

26



P.- 54.145

15242

5/522 II  
div.

F.C. 16-I-76

Int. Cl. CO7c

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION 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

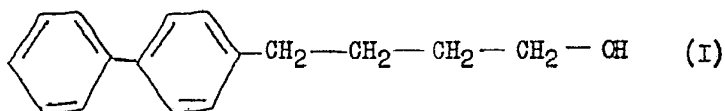
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
4-(4-BIFENILIL)-1-BUTANOL"  
(Clase Internacional CO7c)

415242

26 MAY 1973



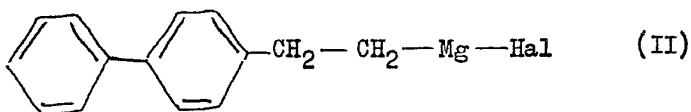
El invento concierne al 4-(4-bifenilil)-1-butanol de la fórmula I



y a un procedimiento para su preparación.

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

10 Por reacción de un compuesto de Grignard de la fórmula general II



20 en la que Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con óxido de etileno. La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano, benceno o mezclas de éstos y a temperaturas entre  $-40^{\circ}$  y  $+70^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a temperaturas entre  $0^{\circ}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ . Puede ser ventajoso que la reacción se lleve a cabo con utilización de un gas protector, por ejemplo nitrógeno.

Los compuestos de partida de la fórmula general II son conocidos en la bibliografía.

25 El nuevo compuesto de la fórmula I posee valio-

415242

26 MAY



5as propiedades farmacológicas, especialmente, posee un buen efecto antiflogístico.

El 4-(4-bifenilil)-1-butanol fue investigado tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su compatibilidad. La sustancia fue investigada 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 realizó con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (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 mediante sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de umbral promediados de los animales testigo

415242



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 conducía a una debilitación de 35% de la hinchazón ( $DE_{35}$ ).

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  
10                    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  
15                    del edema. Los restantes detalles correspondían a los indicados para el 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  
20                    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 mediante sonda de garganta.

25                    4 horas después de la última administración

415242

26 MAYO



5 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.

10 La  $DL_{50}$  fue determinada después de administración 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 siempre que fue posible de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron después de las diferentes dosis en el espacio de 14 días.

e) Indices terapéuticos:

15 Los índices terapéuticos, como medida de 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 antiexsudativo (ensayo del edema del caolín y del edema de la carragenina).

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

25 El compuesto citado supera a la fenilbutazona

415242

26 MAYO



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 citado una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenil-butazona.

10 El siguiente Ejemplo debe explicar el invento con más detalle.

15

20

25

24-MAY-73

415242

26 MAYO



Tabla 1

Sustancia	Edema del caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata DL <sub>50</sub> peroral		Ulcerogénesis en la rata DE <sub>50</sub> 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
4-(4-bifenilil)-1-butanol	9,6	9,8	830	703 - 974	48,3	42,2 - 55,3

Tabla 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE <sub>35</sub> mg/kg *	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> mg/kg	Efecto ulcerógeno DE <sub>50</sub> mg/kg	Índice terapéutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
4-(4-bifenilil)-1-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.

415 242

26 MAY 1957



Ejemplo

4-(4-bifenilil)-1-butanol

5 En la solución de un compuesto de Grignard a base de 16,0 g (0,061 moles) de bromuro de 2-(4-bifenilil)-etilo (p. de f. 39-40°C) y 1,5 g (0,062 átomos-gramo) de virutas de magnesio en 150 ml de éter absoluto se añade gota a gota, con vigorosa agitación, a aproximadamente 0°C, una solución enfriada de 4,0 g (0,091 moles) de óxido de etileno en 80 ml de éter absoluto. Se continúa la agitación a 0 hasta 10°C, se deja reposar durante la noche, la mezcla se pone en ebullición a reflujo durante 30 minutos más y después del enfriamiento se trata de modo usual con adición de ácido clorhídrico 2 N. La solución en éter lavada a neutralidad es secada y concentrada. 10 Se destila el residuo en alto vacío (p. de eb. 0,1 mm : 148-149°C) y se recristaliza en éter de petróleo. De este modo se obtiene 4-(4-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 75-76°C (rendimiento: 54% de la teoría).

15 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 dosis individual es de 10 a 200 mg, preferiblemente de 50 a 150 mg, y la dosis diaria es de 50 a 500 mg, preferiblemente 20 de 70 a 300 mg.

+15242

26 MAYO 1973



5

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

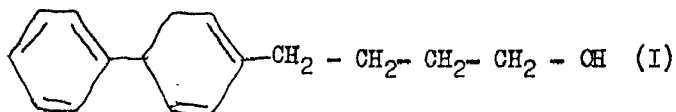
REIVINDICACIONES

10

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 detallan en las reivindicaciones siguientes:

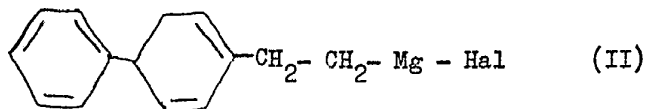
15

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



20

se hace reaccionar un compuesto de Grignard de la fórmula general II



25

24-MAY-73

415242

26 MAYO



en la que Hal representa un átomo de clor, bromo o yodo,  
con óxido de etileno en presencia de un disolvente.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque en calidad de disolvente se utilizan  
5 dietiléter, tetrahidrofurano, dimetoxietano, benceno o  
mezclas de éstos.

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

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

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

Madrid,

P.A.

26 MAYO 1973

15 *Alberto de Elizaburu*  
P.A. Elizaburu

20

25

*ELIZABURU*  
24-MAY-73 MIL