



F.C. 17-I-76

P.- 54.144

5/522 I  
div.

15241  
415241

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

Int. Cl. C 07c

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(4-BIFENILIL)-1-  
-BUTANOL"

(Clase Internacional C07c)

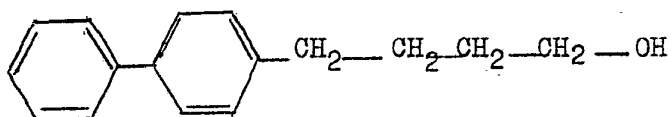
415 241

20 MAR 1954



El invento concierne al 4-(4-bifenilil)-  
-1-butanol de la fórmula I

5

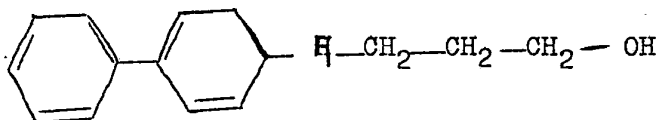


y a un procedimiento para su preparación.

El nuevo compuesto puede ser preparado  
10 de acuerdo con el siguiente procedimiento:

A partir de un compuesto de la fórmula  
general II

15



en la que A significa el grupo hidroximetileno o ceto,  
mediante hidrógeno activado catalíticamente.

En calidad de catalizadores sirven, por  
20 ejemplo, catalizadores de metal noble, y entre éstos  
preferiblemente paladio sobre carbón animal. La  
reducción se efectúa en general a temperaturas en-  
tre 0 y 100°C, preferiblemente a la temperatura am-  
biente, a una presión de hidrógeno de 1 a 100 atmós-  
25 feras, preferiblemente a 3 hasta 10 atmósferas y en

415241

26 MAR 1973



presencia de un disolvente apropiado, tal como por ejemplo un alcohol, éster de ácido carboxílico o ácidos carboxílicos inferiores. No obstante, el compuesto de la fórmula general II puede también ser  
5 hidrogenado en presencia de óxido de cobre y cromo o de óxido de zinc y cromo en calidad de catalizadores a temperaturas entre 150 y 300°C y una presión de hidrógeno de 150 hasta 300 atmósferas para formar el nuevo compuesto de la fórmula I.

10 El butandiol de la fórmula II se obtiene por ejemplo mediante reducción de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico mediante hidruro de litio y aluminio o mediante borohidruro de sodio en presencia de cloruro de aluminio anhidro a la temperatura ambiente y en presencia de un disolvente apropiado tal  
15 como por ejemplo dimetoxietano.

El compuesto ceto de la fórmula general II se forma en la reducción de 5-(4-bifenilil)-2(3H)-furanona por ejemplo mediante hidruro de litio y aluminio. Esta furanona se puede obtener por acción de  
20 anhídrido de ácido acético sobre ácido 4-(4bifenilil)-4-oxo-butírico.

El nuevo compuesto de la fórmula I posee valiosas propiedades farmacológicas; especialmente,  
25 posee un buen efecto antiflogístico.

415241

26 MAR 1954



El 4-(4-bifenilil)-1-butanol fue investi-  
gado tomando en consideración su actividad antiflo-  
gística absoluta y su compatibilidad. La sustancia  
fue investigada comparativamente con fenilbutazona  
5 en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al ede-  
ma del caolín y al edema de la carragenina de la pa-  
ta posterior de la rata, así como en cuanto a su ul-  
cerogénesis y su toxicidad aguda después de adminis-  
tración por vía oral a la rata.

10 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 in-  
15 yección 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 rea-  
lizó 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 an-  
tes de la provocación del edema mediante sonda de  
garganta. 5 horas después de la provocación del edema  
se compararon los valores de umbral promediados de  
25 los animales testigo tratados con sustancia de ensayo.

415241

26 MAY 1962



Mediante extrapolación gráfica se determinó, a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, la dosis que conducía a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE<sub>35</sub>).

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

Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con las indicaciones 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 ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema. Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se utilizó el valor de medición obtenido 3 horas después de provocación del edema. Los restantes detalles correspondían a los indicados para el edema del caolín.

15                    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 tì-  
25                    losa, administradas mediante sonda de garganta.

415241

26



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  
5 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 adminis-  
10 tración por vía 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 siem-  
pre que fue posible de acuerdo con LITCHFIELD y  
15 WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron después de las diferentes dosis en el espacio de 14 días.

e) Indices terapéuticos :

Los índices terapéuticos, como medida de  
20 la amplitud terapéutica, fueron calculados por formación del cociente entre la  $DE_{50}$  para la ulcerogénesis o de 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  
25 la carragenina).



Los resultados encontrados con estos ensayos se indican en las Tablas 1 y 2.

El compuesto citado supera a la fenilbutazona en cuanto a su deseado efecto antiflogístico.

5           La toxicidad y la ulcerogénesis de esta sustancia no están aumentadas en el grado que se hubiera podido esperar del aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten esperar para el compuesto  
10           citado una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

15

20

25

Tabla 1.

