



15 OCT 1974

419939

P.- 55.709

Case 5/559
Rehecha I

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA
ANULADO
 a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
 HAFTUNG
 PROHIBIDA LA CONSULTA
 Y LA EXEDICION DE
 COPIAS Y CERTIFICACIONES
 en ciudad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2'-FLUOR-BIFE-
NILOS"

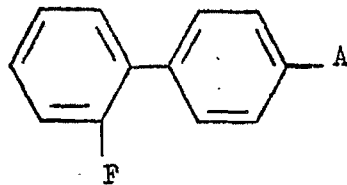
(Clase Internacional C07c)

9.10.74

15 OCT 1974

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 2'-fluorobifenilo de la fórmula general I,

5



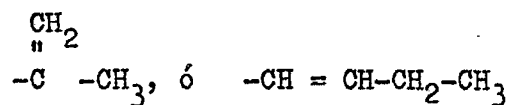
10

Los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, tienen especialmente un efecto antiflogístico, y a este respecto son superiores a los compuestos de la DAS alemana Nº 20 64 825.

15

En la fórmula I anterior A significa los grupos

20

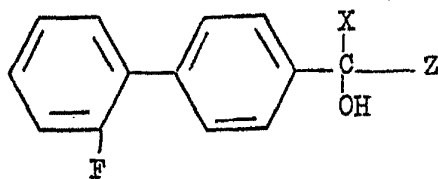


Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados según el siguiente procedimiento:

Por separación de agua desde carbincloruros de la fórmula general II,

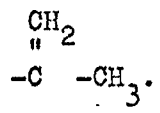
25

15 07/11/1974



5 en la que X es un átomo de hidrógeno, si Z significa el grupo propilo o X y Z representan radicales metilo. Si X representa un átomo de hidrógeno y Z representa el grupo propilo, resulta en este caso el compuesto de la fórmula general I, en la que A significa

10 ca el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$; por el contrario, si X y Z son radicales metilo, se obtiene el compuesto de la fórmula general I, en la que A representa el grupo



15 La separación de agua desde compuestos de la fórmula general II se efectúa con ayuda de agentes separadores de agua; en calidad de tales entran en consideración : sales con reacción ácida tales como hidrogenosulfato potásico, correspondientes sales

20 de piridina, sales de alcoholpiridinas con hidrácidos halogenados, sales metálicas tales como cloruro de zinc, además ácidos con efecto separador de agua, tales como ácido para-toluensulfónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido oxálico o también halogenuros

25 de ácidos tales como oxiclорuro de fósforo o anhídri-

15 OCT 1974

dos tales como anhídrido acético. De modo ventajoso la separación del agua se lleva a cabo en un disolvente orgánico no miscible con agua, tal como benceno, tolueno, xileno, a temperaturas entre 60 y 150°C.

5 El compuesto de partida de la fórmula general II, en que X significa un átomo de hidrógeno y Z significa el grupo propilo, se obtiene por reducción de 4'-(2-fluorofenil)-butirofenona, por ejemplo por medio de borohidruro de sodio.

10 El compuesto de partida de la fórmula general II, en que X y Z representan radicales metilo, puede ser obtenido mediante la reacción de 4'-(2-fluorofenil)-acetofenona con un halogenuro de metilmagnesio.

15 Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente, poseen un buen efecto antiflogístico.

La actividad farmacológica de
A = 2'-flúor-4-isopropenil-bifenilo y
B = 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-buteno
20 fue ensayada en comparación con la actividad farmacológica de
D = 4-isopropenil-bifenilo,
E = 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-propeno, así como de
F = fenilbutazona.

25 Las sustancias fueron investigadas en cuanto



15 001-197

a su efecto antiexsudativo frente al edema con carragenina de la pata posterior de la rata, en parte también en cuanto a sus propiedades ulcerogénicas y su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

5

Para la provocación del edema sirvió correspondientemente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)) una inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de sal común.

10

La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

Ratas FW 49 machos de cría propia de la firma solicitante con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 60 minutos antes de la provocación del edema, en forma de trituración en tilosa al 1%, por sonda de garganta (1,0 ml/100 g de animal).

15

3 horas después de la provocación del edema se compararon los valores promediados de hinchazon con los de los animales testigo tratados de modo simulado. Por extrapolación gráfica se determinó, a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación del 35% de la hinchazon (DE₃₅).

