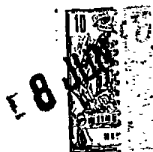


8 JUN 1965

308226

P- 28.394

"Diphenyl Compounds III"
Case 366



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 16 de Enero de 1965, con el número 308.226

en

E S P A Ñ A

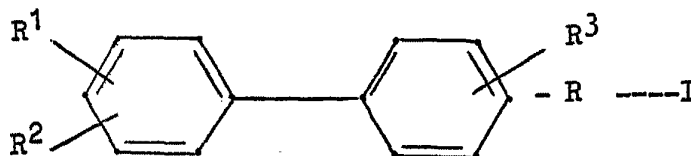
por VEINTE años

a nombre de BOOTS PURE DRUG COMPANY LIMITED, entidad
británica, establecida en Station Street, Nottingham,
Inglaterra, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DIFENILICOS"

Este invento se refiere a mejoras en agentes
terapéuticos. Se refiere más particularmente a nuevos
derivados de fenilalcano que tienen valiosas propiedades
terapéuticas y a composiciones terapéuticas de éstos. El
5 invento, también se refiere al tratamiento de enfermeda-
des en el hombre y animales.

Según el presente invento, se crean compuestos
de fórmula general:



3 0 8 2 2 6



en donde R^1 puede representar H, halógeno, alquilo (C_1-C_4)
 sustituido opcionalmente por halógeno, alcoxi (C_1-C_4),
 alquiltio (C_1-C_4), nitro o ciano; R^2 representa H o fluor
 en las posiciones 2', 3', 5' y 6'; R^3 puede ser igual o
 5 diferente que R^1 y representa hidrógeno; uno o más átomos
 de halógeno; uno o más grupos alquilo (C_1-C_4) sustituidos
 opcionalmente por halógeno; alcoxi (C_1-C_4); alquiltio
 (C_1-C_4), grupo nitro o ciano; R representa el grupo

$$CH \begin{cases} \text{COOR}^4 \\ \text{COOR}^4 \end{cases}$$
 en donde R^4 representa hidrógeno o alquilo
 10 (C_1-C_4); o el grupo A - X en donde A es - C - , $(CH_2)_m$ en
 donde m es un número entero de 2 a 9; $CO(CH_2)_n$ en donde
 n es un número entero de 1 a 8, - $\overset{R^5}{CH}$ - en donde R^5 es
 hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente halogenado; al-
 quenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_3-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o
 15 halógeno; X es $COOR^4$; $COOH.B$ en donde B es una base orgá-
 nica no tóxica; $COOM$ donde M es amonio o un equivalente
 sencillo de un catión metálico no tóxico; CH_2OH ; $CON \begin{cases} R^6 \\ R^7 \end{cases}$
 o $CH_2N \begin{cases} R^6 \\ R^7 \end{cases}$ en donde R^6 y R^7 pueden ser iguales o dife-
 rentes y representan H o alquilo (C_1-C_4) o R^6 y R^7 junto
 20 con el átomo de nitrógeno al cual se unen pudiendo formar
 un anillo heterocíclico junto con las sales de adición
 de ácidos de las aminas aceptables farmacéuticamente, con
 tal que R^1 , R^2 y R^3 sean todos hidrógenos solamente cuando
 A sea $(CH_2)_m$, cuando m es un número entero de 4 a 9,
 25 $CO(CH_2)_n$ en donde n es un número entero de 1 a 8, o - C -
 o cuando R^5 es un alquilo halogenado; y con tal que R no
 sea CH_2COOH cuando R^1 y R^2 sean hidrógenos y R^3 sea 3-meti-
 lo, o cuando R^1 sea un sustituyente distinto de hidrógeno
 en la posición 4'.