Sustancia	Edema del caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema de la carra- genina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata DL <sub>50</sub> peroral		Ulcerogénesis de la rata DE <sub>50</sub> peroral	
			mg/kg	Limites de confi- anza con 95% de pro- babilidad	mg/kg	Limites de confi- anza con 95% de pro- babilidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
4-(4-bifenilil)- -1-butanol	9,6	9,8	830	703 - 974	48,3	42,2 - 55,3

415241



Tabla 2.

Sustancia	Efecto anti- exsudativo DE <sub>35</sub> mg/kg *)	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> mg/kg	Efecto ulce- rígeno DE <sub>50</sub> mg/kg	Indice terapéutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>	Proporción entre efecto ulcerígeno y efecto antiexsudativo DE <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
4-(4-bifenilil)- L-butanol	9,7	830	48,3	85,5	4,99

\*) Media aritmética de la DE<sub>35</sub> para el edema del caolín y la DE<sub>35</sub> para el edema de la carragenina.

415241

26



415241

26



Ejemplo 1

a) 1-(4-bifenilil)-1,4-butandiol.

7,6 g de hidruro de litio y aluminio se suspenden en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, se  
5 incorpora con agitación y enfriamiento a aproximada-  
mente 10°C la solución de 25,4 g de ácido 4-(4-bife-  
nilil)-4-oxo-butírico (p. de f. 187°C) en 100 ml de  
tetrahidrofurano anhidro y se calienta luego a refluj  
10 jo durante 3 horas. Se añade primero algo de acetato  
de etilo, luego agua helada, se acidifica con ácido  
sulfúrico al 50%, se alcaliniza por adición de lejía  
de sosa y se extrae con éter. La solución en éter es  
lavada con agua, secada con sulfato de sodio y libe-  
rada del disolvente. El residuo remanente se tritura  
15 con éter de petróleo y se le recristaliza en ciclohexa-  
no/acetato de etilo.

Se obtienen 18,5 g (76,5% de la teoría) de  
1-(4-bifenilil)-1,4-butandiol incoloro de p. de f.  
79-80°C.

20 b) 4-(4-bifenilil)-1-butanol.

9,68 g (0,04 moles) de 1-(4-bifenilil)-1,4-  
-butandiol (p. de f. 79-80°C) se disuelven en 100 ml  
de metanol, se agrega 1 g de paladio sobre carbón en  
calidad de catalizador y se hidrogena a la temperatu-  
25 ra ambiente y 5 atmósferas de presión hasta que se ha

415241

26



absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Luego se filtra con succión del catalizador, se separa el disolvente del filtrado por destilación, obteniéndose un residuo sólido, que se recristaliza en éter de petróleo y un poco de acetato de etilo. Se obtienen 8,32 g (93% de la teoría) de cristales incoloros del 4-(4-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 75-76°C)

#### Ejemplo 2

#### 4-(4-bifenilil)-1-butanol

10 2,4 g (0,01 moles) de 4-(4-bifenilil)-4-oxo-1-butanol (p. de f. 125-126°C) son disueltos en 60 ml de metanol e hidrogenados a 50°C y 5 atmósferas de presión con adición de 0,6 g de paladio sobre carbón (al 10%) en calidad de catalizador. Después de absorción  
15 de la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación. El residuo sólido remanente es recristalizado en éter de petróleo/ciclohexano. Se obtiene el 4-(4-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 74-76°C con un  
20 rendimiento de 1,5 g (68% de la teoría).

El nuevo compuesto de la fórmula I puede ser incorporado, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La  
25 dosis individual es de 10 a 200 mg, preferiblemente de

415241 26 MAR 1973



50 a 150 mg, y la dosis diaria es de 50 a 500 mg, preferiblemente de 70 a 300 mg.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 15 de Octubre de 1971, bajo el número P 21 51 312.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

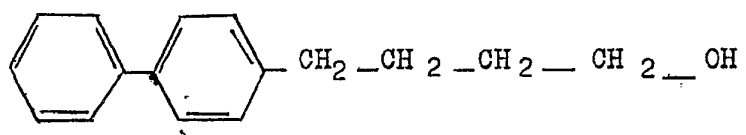
10

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)-1-butanol de la fórmula I

20



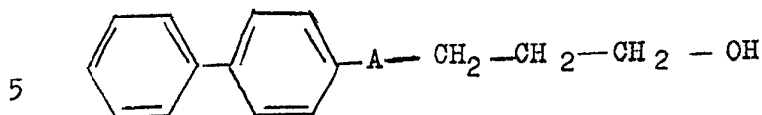
25 caracterizado porque se reduce, con hidrógeno activa-

415241



26 MAYO 1973

do catalíticamente, un compuesto de la fórmula general II



en la que A significa el grupo hidroximetileno o ceto.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación  
10 1ª, caracterizado porque la reducción del compuesto de la fórmula II se lleva a cabo con paladio sobre carbón animal y a la temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de 3 hasta 10 atmósferas en presencia de un disolvente.

15 3ª.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-1-butanol.

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

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

Madrid, P.A. 26 MAYO 1973

Alberdo de Elizaburu  
P. A. 26 MAYO 1973

25

21-5-73 CAL.

- 13 -

Rg