



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 13.10.72 (P. 175 967)

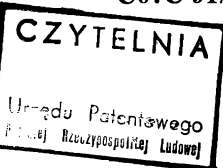
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976

MKP C07c 31/14
C07c 91/40

Int. Cl.² C07C 31/14
C07C 91/40



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 4-(4-bifenylo)-butanoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 4-(4-bifenylo)-butanoli o wzorze ogólnym 1 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, o ile R_1 oznacza grupę aminową.

We wzorze ogólnym 1 R_1 oznacza atom chlorowca lub grupę aminową, R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca i R_3 oznacza grupę hydroksylową.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez redukcję 4-(4-bifenylo)-4-keto-butanolu-1 o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, za pomocą kompleksowych wodoroków metali.

Redukcję prowadzi się zwłaszcza w rozpuszczalniku. Jako kompleksowe wodoroki metali stosuje się, zwłaszcza borowoderek sodowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika, zwłaszcza jednak w temperaturze pokojowej. Jako rozpuszczalniki stosuje się, np. alkohole, jak metanol, etanol lub propanol.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę aminową można ewentualnie przeprowadzić za pomocą nieorganicznych lub organicznych kwasów, np. kwasu solnego, bromowodorowego, siarkowego lub octowego, w ich sole addycyjne.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się przez redukcję 5-(4-bifenylo)-2(3H)-fu-

2

ranonu za pomocą, np. wodoru glinowolitowego. Furanony te wytwarza się przez działanie bezwodnikiem kwasu octowego na kwas 4-(4-bifenylo)-4-ketomasłowy.

5 Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, odznaczają się one w szczególności dobrym działaniem przeciwzapaleniowym.

Następujące wybrane związki poddano badaniom pod względem ich działania przeciwzapaleniowego i znoszenia ich przez organizm.

B = 1-(2'-chloro-4-bifenylo)-butandiol-1,4,
C = 1-(2',3'-dwuchloro-4-bifenylo)-butandiol-1,4 i
D = 1-(3'-chloro-4-bifenylo)-butandiol-1,4.

15 Nowe związki porównuje się z fenylobutazonem na ich przeciwwysiękowe działanie wobec obrzęku wywołanego kaolinem i karagenem na tylnej łapie szczura oraz na ich działanie wrzodotwórcze i ostrą toksyczność, po podaniu doustnym szczurom.

20 a) Obrzęk kaolinowy na tylnej łapie szczura. Wyzwolenie obrzęku wywołanego kaolinem następuje według Hillebracht'a (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)), po podopodeszwowym wstrzyknięciu 0,05 ml 10% zawiesiny kaolinu w 0,85% roztworze chlorku sodowego. Pomiar grubości łapy prowadzi się metodą Doepfner'a i Cerletti'ego opisaną w Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958).

30 Osobniki męskie szczurów FW 49, o ciężarze 120—150 g każdy, otrzymywały za pomocą zgłę-

nika przelykowo-żołądkowego badaną substancję na 30 minut przed wywołaniem obrzęku. Po 5 godzinach wywołania obrzęku otrzymane wartości obrzmienia u zwierząt traktowanych substancją badaną porównywano z wartościami otrzymanymi u zwierząt kontrolnych, traktowanych pozornie. Przez graficzną ekstrapolację procentowych wartości zahamowania obrzmienia, określonych z różnych dawek, oznaczono dawkę, która prowadzi do 35% złagodzenia obrzęku (ED_{35}).

b) Obrzęk karagenowy na tylnych łapach szczura. Wyzwolenie obrzęku wywołanego karagenem następuje według Winter'a i inn. (proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), po podpodeszwowym wstrzyknięciu 0,05 ml 1% roztworu karagenu w 0,85% roztworze chlorku sodowego. Badane substancje wprowadzono na 60 minut przed wywołaniem obrzęku. Dla oceny działania hamującego obrzęk, oznaczano wartości pomiarowe, otrzymane po upływie 3 godzin od wywołania obrzęku. Pozostałe szczegóły postępowania są analogiczne do podanych przy omawianiu obrzęku wywołanego kaolinem.

c) Działanie wrzodotwórcze. Badanie działania wrzodotwórczego prowadzono na szczurach FW 49 obu płci (1:1), o ciężarze 130—150 g każdy.

Badaną substancję zwierzęta otrzymywały za pomocą zgłębnika przelykowo-żołądkowego raz dziennie w ciągu 3 następujących po sobie dni, w postaci roztartej w tylozie mieszaniny.

Po 4 godzinach od ostatniego zaaplikowania zwierzęta zabito i badano błonę śluzową żołądka i dwunastnicy na owrzedzenie.