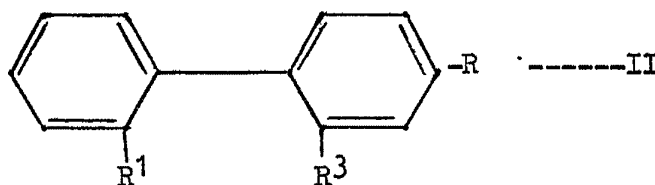
Los compuestos siguientes son típicos de los compuestos activos de la anterior fórmula general:

- ácido 6-4'-bifenililhexanoico
 ácido 10-4'-bifenilildecanoico
 5 ácido 6-4'-bifenilil-6-oxohexanoico
 6-4'-bifenilil-6-oxohexanoato de etilo
 10-4'-bifenilil-10-oxodecanoato de etilo
 ácido 2-4'-bifenililacrílico
 ácido 2'-fluor-4-bifenililacético
 10 2'-fluor-4-bifenililacetato de etilo
 ácido 2-(4'-cloro-4-bifenilil)butírico
 ácido 2-(4'-cloro-4-bifenilil)propionico
 4'-cloro-4-bifenililmalonato de etilo
 2-(2'-fluor-4-bifenilil)etanol
 15 ácido 2'-fluor-4-bifenilil-alfa-cloroacético
 2'-fluor-4-bifenililacetato de sodio
 clorhidrato de N,N-dietilaminoetil 2'-fluor-4-bifenilil
 acetato
 2-(2'-fluor-4-bifenilil)etilamina
 20 2'-fluor-4-bifenililacetamida
 ácido 2-(4'-etoxi-4-bifenilil)propiónico
 ácido 2-fluor-4-bifenililacético
 ácido 3'-cloro-4-bifenililacético
 2'-fluor-4-bifenililacetamida
 25 2'-fluor-4-bifenililacetato de dietilamonio
 ácido 2-cloro-4-bifenililacético
 ácido 2-4'-bifenilil-3,3,3-trifluorpropionico
 ácido 2,2'-difluor-4-bifenililacético
 ácido 2-(2,2'-difluor-4-bifenilil)propiónico
 30 ácido 2-(2,2',6,6'-tetrafluor-4-bifenilil)propiónico



- ácido 2,2',6,6'-tetrafluor-4-bifenililacético
 ácido 2',6'-difluor-4-bifenililacético
 ácido 2-(2'-fluor-4-bifenilil)propiónico
 ácido (+)-2-(2'-fluor-4-bifenilil)propiónico
 5 ácido (-)-2-(2'-fluor-4-bifenilil)propiónico
 2-(2'-cloro-4-bifenilil)propan-1-ol
 2-(2'-cloro-4-bifenilil)propionato de etilo
 2-(2'-cloro-4-bifenilil)propionamida
 ácido 2-(2-fluor-4-bifenilil)propiónico
 10 ácido 2-(2'-bromo-4-bifenilil)propiónico
 ácido 2-(2-bromo-4-bifenilil)propiónico
 ácido 2-(2,2'-dibromo-4-bifenilil)propiónico

Los compuestos, según el presente invento, tie-
 nen valiosas propiedades anti-inflamatorias y/o analgési-
 15 cas y/o antipiréticas. Estas propiedades varían en el gru-
 po según la posición y naturaleza de los sustituyentes in-
 dividuales y en compuestos preferidos son del orden de
 100 veces o más que la actividad de la aspirina. Además,
 algunos de los compuestos inhiben el broncoespasmo induci-
 20 do bradycinético en el cobaya. Hemos encontrado, que la
 actividad más alta reside en los compuestos de fórmula
 general:



en donde R, R¹ y R³ tienen el significado definido ante-
 25 riormente en la Memoria.

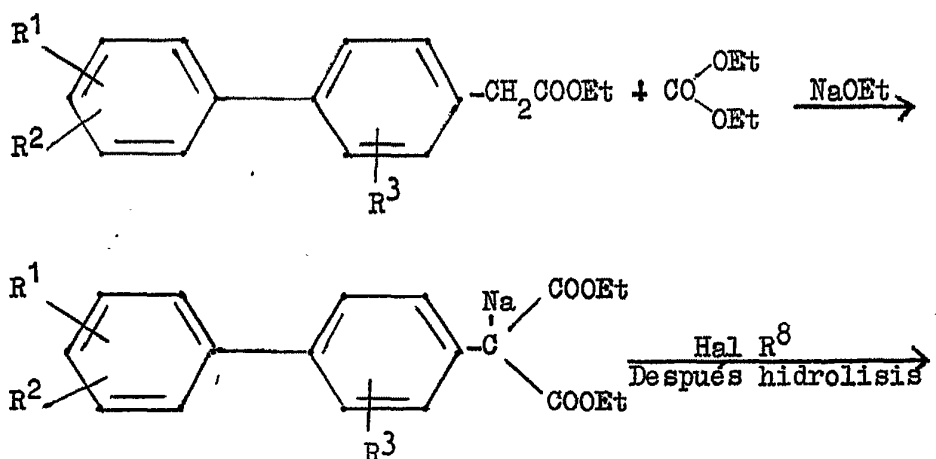
Se prefieren particularmente los compuestos
 R^5
 en donde R es CH.X y R⁵ es H o metilo.



