

415243

26 MAYO 1973

P. - 54.146

5/522 III
div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	CO7C

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

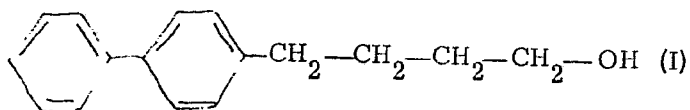
entidad alemana

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

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

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

5



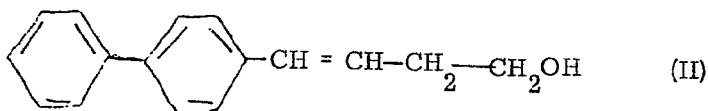
y a un procedimiento para su preparación.

10

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

Por hidrogenación del 4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol
de la fórmula II

15



con ayuda de hidrógeno activado catalíticamente.

20

En calidad de catalizadores son especialmente apropiados metales Raney tal como níquel Raney o cobalto Raney. La presión de hidrógeno puede encontrarse entre 1 y 100 atmósferas. Se trabaja preferiblemente en un disolvente; disolventes ventajosos son alcoholes tales como por ejemplo metanol, etanol, o propanol. La reacción se efectúa a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado, pero preferiblemente a la temperatura ambiente.

25

El 4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol de la fórmula II utilizado como compuesto de partida se obtiene por reducción de ésteres de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico mediante hidruro de litio y aluminio en dioxano a la temperatura ambiente y subsiguiente separación de agua desde el 1,4-bu-
5 tandiol que resulta de este modo, por ejemplo mediante clorhidrato de piridina.

El ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico utilizado como compuesto de partida, o sus ésteres, pueden prepararse por reacción de bifenilo con anhídrido de ácido succínico o un
10 halogenuro-éster de ácido succínico en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de aluminio anhidro, en un disolvente tal como por ejemplo nitrobenzono o cloruro de metileno, a temperaturas entre 0° y 80°C.

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

El 4-(4-bifenilil)-1-butanol fue investigado tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su com-
20 patibilidad. 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
25 a la rata.

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

5 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. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

10 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 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}).

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

25 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.

5

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.

10

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.

15

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)).

20

d) Toxicidad aguda.

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}

25

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) Índices terapéuticos:

5 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).
10

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.

15 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
20 claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.

El siguiente Ejemplo debe explicar el invento con más detalle.

25

Tabla 1

Sustancia	Edema del caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata		Ulcerogénesis en la rata	
			DL ₅₀ peroral mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	DE ₅₀ peroral 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 ₃₅ mg/kg *)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapéutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
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 DE₃₅ para el edema del caolín y la DE₃₅ para el edema de la carragenina.

Ejemplo

4-(4-bifenilil)-1-butanol

5 0,85 g (0,0037 moles) de 4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol
(p. de f. 142-143°C) son disueltos en 50 ml de metanol e hidro-
genados a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión
con adición de 0,4 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 sólido es recrystalizado en éter de
10 petróleo/ciclohexano. Se obtiene el 4-(4-bifenilil)-1-butanol
de p. de f. 72-73°C con un rendimiento de 0,8 g (94% de la
teoría). zxz

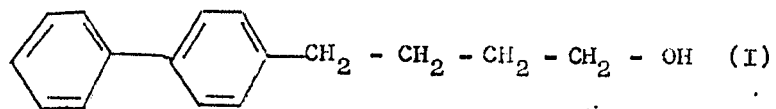
15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en
la República Federal Alemana, el 15 de Octubre de 1971, bajo
el número P 21 51 312. 2, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre la Propiedad Industrial.

20

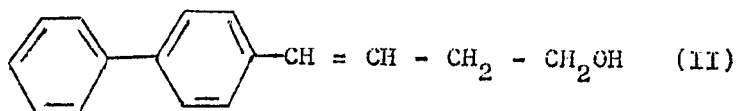
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In-
vención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25 1^a. - Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-
1-butanol de la fórmula I



5 caracterizado porque se hace reaccionar el 4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol de la fórmula II



10
 con hidrógeno activado catalíticamente a una presión de 1 a 100 atmósferas y a la temperatura ambiente o a temperaturas que van hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

15 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque en calidad de catalizadores sirven níquel Raney o cobalto Raney, y la reacción se lleva a cabo en un disolvente a la temperatura ambiente y a una presión de 5 atmósferas.

20 3a.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-1-butanol.

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

25

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

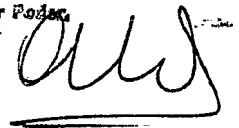
Madrid, 30 MAR. 1976

5

P.A.

Alberto de Elizaso

Por Poder



10

15

20

25

25.3.76

JMM/.