5 A = 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol
 B = 1-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.
 C = 1-(3'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol

Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema del caolín y al edema de la carragenina 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.

a) Edema del caolín de la pata posterior de la rata.

La provocación del edema se efectuó de acuerdo con las indicaciones de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de NaCl.

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)).

20 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 testigo tratados con sustancia de ensayo. Mediante extrapola-
25 ción gráfica se determinó a partir de los valores de inhibición por-



414953

pués de las diferentes dosis tenían al menos una úlcera, se calcularon las DE_{50} de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)).

d. Toxicidad aguda.

5 La DL_{50} fue determinada después de administración por vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (por 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 y WILCOXON a partir del
10 porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

e) Indices terapéuticos.

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

Los resultados encontrados en este ensayo se indican en las Tablas 1 y 2.

20 Los compuestos citados superan a la fenilbutazona en cuanto a su deseado efecto antiflogístico.

La toxicidad y ulcerogénesis de estas sustancias no es acrecentada en el grado en que se hubiera podido esperar del aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten hacer esperar
25

414953



para los compuestos citados una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.

10.5.73
FC

- 7 -



19

414953

Tabla 1

Sustancia	Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carra- genina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda en la rata DE ₅₀ peroral		Ulcerogénesis de la rata DE ₅₀ peroral	
			mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
A	54	60	2100	1992 - 2331	200	143 - 280
B	31	56	2840	2309 - 3493	> 400 #)	
C	50	46	1680	1235 - 2285	165	111 - 246

#) Después de 200 mg/kg úlceras con 3 de 20 animales; des-
pués de 400 mg/kg, úlceras con 6 de 20 animales.

Tabla 1

Sustancia	Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carra- genina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda DL ₅₀ peroral	
			mg/kg	Límite con 95%
Fenilbutazona	58	69	864	75%
A	54	60	2100	19%
B	31	56	2840	23%
C	50	46	1680	12%

≡) Después de 200 mg/kg úlceras con 3 de 20 animales; después de 400 mg/kg, úlceras con 6 de 20 animales.

19


414953

Edema de la carra- genina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda en la rata DE ₅₀ peroral		Ulcerogénesis de la rata DE ₅₀ 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
60	2100	1992 - 2331	200	143 - 280
56	2840	2309 - 3493	> 400 \approx)	
46	1680	1235 - 2285	165	111 - 246

animales; des-
animales.



19

414953

Tabla 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₃₅ mg/kg (#)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapéutico	
				Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre el efecto ulcerógeno y el efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	57	2100	200	36,8	3,5
B	43,5	2840	400	65,3	9,2
C	48	1680	165	35,0	3,4

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

Tabla 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₃₅ mg/kg (*)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg
Fenilbutazona	63,5	864	106
A	57	2100	200
B	43,5	2840	400
C	48	1680	165

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



414953

Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapéutico	
		Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre el efecto ulcerógeno y el efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
864	106	13,6	1,7
2100	200	36,8	3,5
2840	400	65,3	9,2
1680	165	35,0	3,4

ema del caolín y
nina.



414953

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

5 A una solución de 7,7 g (0,03 moles) de gamma-(2'-
-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona (p. de f. 74-75°C) en 80
ml de 1,2-dimetoxietano se agregan 1,4 g (0,037 moles) de borohi-
druro de sodio y luego, en porciones, con agitación y enfriamien-
to, 1,47 g (0,012 moles) de cloruro de aluminio, manteniéndose la
10 temperatura en 10-20°C. A continuación se prosigue la agitación du-
rante 1 hora a la temperatura ambiente y se trata tal como se des-
cribe en el Ejemplo 12. Se obtienen 7 g de cristales incoloros del
carbinol arriba citado de p. de f. 88°C.

Ejemplo 2

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

15 Una solución de 5 g (0,02 moles) de gamma-(2'-fluor-
-4-bifenilil)gamma-butirolactona en 50 ml de éter anhidro se añade
gota a gota, con agitación a 1,52 g (0,04 moles) de hidruro de li-
tio y aluminio en 50 ml de éter anhidro y se calienta a reflujo du-
20 rante 2 horas. El ulterior tratamiento se efectúa análogamente al
Ejemplo 23. De este modo se obtienen 3 g (57,7% de la teoría) del
carbinol arriba citado de p. de f. 89°C.