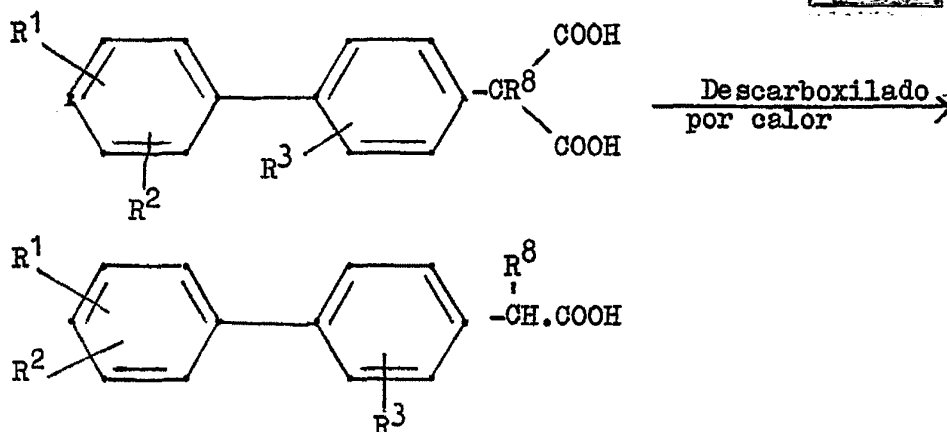
Los compuestos, según el presente invento, se pueden preparar por métodos normales a partir de bifenilo y sus derivados. Por ejemplo, los ácidos acéticos del presente invento, pueden prepararse a partir de 4-acetil-bifenilos que llevan sustituyentes en el núcleo bencénico por la reacción de Willgerodt con morfolina y azufre, seguido por hidrólisis de la tiomorfolida intermedia.

También pueden prepararse por la reacción de Arndt-Eistert en la cual se trata un 4-clorocarbonilbifenilo con diazometano. La diazocetona resultante, se trata con óxido de plata y metanol para dar el correspondiente 4-bifenililacetato de metilo, el cual se hidroliza al ácido.

Acidos homólogos más altos de alfa-bifenililalcanoico, pueden prepararse haciendo reaccionar un éster de un ácido 4-bifenililacético con carbonato de dietilo, y haciendo reaccionar el derivado sódico del éster malónico, que se forma con un hidrocarburo sustituido halogenado, seguido por la hidrólisis y descarboxilación según la reacción:



3 0 8 2 2 6



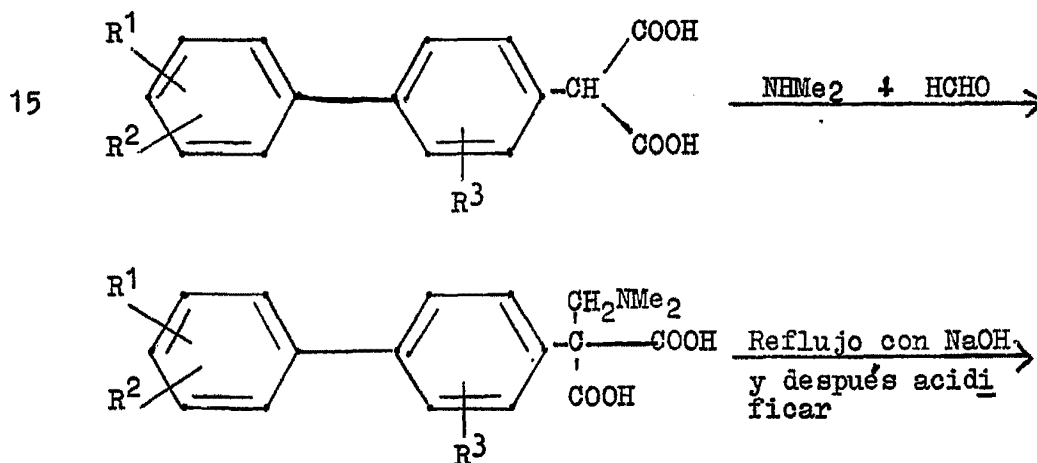
en donde R^8 representa un alquilo (C_1-C_4) o alquenilo (C_2-C_4).

