



14  
35 OCT 10

P.- 58.526

Case 5/559 I

1010

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad: alemana

establecida en : D 7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana

por : "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(2'-FLUOR-  
4-BIFENILIL)-PROPANO"

(Clase Internacional G07c)  
Y LA DETERMINACION DE LAS  
Y CERTIFICACIONES.

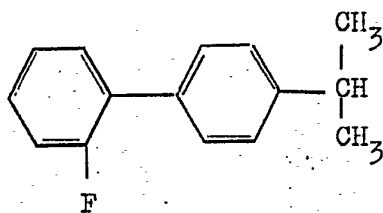
11.10.74



14 OCT 1974

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propano de la fórmula I,

5



10

El compuesto de la fórmula I posee valiosas propiedades farmacológicas, tiene especialmente un efecto antiflogístico, y a este respecto es superior a los compuestos de la DAS alemana Nº 2064825.

15

El compuesto de la fórmula I puede ser preparado según el siguiente procedimiento:

El 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno o el 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-propanol son reducidos catalíticamente.

20

El 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno es hidrogenado a temperatura entre 0 y 50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente, utilizando un disolvente y un catalizador a 1 hasta 50 atmósferas, preferiblemente a 2 hasta 10 atmósferas, de presión. Como disolvente sirven preferiblemente alcoholes tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol o butanol. En calidad de catalizador sirven preferiblemen-

25

14 OCT.



te óxidos de metales nobles, tales como óxido de platino o metales Raney, tales como por ejemplo níquel Raney.

El 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-propanol es hidrogenado preferiblemente en un disolvente fuertemente polar a temperatura entre 0º y 100º C, preferiblemente entre 30 y 60º C y una presión de hidrógeno entre 1 y 50 atmósferas, preferiblemente entre 3 y 10 atmósferas. Como catalizador sirven catalizadores de metal noble tales como paladio sobre carbón; en calidad de disolvente se utiliza preferiblemente ácido acético glacial con adición de una pequeña cantidad de ácido perclórico.

El 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-propanol puede ser obtenido mediante la reacción de 4'-(2-fluorofenil)-acetofenona con un halogenuro de metil-magnesio. A partir de él, se forma, mediante calentamiento con hidrógeno-sulfato de potasio o clorhidrato de piridina, el 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno.

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

La actividad farmacológica de  
C = 2'-flúor-4-isopropil-bifenilo  
fue ensayada en comparación con la actividad farmacológica de

D = 4-isopropenil-bifenilo

E = 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-propeno, así como de

11.10.74



F = fenilbutazona.

Las sustancias fueron investigadas en cuanto 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.

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.

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).

3 horas después de la provocación del edema se compararon los valores promediados de hinchazón 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 do-



14 OCT. 1974

sis, la dosis que condujo a una debilitación del 35% de la hinchazón ( $DE_{35}$ ).

5 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 gr.

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.

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.