Ejemplo 3.

4-(3'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

25 A una solución de 3 g (0,079 moles) de hidruro de li-

414953

19



5 tio y aluminio en 50 ml de éter anhidro se añaden gota a gota en el
 espacio de dos horas una solución de 21,8 g (0,08 moles) de gamma-
 -(3'-cloro-4-bifenilil)-butirolactona (p. de f. 84-85°C) en 50 ml
 de tetrahidrofurano anhidro y 400 ml de éter anhidro. A continua-
10 ción, la mezcla es puesta en ebullición a reflujo durante 6 1/4
 horas con agitación. Para el tratamiento, la mezcla enfriada es mez-
 clada con 3 ml de acetona y 3 ml de acetato de etilo; después de agi-
 tar durante una hora se agregan 15 ml de lejía de sosa aproximadamen-
 te 1 N. El precipitado inorgánico es filtrado con succión, lavado con
15 cloruro de metileno y desechado. Las soluciones orgánicas secas se con-
 centran en vacío, se recristaliza en cloruro de etileno el residuo se-
 co y se obtienen 17,4 g de 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol con
 el punto de fusión 95-96°C (rendimiento: 78,8% de la teoría).

15 Los nuevos compuestos de la fórmula general I
 pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventual-
 mente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de
 preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a
 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a
 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

20 La presente solicitud que corresponde a la pre-
 sentada en la República Federal Alemana, el 15 de Octubre de 1.971,
 bajo el número P 21 51 311.3, se acoge a los beneficios del artículo
 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

414953

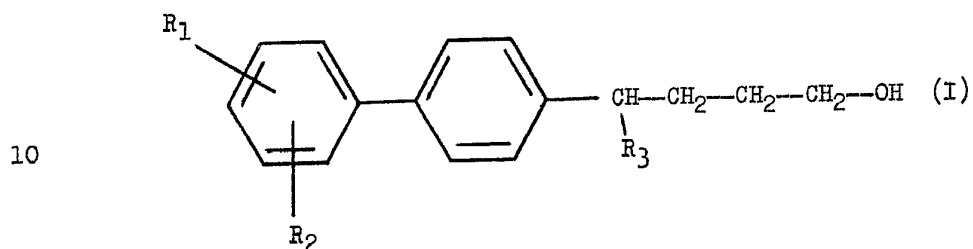
19



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:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-butanoles de la fórmula general I



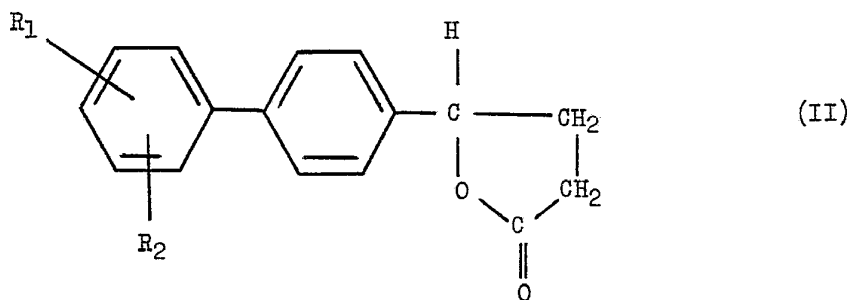
10.5.73
FC

414953

79



en la que el radical R_1 significa un átomo de halógeno o el grupo amino, el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y el radical R_3 significa el grupo hidroxilo, y de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que R_1 represente un grupo amino, caracterizado porque se reduce mediante hidruros complejos en un disolvente a un compuesto de la fórmula general II



en la que los radicales R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente, y en caso deseado se transforma a continuación un compuesto de la fórmula I obtenido, en que el radical R_1 significa un grupo amino, mediante ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido.

2^a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
4-(4-BIFENILIL)-BUTANOLES.

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

10.5.73
FC

414953

19 MAY 1973



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

Madrid, 19 MAYO 1973

P.A.

Alberto de Elizuru
Per Feder.

10.5.73 FC

- 14 -

M/