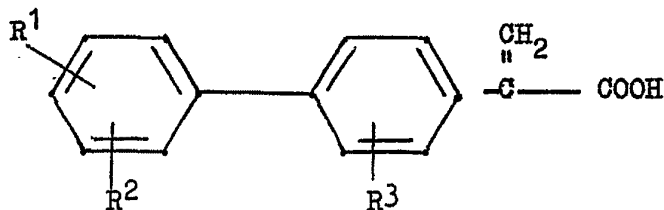
- 5 Compuestos de la fórmula general anterior en la cual A - X representa $CO(CH_2)_m.COOR^4$ pueden prepararse haciendo reaccionar bifenilo y sus derivados con una posición 4 por lo menos no sustituida, en presencia de cloruro de aluminio, con un compuesto de fórmula general
- 10 $R^4OOC.(CH_2)_m.CO.Hal$, en donde Hal es cloro o bromo.

Compuestos de la fórmula general anterior en

$\begin{matrix} CH_2 \\ || \\ A - X \end{matrix}$

donde A - X representa - C - COOH, pueden prepararse haciendo reaccionar un ácido malónico con formaldehído y dimetilamina según la reacción:





Pueden prepararse otros compuestos de la fórmula general anterior, convirtiendo un 4-formilbifenilo sustituido en el núcleo en su cianhidrina, hidrolizando al correspondiente ácido mandélico y convirtiendo el grupo

-hidroxi en el grupo requerido, por ejemplo, cloro o metoxi por los métodos conocidos.

Se comprende que algunos de los compuestos según el presente invento, por ejemplo, los compuestos en los

cuales A representa $-\overset{\text{R}^5}{\text{C}}\text{H}-$, y R^5 no es H, pueden encontrarse como estereoisómeros ópticamente activos. Estos isómeros pueden separarse por los métodos convencionales y forman parte del presente invento.

Se prefiere usar los ácidos de la fórmula general anterior II en terapia pero los compuestos con sustituyentes de X distintos de COOH, pueden usarse bien igualmente. En general, estos compuestos parecen ser metabolizados por el cuerpo del animal y convertidos en el ácido correspondiente.

Se ha descubierto que los compuestos del presente invento son superiores al ácido acetilsalicílico por exhibir una o más de las ventajas siguientes:

- (a) Son menos tóxicos
- (b) Tienen una relación terapéutica más alta
- (c) Son más estables en presencia de vapor de agua
- (d) Son más solubles en agua

La actividad terapéutica de los compuestos, según

3 0 8 2 2 6



el presente invento, se ha ensayado en varias especies. Por ejemplo, la actividad anti-inflamatoria se ha determinado en el ensayo descrito por Adams y Cobb, Nature, 1958, 181, 773. La actividad de los compuestos de ensayo, se compara con la aspirina frente al eritema inducido por luz ultravioleta en la piel depilada de los cobayas.

La actividad analgésica de los compuestos, se ha determinado en la rata, utilizando una modificación de la técnica descrita por Randall y Selitto, Arch. int. Pharmacodyn, 1957, 111, 409. En esta técnica, el efecto analgésico de las drogas se compara con la aspirina determinando el aumento en el comienzo del dolor, cuando se aplica presión a la pata inflamada.

El efecto antipirético se ha determinado en ratas a las cuales se ha aumentado la temperatura del cuerpo por una inyección subcutánea de una suspensión de levadura. La comparación de los compuestos en ensayo, se hizo con dosis graduadas de aspirina.