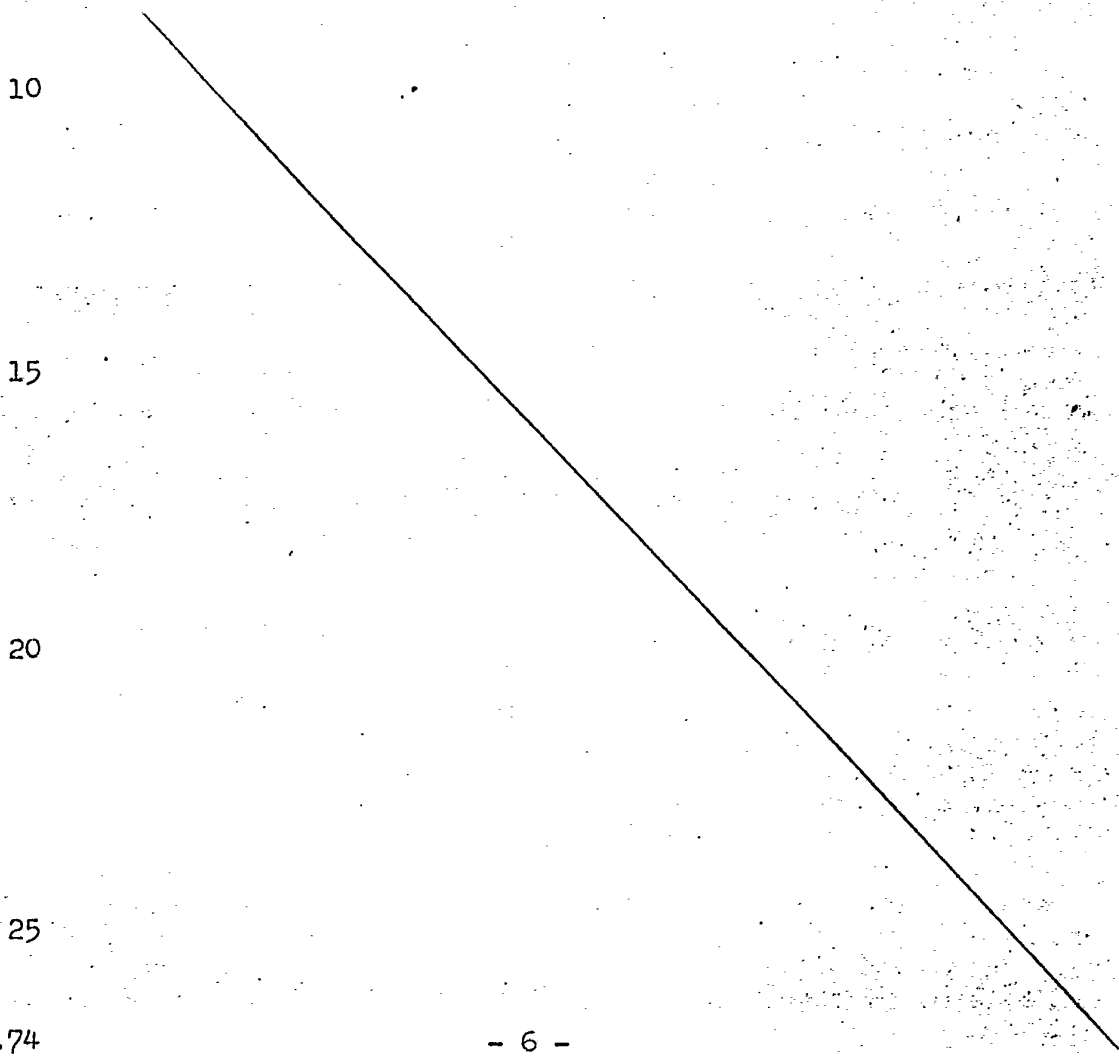
25 El cálculo de la  $DL_{50}$  se efectuó de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales, que después de las diferentes dosis murieron en el espacio de 14 días.

11.10.74



Los índices terapéuticos como medida de la 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).

Las siguientes Tablas contienen los valores encontrados en estos casos:



11.10.74

11.10.74

Tabla 1

Sustancia	Edema con ca rragenina DE <sub>35</sub> mg/kg peroral	Toxicidad aguda en la rata DL <sub>50</sub> peroral		Propiedad ulcerogénica de la rata DE <sub>50</sub> peroral	
		mg/kg	Límites de con fianza con 95% de probabilidad	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabi- lidad
C *)	30	1340	1089 - 1648	130	106 - 160
D E	210 200				
F	69	864	793 - 942	106	82 - 138

\*) En forma de solución en aceite de sésamo.

