

4 152 44

26 MAYO 1973

P- 54.147

5/522 IV
Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:

C07C

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

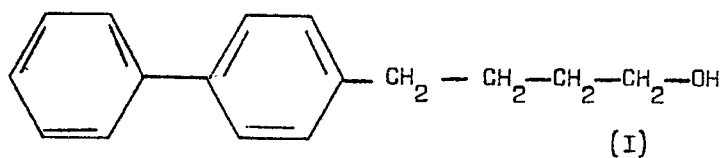
establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República
Federal Alemana

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

(Clase Internacional C07c)

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

5



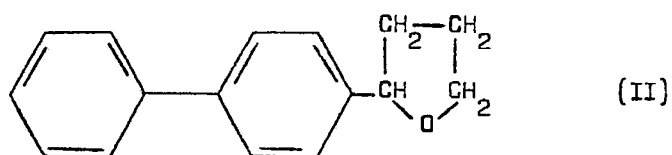
10

y a un procedimiento para su preparación.

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

Por tratamiento de 2-(4-bifenilil)-tetra-
hidrofurano de la fórmula II

15



20

mediante hidrógeno activado catalíticamente en presencia de
un agente ácido y preferiblemente de un disolvente polar.
En calidad de agente ácido sirven por ejemplo ácidos fosfó-
ricos, ácido sulfúrico o ácido perclórico, pero especial-
mente ácido ortofosfórico, y en calidad de disolvente polar

25

sirve ácido acético glacial. La reacción se efectúa a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado, pero preferiblemente a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 1 hasta 100 atmósferas, pero de modo preferente a 5 atmósferas. En calidad de catalizadores sirven preferiblemente metales nobles sobre un soporte, por ejemplo paladio sobre carbón.

El compuesto de partida de la fórmula II se obtiene mediante ciclodeshidratación del 1,4-butandiol, por ejemplo mediante ácido fosfórico. El 1,4-butandiol 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.

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 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 nitrobenzeneo 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 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 (Arzneimittelforsch. 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 tratador con sustancias 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 (DE₃₅).

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

5 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 10 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.

c) Efecto ulcerógeno

15 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 mediante sonda de garganta. 20

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, 25

tenían al menos un úlcera; se calcularon las DE_{50} de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)).

d) Toxicidad aguda.

5 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.

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

25 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 fenilbutazona..

5

El siguiente Ejemplo debe explicar el
invento con más detalle.

TABLA 1

Sustancia	Edema del ceg lin DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carra- genina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata		Ulcerogénesis de la rata	
			DL ₅₀ mg/kg	Limites de confianza con 95% de probabi- lidad	mg/kg	DE ₅₀ peroral Limites de con- fianza con 95% de probabilidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
4-(4-bifenil- 111)-1-butano1	9,6	9,8	830	703 - 974	48,3	42,2 - 55,3

TABLA 1

Sustancia	Edema del cao lín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema de la carra- genina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda de DL ₅₀ peroral	
			mg/kg	Límites de con 95% de lidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 -
4-(4-bifeni- lil)-1-butanol	9,6	9,8	830	703 -

Edema de la carra- genina DE ₃₅ peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata DL ₅₀ peroral		Ulcerogénesis de la rata DE ₅₀ peroral	
	mg/kg	Limites de confianza con 95% de probabi- lidad	mg/kg	Limites de con- fianza con 95% de probabilidad
69	864	793 - 942	106	82 - 138
9,8	830	703 - 974	48,3	42,2 - 55,3

TABLA 2

Sustancia	Efecto anti-exsudativo DE ₃₅ mg/kg *)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DL 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.

TABLA 2

Sustancia	Efecto anti-exsudativo DE ₃₅ mg/kg *)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DL ₅₀ mg/kg	Int
				Proporción en efecto tóxico efecto anti- DL ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6
4-(4-bifenilil-1-butanol	9,7	830	48,3	85,5

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

Toxicidad aguda mg/kg	Efecto ulcerógeno DL 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
864	106	13,6	1,7
830	48,3	85,5	4,99

Edema del caolín y
renina.

Ejemplo

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

5 5,6 g (0,025 moles) de 2-(4-bifenilil)tetra
hidrofurano (p. de eb. 0,1: 121-123°C) son hidrogenados en
50 ml de ácido acético glacial y 2 ml de ácido fosfórico al
85% con adición de 1 g de paladio (al 10%) sobre carbón, a
la temperatura ambiente y 3 atmósferas de presión. Después
de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se fil-
10 tra con succión el catalizador, el filtrado se incorpora
con agitación en 300 ml de agua y se neutraliza con carbo-
nato de sodio, y se recoge en éter el producto oleoso pre-
cipitado. El residuo sólido que queda después de separar
por destilación el éter es recristalizado en éter de petró-
15 leo. Se obtiene el 4-(4-bifenilil)-1-butanol de p. de f,
74-75°C con un rendimiento de 3,5 g (61,8% de la teoría).

El nuevo compuesto de la fórmula I puede
ser incorporado, para la administración farmacéutica,
eventualmente en combinación con otras sustancias activas,
20 en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La do-
sis individual es de 10 a 200 mg, preferiblemente de 50 a
150 mg, y la dosis diaria es de 50 a 500 mg, preferiblemen-
te de 70 a 300 mg.

Esta solicitud que corresponde a la pre-
25 sentada en la República Federal Alemana, el 15 de Octubre

de 1971, bajo el nº P 21 51 312.2, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5
f
f

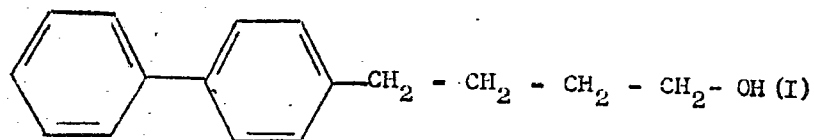
REIVINDICACIONES

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 recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

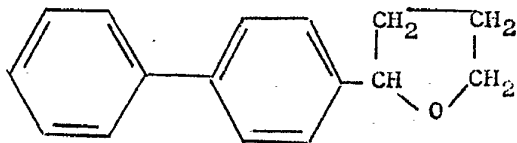
1a.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-1-butanol de la fórmula I



20

caracterizado porque se hace reaccionar 2-(4-bifenilil)-tetrahydrofurano de la fórmula II

25



(II)

5

con hidrógeno activado catalíticamente en presencia de un agente ácido y de un disolvente polar, 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.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de agente ácido se utiliza ácido fosfórico y en calidad de disolvente polar se utiliza ácido acético glacial, y la reacción se efectúa a la temperatura ambiente en presencia de paladio sobre carbón.

15

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

20

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

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

25

Madrid, 30 MAR. 1976

P.A.

Alberto de Eizola

Por Poder.

25.3.76

JMM/.