25

9.10.74



15 OCT. 1974

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.

5 Los animales recibieron las sustancias que habían de ser ensayadas en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días sucesivos, administradas una vez por día en forma de trituración en tilosa por sonda de garganta.

10 4 horas después de la última administración los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.

15 A partir del porcentaje de los animales que tenían por lo menos una úlcera después de las diferentes dosis se calculó la DE_{50} de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)).

20 La toxicidad aguda fue determinada como DL_{50} 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 de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales, que después de las diferentes dosis murieron en el espacio de 14 días.

25 Los índices terapéuticos como medida de la



15 OCT. 1974

amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente entre la DE_{50} para la propiedad ulcerogénica o la DE_{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 con carragenina).

5

Las siguientes Tablas contienen los valores encontrados en estos casos:

Tabla 1

10

15

20

Sustancia	Edema con carragenina DE_{35} mg/kg peroral	Toxicidad aguda en la rata DL_{50} peroral		Propiedad Ulcerogénica de la rata DE_{50} peroral	
		mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad
A	22	682	529-880	50	39 - 65
B	42	1670	1184-2355	70	43 - 114
D	210				
E	> 200				
F	69	864	793-942	106	82 - 138

9.10.74



Tabla 2.

Sustancia	Efecto antiexsudativo Edema con carragenina en rata DE ₃₅ mg/kg p.o.	Toxicidad aguda en rata DL ₅₀ mg/kg p.o.	Efecto ulcerógeno Rata DE ₅₀ mg/kg peroral	Indice terapéutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
A	22	682	50	31,0	2,3
B	42	1670	70	39,8	1,7
F	69	864	106	12,5	1,5

Los compuestos A y B superan a las sustancias conocidas D, E y F en sus deseados efectos antiflogísticos.

Por otro lado la toxicidad y la propiedad ulcerogénica de los compuestos reivindicados no han sido reforzadas en el grado en que se hubiera podido esperar basándose en el aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que



15 OCT. 1974

resultan de ello manifiestan para los compuestos reivindicados una amplitud terapéutica claramente más favorable.

5 Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle.

Ejemplo 1.

2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno

a) 2-(2-flúor-4-bifenilil)-2-propanol.

10 A un reactivo de Grignard a base de 7,2 g (0,3 moles) de polvo de magnesio y 42,6 g (0,3 moles) de yoduro de metilo en 200 ml de éter absoluto se añaden, en porciones, con agitación y enfriamiento, 42,9 g (0,2 moles) de 4'-(2-fluorofenil)-acetofenona (p. de f. 85-86°C). Una vez terminada la adición se continúa
15 agitando durante una hora a la temperatura ambiente, luego se descompone con hielo y cloruro de amonio, y la capa en éter se separa. A partir de la solución en éter se separa el disolvente por destilación. El carbinol muy viscoso remanente (43,5 g = 94,5 % de la teoría) es tratado
20 ulteriormente sin purificación adicional.

El carbinol solidifica al reposar y puede ser recristalizado en éter de petróleo/diisopropiléter. Este funde luego a 51-53°C.

25 b) 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno.



15 OCT. 1974

5 43,5 g (0,189 moles) de 2-2'-flúor-4-bifenilil)-2-propanol bruto son calentados en baño de aceite, intercalando un separador de agua, en 200 ml de tolueno con 25 g de hidrógenosulfato potásico hasta tanto que ya no se separa nada más de agua. Luego se separa por decantación la solución en tolueno y se la lava con agua. El residuo remanente después de separar por 10 destilación el disolvente es destilado en vacío (p. de eb. 0,1 110 - 115°C). El producto destilado solidifica en forma cristalina y después de la recristalización en etanol funde a 55-56°C.

El rendimiento es de 27 g (67,5% de la teoría).

Ejemplo 2.

2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno.

15 4,6 g (0,02 moles) de 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-propanol son calentados a reflujo durante 15 minutos en baño de aceite, intercalando un separador de agua, en 100 ml de tolueno absoluto con 0,2 g de ácido para-toluen sulfónico. A partir de la solución en tolueno, que es lavada con agua y luego secada, se separa el disolvente por 20 destilación. El residuo remanente solidifica después de algún tiempo y luego es recristalizado en metanol. Rendimiento: 2,6 g (61,3% de la teoría); punto de fusión: 54 - 55°C.

