



P.- 54.077

Case 5/520
(Verf. c)

CO7c//AG/K

414954

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

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

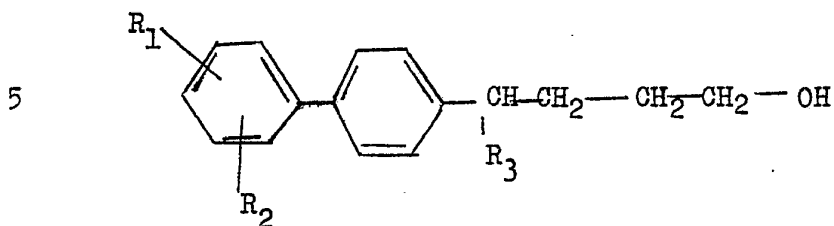
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(4-BIFENILIL)-
-BUTANOLIS"

(Clase Internacional CO7c)

414954



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.

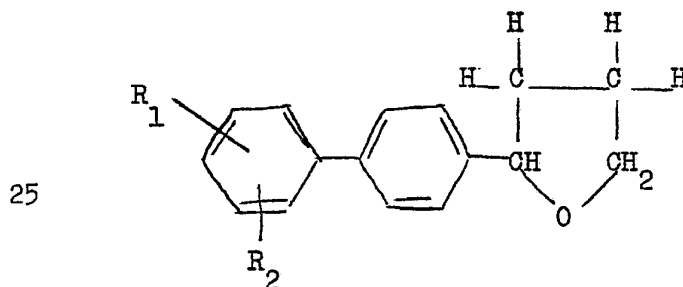
10

En la fórmula general I anterior el radical R_1 significa un átomo de halógeno o el grupo amino,

15 el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno.

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

20 Por reducción de derivados de tetrahidrofuranos de la fórmula general II



12-5-73

414954



en la que los radicales R_1 y R_2 son como se han definido arriba, mediante hidrógeno activado catalíticamente, en presencia de agentes ácidos.

La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente polar, tal como por ejemplo ácido acético glacial, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, pero preferiblemente a la temperatura ambiente. En calidad de agente ácido sirven ácido fosfórico, ácido perclórico o ácido sulfúrico, pero preferiblemente el ácido ortofosfórico, y en calidad de catalizador sirve preferiblemente un metal noble tal como paladio sobre carbón o un soporte similar.

En calidad de disolventes sirven, por ejemplo, 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.

Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen por reducción de ésteres de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos mediante hidruro de litio y aluminio de dioxano a la tempera-

414954



tura ambiente y por subsiguiente ciclodeshidratación de los 1,4-butandioles que resultan en este caso, por ejemplo mediante ácido fosfórico.

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

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

10 A = 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

B = 4-(2'-amino-4-bifenilil)-1-butanol.

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.

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

20 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.

25



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)).

5 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
10 animales testigo tratados con sustancia de ensayo. Mediante 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).

15 b) Edema de la carragenina de la pata posterior de la rata.

Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con 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 NaCl. Las sustancias de
20 ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema. Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición
25 obtenido 3 horas después de la provocación del edema.

414954

19



Los restantes detalles correspondían a los indicados para el caso del edema del caolín.

c) Efecto ulcerógeno

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 sucesivos una vez por día en forma de trituración en tilosa, administradas por sonda de garganta.

4 horas después de la última administración los animales fueron muertos. la mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.

A partir del porcentaje de los animales que después 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

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 porcentaje de los animales que



murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

e) Indices terapéuticos

5 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} 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).

10

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

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

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

25



Tabla 1

496747

Sustancia	Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Ededa de la carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda en la rata DL ₅₀ peroral		Ulcerogénesis de la rata DE ₅₀ peroral	
			mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabili- dades	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabili- dades
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
A	22	16,5	1120	889 - 1411	96	74 - 125
B	27	33	800	661 - 880	74	64 - 85

∞

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

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 anti- exsudativo DL ₅₀ / DE ₃₅	Proporción entre el efecto ulceróge- no y el efecto an- tiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	19,3	1120	96	58,0	5,0
B	30	800	74	25,7	2,5

1
9
1

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

414954



414954

19



El siguiente Ejemplo debe explicar el in
vento con más detalle.

Ejemplo 1

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butanol.

5 6,1 g (0,025 moles) de 2-(2'-fluor-4-bife-
nilil)-tetrahidrofurano(p. de eb._{0,2} 130-131°C) en
50 ml de ácido acético glacial son mezclados con 2,0
ml de ácido ortofosfórico al 85% y son hidrogenados
10 con paladio-carbón a la temperatura ambiente y 3 at-
mósferas hasta la terminación de la absorción de hi-
drógeno. Después de separarse el catalizador, se al-
caliniza, se extrae con éter y a partir del residuo or
gánico se obtienen 3,8 g (62% de la teoría) de 4-(2'-
fluor-4-bifenilil)-butanol con el punto de fusión
15 32-34°C (en ciclohexano-éter de petróleo).

Los nuevos compuestos de la fórmula general
I pueden ser incorporados para la administración far-
macéutica, eventualmente en combinación con otras sus-
tancias activas, en las formas de preparados farmacéu-
20 ticos 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.

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 15 de
25 Octubre de 1971, bajo el número P 21 51 311, se aco-

414954

19 MAYO 1973

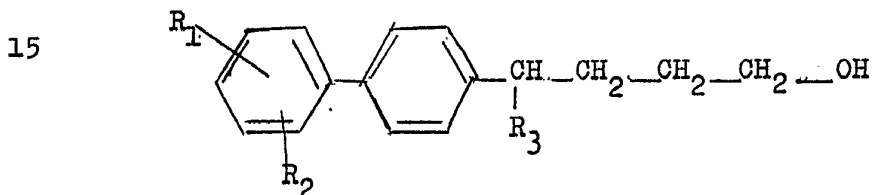
ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

5

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



en la que el radical R₁ significa un átomo de halógeno o el grupo amino, el radical R₂ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y el radical R₃ significa un átomo de hidrógeno, y de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que R₁ represente un grupo amino, caracterizado porque se trata con hidrógeno activado catalíticamente en presencia de agentes

25

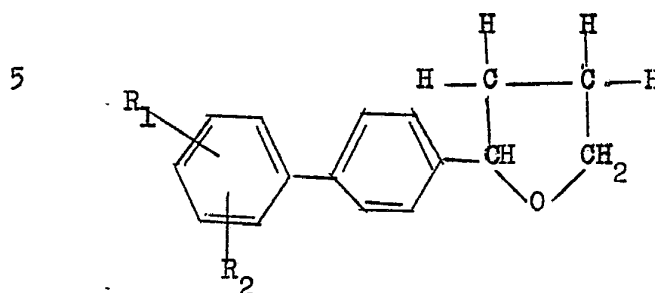
12-5-73

414954

19



ácidos a un derivado de tetrahidrofurano de la fórmula general II



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

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque la reacción se efectúa con hidrógeno en un disolvente polar en presencia de ácido ortofosfórico y de un catalizador de metal noble.

20 3^a.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-butanoles.

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

25

M/ 12-5-73

414954

19



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

19 MAYO 1973
Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu
Per Fodda

NY

12-5-73 CAL.

- 13 -