



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.10.72 (P. 173623)

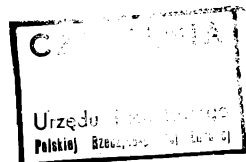
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 31/14

Int. Cl.²
C07C 31/14



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss (Republi-
ka Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowego 4-/4-bifenylilo/-butanolu-1

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego 4-/4-bifenylilo/-butanolu-1 o wzorze 1.

Według wynalazku nowy związek wytwarza się przez traktowanie 2-/4-bifenylilo/-tetrahydrofuranu o wzorze 2 za pomocą katalitycznie aktywowanego wodoru, w obecności kwaśnego czynnika i polarnego rozpuszczalnika. Jako kwaśne czynniki stosuje się, np. kwas fosforowy, kwas siarkowy lub kwas nadchlorowy, w szczególności kwas ortofosforowy. Jako polarny rozpuszczalnik stosuje się lodowaty kwas octowy lub tetrahydrofuran, eter, dioksan, dwumetoksyetan, eter dwumetylowy glikolu dwumetylenowego, benzen lub mieszaninę rozpuszczalników. Reakcję prowadzi się w temperaturach do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, korzystnie jednak w temperaturze pokojowej, przy ciśnieniu wodoru wynoszącym 1—100 atm, korzystnie 5 atm. Jako katalizatory służą korzystnie metale szlachetne na nośniku, np. pallad na węglu.

Związek wyjściowy o wzorze 2 otrzymuje się przez cyklodehydratację odpowiedniego butanodiolu-1,4, np. za pomocą kwasu fosforowego.

Butanodiol otrzymuje się, np. przez redukcję kwasu 4-/4-bifenylilo/-4-keto-masłowego za pomocą wodoru litowoglinowego lub borowodoru sodowego, w obecności bezwodnego chlorku glinu, w temperaturze pokojowej i w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika, np. dwumetoksyetanu.

Kwas 4-/4-bifenylilo/-4-keto-masłowy lub jego

2

estry można otrzymać przez reakcję bifenylu z bezwodnikiem kwasu bursztynowego lub z halogenkiem estru kwasu bursztynowego, w obecności kwasu Lewisa, np. bezwodnego chlorku glinowego, w rozpuszczalniku, np. w nitrobenzenie lub chlorku metylenu, w temperaturze 0°—80°C.

Nowy związek o wzorze 1 wykazuje wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności dobre działanie przeciwzapalne.

4-/4-bifenylilo/-butanol-1 badano pod względem jego bezwzględnego działania przeciwzapalnego i dobrej tolerancji tego związku przez żywe organizmy. Substancję poddano badaniom porównawczym z fenyllobutazonem, na działanie przeciwwysiękowe wobec obrzęków, wywołanych kaolinem lub karagenem, na tylnych łapach szczurów doświadczalnych oraz na jej aktywność wrzodotwórczą i ostrą toksyczność, po stosowaniu doustnie szczurom.

a). Obrzęk kaolinowy na tylnej łapie szczura.

Wyzwolenie obrzęku przeprowadzano metodą Hillebrecht'a [Arzneimittel-Forsch. 4, 667 (1954)], przez podpodszwowe wstrzyknięcie 0,05 ml 10% zawiesiny kaolinu w 0—85% roztworze NaCl.

Pomiar grubości łapy szczura przeprowadza metodą Doepfner'a i Cerletti'ego (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

Samce szczurów FW 49 o ciężarze 120—150 g

otrzymały poddawaną badaniu substancję na 30 minut przed wywołaniem obrzęku, za pomocą zgłębnika przelykowo-żołądkowego. Po 5 godzinach od spowodowania obrzęku otrzymane wartości obrzmienia u zwierząt traktowanych badaną substancją porównano z wartościami otrzymanymi u zwierząt kontrolnych. Przez graficzną ekstrapolację procentowych wartości zahamowania obrzęku, określonych przy stosowaniu różnych dawek, oznaczono dawkę, która prowadzi do 35% zmniejszenia obrzęku (ED_{35}).

Wyzwolenie obrzęku, wywołanego karagenem przeprowadzono metodą Winter'a i inn. (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), przez podopodszwowe wstrzyknięcie 0,05 ml 1% roztworu karagenu w 0,85% roztworze NaCl. Badaną substancję wprowadzono na 60 minut przed wywołaniem obrzęku. Dla oceny działania hamującego obrzęk oznaczono wartości pomiarowe, otrzymane po 3 godzinach od wywołania obrzęku. Dalej postępowano analogicznie, jak przy obrzęku wywołanym kaolinem.

c). Działanie wrzodotwórcze

Badanie na działanie wrzodotwórcze prowadzono na szczurach FW 49 obu płci (1:1), o ciężarze 130–150 g. Zwierzęta otrzymały badaną substancję raz dziennie, w ciągu 3 kolejnych dni, w postaci rozartej mieszaniny z tylozą, za pomocą zgłębnika przelykowo-żołądkowego. W 4 godziny po ostatnim zaaplikowaniu, zwierzęta zabito i zbadano śluzówkę żołądka i dwunastnicy na owrzodzenia. Ze składu procentowego zwierząt, które po różnych dawkach wykazały co najmniej

jeden wrzód, obliczono wartość ED_{50} metodą Litchfield'a i Wilcoxon'a (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1945)).

d). Ostra toksyczność

Ostrą toksyczność LD_{50} oznaczono po podawaniu doustnym samcom i samicom szczurów FW 49 (1:1), o przeciętnym ciężarze 135 g. Substancję podawano rozartą w tylozie. Obliczenie DL_{50} , prowadzono, o ile to było możliwe, metodą Litchfield'a i Wilcoxon'a z procentowego składu zwierząt, które po różnych dawkach padły w ciągu 14 dni.

e). Wskaźnik terapeutyczny

Wskaźnik terapeutyczny jako miernik zakresu terapeutycznego obliczono jako iloraz z wartości ED_{50} oznaczonej dla działania wrzodotwórczego względnie z wartości LD_{50} (doustnie), oznaczonej na szczurach oraz wartości ED_{35} , oznaczonej w badaniu na działanie przeciwwysięgowe (test na obrzęk kaolinowy i karagenowy).

