

414955



P.- 54.078

955

Case 5/520
(Verf. d)

F.C. 19-I-76

CO7c//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

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

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

(Clase Internacional CO7c)

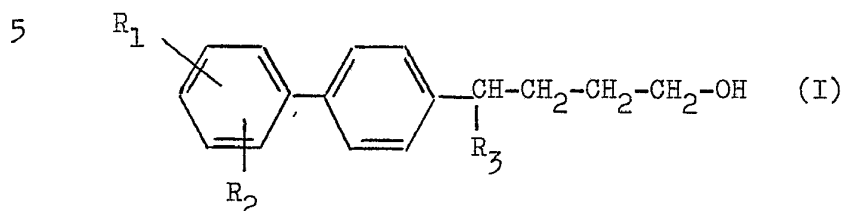
10-5-73

-1-

414955



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

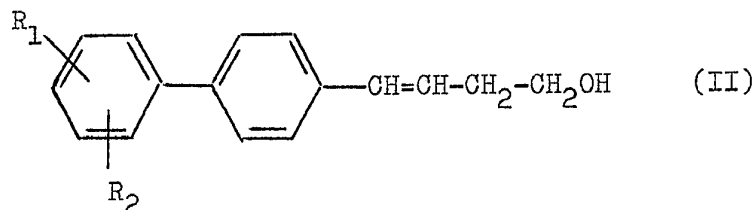


10 a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgá-
nicos o inorgánicos, si R_1 adopta el significado de un gru-
po amino, y a un procedimiento para su preparación.

En la fórmula general I anterior
el radical R_1 significa un átomo de halógeno o el grupo
15 amino,
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
20 acuerdo con el siguiente procedimiento: Por hidrogenación
de compuestos de la fórmula general II

25



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

Es apropiada para ello especialmente la reducción mediante hidrógeno activado catalíticamente. La reacción se lleva a cabo en un disolvente a temperaturas entre -50°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a la temperatura ambiente. En calidad de disolventes
 10 sirven preferiblemente alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol; se trabaja a una presión de hidrógeno de 1 a 100 atmósferas, pero preferiblemente a 5 atmósferas.

En calidad de catalizadores sirven metales finamente divididos del octavo subgrupo del Sistema Periódico,
 15 preferiblemente metales Raney tales como níquel Raney o cobalto Raney. Se hidrogena hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula general I, en que
 20 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.

25 Los compuestos de partida de la fórmula general

414955 19



5 II se obtienen a partir de los 1-(4-bifenilil)-1,4-butano-
dioles por separación de agua, por ejemplo por medio de
clorhidrato de piridina; los butandioles se obtienen por
reducción de ésteres de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butí-
ricos mediante hidruro de litio y aluminio en dioxano a la
temperatura ambiente.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I tie-
nen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, po-
seen un buen efecto antiflogístico.

10 Los siguientes compuestos fueron seleccionados e
investigados tomando en consideración su actividad antiflo-
gística absoluta y su compatibilidad:

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

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

15 Las sustancias fueron investigadas comparativa-
mente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudati-
vo frente al edema del caolín y al edema de la carragenina de
la pata posterior de la rata, así como en cuanto a su ul-
cerogénesis y su toxicidad aguda después de administración
20 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.
25 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 CER-
5 LETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

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
10 umbral promediados de los 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, 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
20 solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de 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 obtenido 3 horas después de la provocación del edema. Los
25 restantes detalles correspondían a los indicados para el caso

414955



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 fué 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.

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 antiexudativo (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.

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

20



19

414955

TABLA 1

Sustancia	Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Ulcerogénesis de la rata	
			mg/kg DI ₅₀ peroral	Límites de confianza con 95% de probabilidad	mg/kg DE ₅₀ peroral	Límites de confianza con 95% de probabilidad
Penilbuta zona	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



414955

TABLA 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₃₅ mg/kg (*)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno	Índice 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
Penilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	19,3	1120	96	58,0	5,0
B	30	800	74	26,7	2,5

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

414955



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

5 Se hidrogena una solución de 4,26 g (0,18 moles) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol (p. de f. 79-80°C) en 80 ml de metanol con 1,0 g de níquel Raney en calidad de catalizador a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación. El residuo sólido es recristalizado en éter de petróleo/ciclohexano. Se obtiene el 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 32-34°C con un rendimiento de 3,7 g (87% de la teoría).

10

Ejemplo 2

4-(2'fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

15 0,5 g (0,0024 moles) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol (p. de f- 79-80°C) son hidrogenados en 30 ml de metanol a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión con adición de 0,3 g de níquel Raney en calidad de catalizador. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación. El residuo remanente, después de la recristalización en éter de petróleo, fun-
20 de a 32- 34°C. El rendimiento es de 0,4 g (80% de la teoría).
25

414955



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.

5 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.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 15 de Octubre de 1971 bajo el nº P 21 51 311, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

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:

20

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

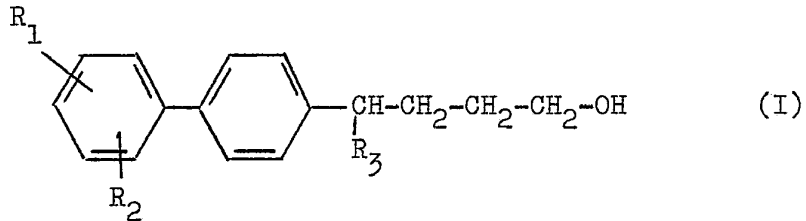
25

10-5-73

-11-

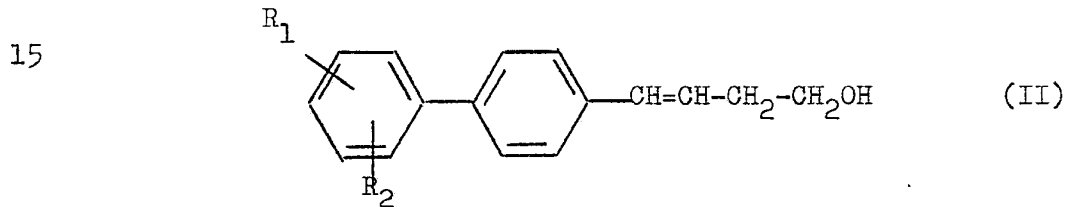
414955

19 MAY 1973



10 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 un átomo de hidrógeno, y de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que R_1 represente un grupo amino, caracterizado porque se hidrogena un compuesto de la fórmula general

II



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

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-

M
10-5-73

414955



racterizado porque la hidrogenación se efectúa mediante hidrógeno activado catalíticamente en un disolvente, y en calidad de catalizadores se utilizan níquel Raney o cobalto Raney.

5 3ª.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-butanoles.

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

10 Esta Memoria consta de trece hojas escritas por una sola de sus caras .

19 MAYO 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Eizaburu
Per Peden

10-5-73/GM