Z procentowej ilości zwierząt, które po różnych dawkach wykazywały co najmniej jeden wrzód, obliczono wartość ED_{50} metodą Lichtfield'a i Wilcoxon'a (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)).

d) Ostra toksyczność. Ostą toksyczność LD_{50} oznaczono po doustnym podawaniu badanej substancji na samcach i samicach szczurów FW 49 o średnim ciężarze 135 g. Badane substancje aplikowano w postaci roztartej z tylozą. Obliczenie wartości LD_{50} prowadzi się, o ile to możliwe, metodą Lichtfield'a i Wilcoxon'a z ilości procentowej zwierząt, które po różnych dawkach padły w ciągu 14 dni.

e) Wskaźnik terapeutyczny. Wskaźnik leczniczy jako miernik zakresu terapeutycznego oblicza się jako iloraz wartości ED_{50} oznaczonej dla działania wrzodotwórczego lub wartości LD_{50} (doustnie) oznaczonej na szczurach oraz wartości ED_{35} oznaczonej w badaniu działania przeciwwysiękowego (w próbie obrzęku wywołanego kaolinem lub karagenem).

Wyniki otrzymane w tych badaniach podane są w podanych niżej tablicach 1 i 2.

Nowe związki przewyższają znany fenylobutazon pod względem czynności przeciwzapaleniowej.

Toksyczność i działanie wrzodotwórcze tych substancji nie zwiększa się w takim stopniu, jakiego należałoby się spodziewać sądząc ze wzrostu działania przeciwzapaleniowego. Uzyskane dzięki temu znacznie korzystniejsze wskaźniki terapeutyczne dla nowych związków, świadczą o ich istotnie korzystniejszym zakresie terapeutycznym niż dotychczas znano dla fenylobutazonu.

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		Działanie wrzodotwórcze na szczurach ED_{50} per os	
			mg/kg	granica tolerancji przy 95% prawdopodobieństwie	mg/kg	granica tolerancji przy 95% prawdopodobieństwie
Fenylobutazon	58	69	864	793—942	106	82—138
B	54	60	2100	1992—2331	200	143—280
C	31	56	2840	2309—3493	>400*)	
D	50	46	1680	1335—2285	165	111—246

*) po 200 mg/kg, wrzody u 3/20 zwierząt, po 400 mg/kg wrzody u 6/20 zwierząt.

Tablica 2

Substancja	Działanie przeciwwysiękowe ED_{35} mg/kg *)	Ostra toksyczność LD_{50} mg/kg	Działanie wrzodotwórcze ED_{50} mg/kg	Wskaźnik terapeutyczny	
				Stosunek działania toksycznego do przeciwwysiękowego LD_{50}/ED_{35}	Stosunek działania wrzodotwórczego do działania przeciwwysiękowego ED_{50}/ED_{35}
Fenylobutazon	63,5	864	106	13,6	1,7
B	57	2100	200	36,8	3,5
C	43,5	2840	>400	65,3	>9,2
D	48	1680	165	35,0	3,4

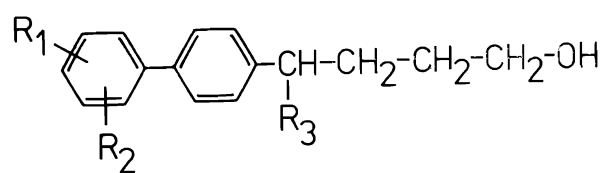
*) średnia arytmetyczna wartości ED_{35} dla obrzęku kaolinowego i wartości ED_{35} dla obrzęku karagenowego.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 można do farmaceutycznego stosowania przerabiać ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi na zwykle stosowane formy użytkowe. Dawka jednostkowa wynosi 50—400 mg, zwłaszcza 100—300 mg, dawka dzienna wynosi 100—1000 mg, zwłaszcza 150—600 mg.

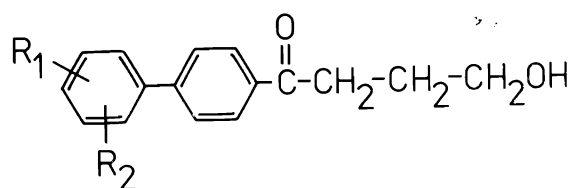
Przykład I. 4-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-butandiol-1,4. Do 1,29 g (0,005 mola) 4-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-4-ketobutanolu-1 w 50 ml metanolu dodaje się podczas mieszania 0,378 g (0,01 mola) borowodoru sodowego, porcjami. Po 90 minutach oddestylowuje się metanol, pozostałość zadaje się wodą i ekstrahuje octanem etylowym. Z roztworu tego oddestylowuje się octan etylu i pozostałość przekształca z układu cykloheksan/octan etylu. Otrzymuje się 1,05 g (80% wydajności teoretycznej) 4-(2'-fluoro-4-bifenylilo)-butandiolu-1,4, o temperaturze topnienia 90—91°C.

1. Sposób wytwarzania nowych 4-(4-bifenylilo)-butanoli o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca lub grupę aminową, R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca i R_3 oznacza grupę hydroksylovą oraz ich soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, o ile R_1 oznacza grupę aminową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, redukuje się za pomocą kompleksowych wodoroków metali i otrzymany związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę aminową ewentualnie przeprowadza z nieorganicznym lub organicznym kwasem w sól addycyjną.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 traktuje się kompleksowym wodorokiem metalu w rozpuszczalniku zwłaszcza borowodorkiem sodowym.



Wzór 1



Wzór 2