25 Ejemplo 3.

10 OCT 1974

2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno

5 Se trabaja como en el Ejemplo 2, pero utilizando 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y se obtienen 2,8 g (66% de la teoría) de 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno de punto de fusión 54-55°C.

Ejemplo 4.

2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno

10 Se trabaja como en el Ejemplo 2, pero utilizando 0,2 ml de ácido fosfórico al 89% y calentando a reflujo durante 60 minutos. Se obtiene el compuesto de punto de fusión 55-56°C con un rendimiento de 6,3 g (84,8% de la teoría).

Ejemplo 5.

2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno

15 Se calientan a reflujo 4,6 g (0,02 moles) de 2-(2'-flúor-4-bifenil)-2-propanol con 50 ml de anhídrido de ácido acético durante 2 horas, luego se incorpora la solución en 300 ml de agua, tras aproximadamente una hora se filtra con succión el producto precipitado y se lava posteriormente con agua.

20 El 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno funde a 55-56°C tras la recristalización en metanol. El rendimiento es de 3,3 g (77,8% de la teoría).

Ejemplo 6.

2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno

25

15 OCT 1974

4,6 g (0,02 moles) de 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-propanol son calentados a reflujo durante 2 horas con 2,9 g de clorhidrato de piridina en 80 ml de tolueno. Luego se lava con agua, se evapora el tolueno y el residuo se recristaliza en metanol. Se obtiene 1,8 g (42,3 % de la teoría) de cristales de punto de fusión 54-55°C.

Ejemplo 7.

1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-butenol.

10 a) 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-butanol

A una suspensión de 24,2 g (0,1 moles) de 4'-(2-fluorofenil)-butirofenona (p. de f. 64°C) en 130 ml de etanol se agregan con agitación en porciones 9,1 g (0,24 moles) de borohidruro de sodio. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante una hora más a la temperatura ambiente, se incorpora luego en agua el producto de reacción y se extrae en acetato de etilo. A partir de la solución en acetato de etilo se separa el disolvente por destilación, quedando un residuo que es recristalizado en éter de petróleo. Se obtienen 22 g (90% de la teoría) de carbinol de p. de f. 69°C.

b) 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-butenol.

Se calientan a reflujo en el separador de agua, con agitación, 22 g (0,09 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil

15 OCT 1974
15 OCT 1974

5 lil)-1-butanol en 250 ml de tolueno con 12,3 g de hidrógenosulfato potásico hasta tanto que se ha separado toda la cantidad de agua. La solución en tolueno es luego separada, lavada con agua y liberada del disolvente. El residuo oleoso remanente es separado por destilación en vacío, obteniéndose 17 g (83,5% de la teoría) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-buteno de p. de eb._{0,1} 107-108°C, que solidifica en forma cristalina (p. de f. ~ 34°C).

10

Ejemplo 8.

1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-buteno

15 Se calientan a reflujo en el separador de agua, durante 30 minutos, con agitación, 4,88 g (0,02 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-butanol en 100 ml de benceno con 0,2 g de ácido para-toluensulfónico, luego se lava con agua la solución en benceno, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se separa por destilación. El residuo remanente tiene un p. de eb._{0,1} de 111-114°C y un punto de fusión de 36°C.
20 El rendimiento es de 3,2 g (70,8 % de la teoría).

Ejemplo 9

1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-buteno

25 Se trabaja como en el Ejemplo 8, pero utilizando 0,2 ml de ácido sulfúrico concentrado, y se calienta a reflujo durante 15 minutos. Se obtiene el com-



puesto de p. de eb._{0,1} 113-115°C y p. de f. 35-36°C, con un rendimiento de 2,9 g (64,2% de la teoría).

Ejemplo 10.

1-(2'-(flúor-4-bifenilil)-1-buteno

5 Se trabaja como en el Ejemplo 8, pero utilizando 0,2 ml de ácido fosfórico al 89% y calentando a reflujo durante 60 minutos. Se obtiene el buteno de p. de eb._{0,1} 111-113°C y p. de f. 36-37°C, con un rendimiento de 3,5 g (77,5% de la teoría).

10

Ejemplo 11.