La toxicidad aguda de los compuestos del presente invento, se ha estudiado en el ratón y, en ocasiones, en la rata. La relación terapéutica de los compuestos comparada con la aspirina, es generalmente muy favorable. Por ejemplo, el ácido 2'-fluor-4-bifenililacético, tiene una actividad anti-inflamatoria de 128 veces la de la aspirina en el ensayo de eritema del cobaya. La DL 50 aguda por vía oral del compuesto en el ratón es similar al de la aspirina.

Las sales de metales alcalinos de los ácidos, son particularmente solubles en agua y son valiosas para la preparación de composiciones orales. Los esterres, también son valiosos en algunos casos, porque producen menos



irritación gástrica que los ácidos. En particular, los esterres básicos tal como los formados con dietilaminoetanol son completamente solubles durante su paso a través del estómago y el riesgo de ulceración por irritación física se reduce mucho.

5

Los diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo para formar las composiciones de este invento, son bien conocidos y los excipientes reales que se usan dependen entre otras cosas del método de administración de las composiciones. Las composiciones de este invento, pueden destinarse a uso oral, externo o parenteral pero el método preferido de administración es por boca. En este caso las composiciones orales pueden tomar la forma de cápsulas, tabletas, pastillas, polvos o gránulos efervescentes, o preparados líquidos tales como jarabes o suspensiones, conteniendo todos ellos uno o más compuestos de la fórmula general antes mencionada; tales preparados pueden hacerse por métodos bien conocidos en la técnica.

10

15

20

En todas estas composiciones, la dosis unidad puede variar de 1 a 500 mg según la actividad del ingrediente activo particular.

25

Los diluyentes que pueden usarse en la preparación de tales composiciones incluyen los diluyentes sólidos y líquidos que son compatibles con los ingredientes activos junto con la materia colorante y de sabor si se desea. Se ha encontrado que una tableta que contiene el ingrediente activo en la forma de una sal en asociación con almidón de maiz como diluyente, es una composición particularmente valiosa y conveniente. Tales tabletas, se des-

30

3 0 8 2 2 6



integran rápidamente en el estómago y generalmente no provocan irritación gástrica.

5 Las composiciones del invento en la forma de gránulos efervescentes, pueden comprender un compuesto de la fórmula general anterior en asociación con una combinación de agentes efervescentes bien conocidos en la técnica. Tal combinación efervescente puede incluir por ejemplo bicarbonato sódico en asociación con un ácido libre o sal ácida tal como ácido tartárico o tartrato ácido de sodio.

10 Las composiciones líquidas del invento destinadas a uso oral, pueden estar en forma de soluciones o suspensiones. Tales composiciones en la forma de soluciones pueden ser soluciones acuosas de un compuesto soluble de la fórmula general anterior en asociación con, por ejemplo, sacarosa para dar un jarabe. Las composiciones en forma de sus-
15 pensiones pueden comprender un compuesto insoluble del presente invento en asociación con agua junto con ingredientes tales como un agente de suspensión, agentes para comunicar sabor o aromatizantes y materia colorante.

20 Las composiciones del invento que se destinan para uso externo incluyen ungüentos, cremas y lociones que contienen compuestos de la fórmula general anterior o sus derivados. Ungüentos y cremas apropiados pueden ser de carácter miscible o no miscible en agua e incluyen emulsio-
25 nes preparadas por emulsificación de ceras y aceites y también los preparados a partir de polietilenglicoles miscibles con agua. Las lociones según el invento pueden comprender una solución de los ingredientes activos de la fórmula general anterior en un diluyente disolvente líquido
30 apropiado que es preferiblemente un alcohol alifático que



tiene de 1 a 4 átomos de carbono el cual puede contener una pequeña proporción de agua.

Los ingredientes activos del presente invento pueden incorporarse también en nuevas composiciones con otros compuestos conocidos terapéuticamente activos.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran el invento.

Ejemplo 1

Se trató cloruro de aluminio (14,5 g) en nitro-
benceno (60 ml) a 10°C con cloruro de acetilo (9 ml) y
4-clorobifenilo (17,69 g) con agitación. Después de 5 horas
la mezcla fue descompuesta con hielo y ácido clorhídrico.
El nitrobenceno se destiló con vapor y se recogió en resi-
duo cristalino, se lavó y recristalizó en etanol dando el
4-acetil-4'-clorobifenilo, punto fusión 96-103°C.