Otrzymane w tych badaniach wyniki podane są w tablicy 1 i 2.

Wyniki z nich, że nowa substancja przewyższa znany fenyllobutazon pod względem działania przeciwzapaleniowego.

Toksyczność i czynność wrzodotwórcza nowej substancji nie zwiększa się przy tym w stopniu, jakiego należało oczekiwać na podstawie wzrostu czynności przeciwzapaleniowej. Uzyskuje się dzięki temu znacznie korzystniejszy wskaźnik terapeutyczny dla nowego związku, który świadczy o jego korzystniejszym zakresie terapeutycznym od zakresu znanego dla fenyllobutazonu.

Tablica 1

Substancja	Obrzęk kaolinowy ED_{35} per os mg/kg	Obrzęk karagenowy ED_{35} per os mg/kg	Ostra toksyczność na szczurach LD_{50} per os		Czynność wrzodotwórcza na szczurach ED_{50} per os	
			mg/kg	granica tolerancji przy 95% prawdopodobieństwie	mg/kg	granica tolerancji przy 95% prawdopodobieństwie
Fenyllobutazon	58	69	864	793–942	106	82–138
4-/4-bifenylilo/-butanol-1	9,6	9,8	830	703–974	48,3	42,2–55,3

Tablica 2

Substancja	Czynność przeciwwysięgowa ED_{35} mg/kg _x	Ostra toksyczność LD_{50} mg/kg	Czynność wrzodotwórcza ED_{50} mg/kg	Wskaźnik terapeutyczny	
				Stosunek czynności toksycznej do przeciwwysiękowej LD_{50}/ED_{35}	Stosunek czynności wrzodotwórczej do przeciwwysiękowej ED_{50}/ED_{35}
Fenyllobutazon	63,5	864	106	13,6	1,7
4-/4-bifenylilo/-butanol-1	9,7	830	48,3	85,5	4,99

*) Średnia arytmetyczna wartość ED_{50} dla obrzęku kaolinowego i wartości ED_{50} dla obrzęku karagenowego.

Do stosowania farmakologicznego sporządza się z nowego związku o wzorze 1, ewentualnie w połączeniu z inną substancją czynną, preparaty farmaceutyczne o znanych postaciach. Dawka jednostkowa wynosi 10–200 mg, korzystnie 30–150 mg, a dawka dzienna wynosi 50–500 mg, korzystnie 70–300 mg.

Następujący przykład wyjaśnia bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład. 4-/4-bifenylilo/-butanol-1 5,6 g (0,025 mola) 2-/4-bifenylilo/-tetrahydrofuranu (temperatura wrzenia 121–123°C (0,1 mm Hg) uwodornia się w 50 ml lodowatego kwasu octowego i 2 ml 85% kwasu fosforowego wobec 1 g palladu na węglu (10%), w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem wodoru wynoszącym 3 atm. Po pobraniu wyliczonej ilości wodoru odciąga się katalizator, przesącz miesza z 300 ml wody i zobojętnia węglanem sodowym. Wytrącony olejowy produkt rozpuszcza się w eterze. Po oddestylo-

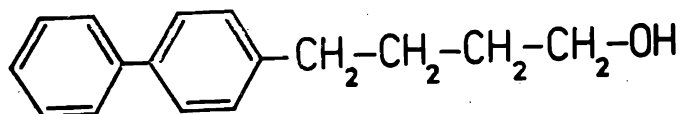
waniu eteru, stałą pozostałość przekrystalizowuje się z eteru naftowego. Otrzymuje się 4-/4-bifenylilo/-butanol-1, o temperaturze topnienia: 74–75°C, z wydajnością 3,5 g (61,8% wydajności teoretycznej).

Zastrzeżenia patentowe

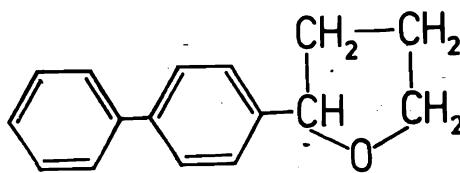
1. Sposób wytwarzania nowego 4-/4-bifenylilo/-butanolu-1 o wzorze 1, **znamienny tym**, że 4-/4-bifenylilo/-tetrahydrofuran o wzorze 2 traktuje się katalitycznie aktywowanym wodorem, w obecności kwaśnego czynnika i polarnego rozpuszczalnika.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się tetrahydrofuran, eter, dioksan, dwumetoksyetan, eter dwumetylowy, glikol dwuetylenowy, benzen lub mieszaninę rozpuszczalników.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwaśny czynnik stosuje się kwas fosforowy, a jako polarny rozpuszczalnik stosuje się lodowaty kwas octowy, przy czym reakcję prowadzi się w obecności palladu na węglu.



WZÓR 1



WZÓR 2