  
14 OCT. 1974

Tabla 2

Sustancia	Efecto anti-exsudativo Edema con carragenina en rata DE <sub>35</sub> mg/kg p.o.	Toxicidad aguda en rata DL <sub>50</sub> mg/kg p.o.	Efecto ulcerógeno Rata DE <sub>50</sub> mg/kg peroral	Indice terapéutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>
C	30	1340	130	44,7	4,3
F	69	864	106	12,5	1,5

14 OCT 1974



11.10.74



14 OCT. 1974

El compuesto supera a las sustancias conocidas D, E y F en sus deseados efectos antiflogísticos.

5 Por otro lado la toxicidad y la propiedad ulcerogénica del compuesto reivindicado 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 resultan de ello manifiestan para el compuesto reivindicado una amplitud terapéutica claramente más favorable.

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

Ejemplo 1.

2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propano

15 4,2 g (0,02 moles) de 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propano son hidrogenados a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión en 150 ml de metanol con adición de 0,4 g de óxido de platino. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación. El residuo remanente es destilado en vacío. Se obtiene un compuesto en forma de aceite incoloro de p. de eb.  $151-153^{\circ}\text{C}$  con un rendimiento de 3,5 g (81,6% de la teoría).

20 Calc.: C = 84,1%; H = 7,06 %

Enc.: C = 83,9%; H = 7,08 %

25

Ejemplo 2

2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propano



9,2 g (0,04 moles) de 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-  
 2-propanol (p. de f. 51-53°C) son hidrogenados en 100 ml  
 de ácido acético glacial con adición de 0,2 ml de ácido  
 perclórico y 2 g de paladio (al 10%) sobre carbón en cali-  
 5 dad de catalizador a 40-50°C y 5 atmósferas de presión has-  
 ta que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno.  
 Luego se filtra con succión, se concentra en vacío, se agre-  
 ga agua y se extrae varias veces por agitación con éter.  
 La solución en éter es lavada con agua, con solución de bi-  
 10 carbonato de sodio y nuevamente con agua, y luego es libera-  
 da del disolvente. El residuo remanente se separa por desti-  
 lación y se obtiene un líquido incoloro de p. de eb. 13 152°C.  
 Rendimiento : 5 g (58,5 % de la teoría).

Calc.: C = 84,1 %; H = 7,06 %

15 Enc.: C = 84,0 %; H = 7,07 %

El nuevo compuesto de la fórmula I puede ser incor-  
 porado para la administración farmacéutica 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  
 20 diaria es de 10 a 1.000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada  
 en la República Federal Alemana, el 4 de Diciembre de 1972,  
 bajo el nº P 22 59 243.4, se acoge a los beneficios del ar-  
 tículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

19 00 1974

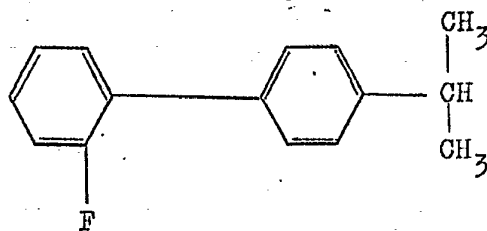
5

- REIVINDICACIONES -

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 acogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propano de la fórmula I

15



20 caracterizado porque se hidrogenan catalíticamente 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propeno o 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-propanol, éste último en presencia de un disolvente fuertemente polar.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, 25 caracterizado porque la reducción de 2-(2'-flúor-4-bifeni

11.10.74

15 OCT 1974

111)-propeno se efectúa con hidrógeno en presencia de un disolvente y de un catalizador de metal noble o un metal Raney.

5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción de 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-propanol se lleva a cabo a temperaturas entre 0°C y 100°C, en presencia de un disolvente fuertemente polar, con adición de ácido perclórico y con adición de un catalizador de metal noble con una presión de hidrógeno hasta  
10 de 50 atmósferas.

4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(2'-FLUOR-4-BIFENILIL)-PROPANO".

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

15 Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una de sus caras.

Madrid,

P.A.

15 OCT. 1974

20

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

25

11.10.74  
PGC/.