Esta cetona (17,87 g) azufre (4 g) y morfolina
(23 ml) fueron mantenidas a reflujo durante 27 horas, di-
luídas con etanol (25 ml) y la tiomorfolida que se separó
se recogió y lavó con etanol (50 ml). Fue hidrolizada a re-
flujo con etanol al 70% (140 ml) y una solución de hidróxi-
do sódico al 50% durante 8 horas. Se destiló el alcohol,
el residuo se diluyó con agua caliente, se trató con carbón
vegetal, se filtró y se acidificó con ácido clorhídrico
diluido. El sólido separado se recogió, lavó y recristali-
zó en acetato de etilo para dar el ácido 4'-cloro-4-bifeni-
lilacético, punto de fusión 158-161°C.

(Encontrado: C, 68,15; H, 3,95. $C_{14}H_{11}ClO_2$ requiere
C, 68,1; H, 4,5%).

El ácido 4'-cloro-4-bifenililacético (180 g) se
sometió a reflujo durante la noche con etanol (500 ml) y

308226



ácido sulfúrico concentrado (50 ml). El alcohol se destiló y el residuo se diluyó con agua. El éster que se separó, se recogió y recristalizó en petróleo ligero (punto de ebullición 40-60°C) para dar el 4'-cloro-4-bifenililacetato de etilo, punto fusión 65°C.

(Encontrado: C, 69,8; H, 5,7; Cl, 12,9. $C_{16}H_{15}ClO_2$ requiere C, 69,9; H, 5,5; Cl, 12,9%).

Se añadió etóxido de sodio (de 12,9 g de sodio) en etanol (325 ml) a 100°C con agitación a una solución de 4'-cloro-4-bifenililacetato de etilo (123 g) en carbonato de dietilo (710 ml). La mezcla se destiló hasta que la temperatura de cabeza del destilador alcanzó 124°C y el residuo se enfrió a 0°C durante la noche. Se trató con ácido acético glacial (62 ml) en agua (250 ml), extractado con éter y los extractos de éter fueron lavados con solución de bicarbonato sódico, agua y luego secados. El éter se evaporó y el residuo se destiló, para dar un aceite que solidificó por enfriamiento en una mezcla de dióxido de carbono sólido/acetona. Se recristalizó en petróleo ligero (P.eb. 40-60°C) para dar el 4'-cloro-4-bifenililmalonato de etilo, (p.fus. 47-49°C).

(Encontrado: C, 65,6; H, 5,5; Cl, 10,5. $C_{19}H_{19}ClO_4$ requiere C, 65,8; H, 5,5; Cl, 10,2%).

El 4'-cloro-4-bifenililmalonato de etilo (34,7 g) se añadió a una solución agitada de etóxido de sodio (de 2,5 g de sodio) en etanol (100 ml) seguido por yoduro de metilo (16,5 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas, se añadió yoduro de metilo, (10 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante una hora más. El alcohol se destiló y el residuo se hidrolizó manteniéndolo a reflujo



durante 5 horas con solución de hidróxido sódico 2,5 N (200 ml) en etanol (100 ml). El alcohol se destiló, el residuo acuoso se acidificó, el ácido malónico precipitado se recogió y descarboxiló a 190°C durante una hora. El residuo se cristalizó en etanol acuoso para dar el ácido 2-(4'-cloro-4-bifenilil)propiónico, p.fus. 175-176°C. (Encontrado: C, 69,5; H, 5,1; Cl, 13,8. $C_{15}H_{13}ClO_2$ requiere C, 69,2; H, 5,0; Cl, 13,6%).

Los siguientes ácidos se prepararon de una forma similar a partir del apropiado 4-bifenililmalonato de etilo y el apropiado haluro alquídico: el ácido 2-(4'-cloro-4-bifenilil)butírico, p.fus. 153-154°C. (Encontrado: C, 70,3; H, 5,7; Cl, 13,15. $C_{16}H_{15}ClO_2$ requiere C, 70,0; H, 5,5; Cl, 12,9%).

El ácido 2-(2-bromo-4-bifenilil)propiónico, p.fus. 133-135°C. (Encontrado: C, 59,1; H, 4,3; $C_{15}H_{13}BrO_2$ requiere C, 59,0; H, 4,3%).