1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-buteno

15

Se calientan a reflujo, con agitación, durante 30 minutos 4,88 g (0,02 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-butanol en 100 ml de benceno con 3,06 g (0,02 moles) de oxiclورو de fósforo y se les trata tal como se describe en el Ejemplo 8. Se obtiene el compuesto de p. de eb._{0,1} 112-114°C y p. de f. 36-37°C con un rendimiento de 2,7 g (59,8% de la teoría).

Ejemplo 12.

20

1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-buteno

25

Se somete a tratamiento como en el Ejemplo 11, pero utilizando 2,6 g (0,02 moles) de cloruro de zinc anhidro y se calienta a reflujo durante 60 minutos. Después del tratamiento como en el ejemplo 8 se obtiene 1 g del buteno de p. de f. 35°C (en metanol).

15 OCT 1974



5 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, y la dosis diaria es de 10 a 1.000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 4 de Diciembre de 1972, bajo el número P 22 59 243.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

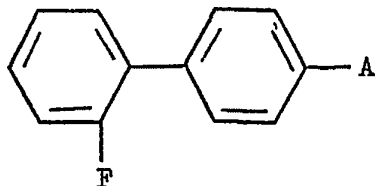
1ª.- Procedimiento para la preparación de

9.10.74

15 OCT. 1974

2'-flúor-bifenilos de la fórmula general I

5

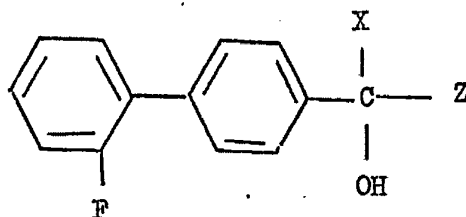


I

en la que A significa los grupos $\overset{\text{CH}_2}{\parallel} - \text{CH}_3$, ó $-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, caracterizado porque se somete a tratamiento a un carbinol de la fórmula general II,

10

15



en la que X es un átomo de hidrógeno, si Z significa el grupo propilo o X y Z son radicales metilo, con un agente separador de agua a temperaturas entre 60 y 150°C, resultando, si X representa un átomo de hidrógeno y Z representa el grupo propilo, el compuesto de fórmula I, en que A significa el grupo $-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ y, si X y Z significan grupos metilo, el compuesto de fórmula I,

20

25

en que A representa el grupo $\overset{\text{CH}_2}{\parallel} - \text{CH}_3$.



15 OCT. 1974

2ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque en calidad de agente separa-
dor de agua se utilizan sales con reacción ácida tal
como hidrógenosulfato potásico, sales de piridina, sa-
5 les de hidrácidos halogenados de alcoholpiridinas, sa-
les metálicas tales como cloruro de zinc, ácido para-
toluensulfónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, áci-
do oxálico o halogenuros de ácido tales como oxiclору-
ro de fósforo o anhídridos tales como anhídrido acéti-
10 co, y la reacción se lleva a cabo en un disolvente or-
gánico no miscible con agua tal como benceno, tolueno,
xileno.

3ª.- Procedimiento para la preparación de
2'-flúor-bifenilos.

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

Esta Memoria consta de diecisiete hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 OCT. 1974

20

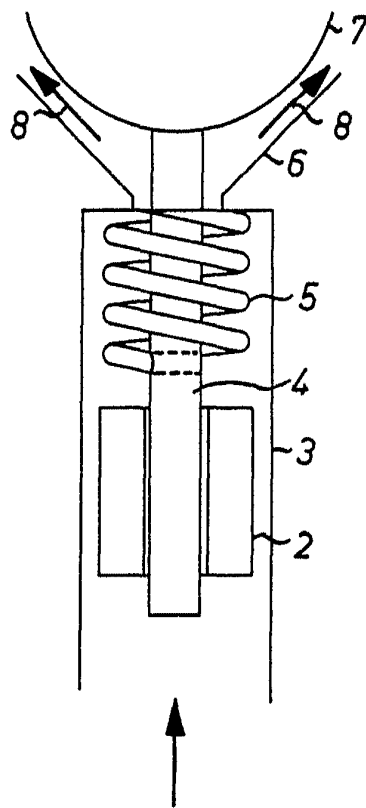
P.A.

Alberto de Elizaburu
Por el autor

9.10.74
IAG/

419940

25



Geoff de Witzburg
Pat. Agent