El ácido 2-(2-fluor-4-bifenilil)propiónico, p.fus. 110-111°C. (Encontrado: C, 74,2; H, 5,4. $C_{15}H_{13}FO_2$ requiere C, 73,8; H, 5,3%).

De una forma similar se prepararon los siguientes ácidos propiónicos y malonatos intermedios a partir del apropiado 4-bifenililacetato y carbonato de dietilo. El 2'-cloro-4-bifenililmalonato de etilo, p. eb. 172 - 178°C/0,075 mm. (Encontrado: C, 65,6; H, 5,7; Cl, 10,45. $C_{19}H_{19}ClO_4$ requiere C, 65,8; H, 5,5; Cl, 10,2%).

El ácido ∞ -(2'-cloro-4-bifenilil)propiónico,



3 0 8 2 2 6

p.fus. 110-112°C.

(Encontrado: C, 69,6; H, 5,4; Cl, 13,8. $C_{15}H_{13}ClO_2$ requiere C, 69,2; H, 5,0; Cl, 13,6%).

5 El ácido ∞ -(2'-fluor-4-bifenilil)propiónico,
p.fus. 94,5-97°C.

(Encontrado: C, 73,7; H, 5,5. $C_{15}H_{13}FO_2$ requiere C, 73,8; H, 5,3%).

El ácido ∞ -(2-metil-4-bifenilil)propiónico,
p.fus. 101-103°C.

10 (Encontrado: C, 80,0; H, 6,9. $C_{16}H_{16}O_2$ requiere C, 80,0; H, 6,7%).

El ácido ∞ -(2-metoxi-4-bifenilil)propiónico,
p.fus. 111-113,5°C.

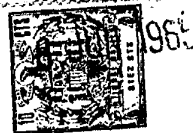
15 (Encontrado: C, 74,8; H, 6,3. $C_{16}H_{16}O_3$ requiere C, 75,0; H, 6,25%).

Ejemplo 2

Una solución de anhídrido acético (136 ml) en disulfuro de carbono (1560 ml) se añadió a una mezcla agitada de 2-clorobifenilo (302,5 g) y cloruro de aluminio
20 (480 g) en disulfuro de carbono (1000 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 1/2 horas, se destiló el disolvente y el residuo se vertió en una mezcla de ácido clorhídrico y hielo. La mezcla se extrajo con éter y luego el extracto lavado y seco se evaporó. El residuo se
25 destiló y el aceite que solidificó se cristalizó en petróleo ligero (p.eb. 62-68°C) para dar el 4-acetil-2'-clorobifenilo, p.fus. 64-66°C.

(Encontrado: Cl, 15,3. $C_{14}H_{11}ClO$ requiere Cl, 15,4%).

30 El 4-acetil-2'-clorobifenilo (215 g), azufre (44,8 g) y morfolina (144 ml) se mantuvieron a reflujo



durante 17 horas. La mezcla se hidrolizó directamente manteniéndola a reflujo durante 10 horas después de la adición de ácido clorhídrico concentrado (1520 ml) y ácido acético glacial (805 ml). La mezcla se diluyó con agua, filtró, 5 extrajo con éter, se volvió a extraer en álcali, el extracto alcalino se acidificó y se reextrajo con éter. El extracto de éter se secó y evaporó, manteniéndose a reflujo el residuo toda la noche con etanol (500 ml), que contiene ácido sulfúrico concentrado (50 ml). El etanol se destiló, 10 el residuo se diluyó con agua, se extrajo con éter, y el extracto etéreo lavado y seco se evaporó. El aceite residual se destiló para dar el 2'-cloro-4-bifenililacetato de etilo, p.eb. 172-174°C/0,5 mm.

(Encontrado: C, 69,7; H, 5,6; Cl, 12,9. $C_{16}H_{15}ClO_2$ requiere C, 69,9; H, 5,5; Cl, 12,9%). 15

Ejemplo 3

La 3-nitroanilina (240 g) se diazotó con ácido clorhídrico (280 ml), agua (160 ml) y una solución de nitrito sódico, (130 g) en agua (150 ml). La sal de diazo- 20 nio se separó por filtración y se agitó vigorosamente con benceno (1,8 l) a 0°C a 10°C. Se adicionó una solución de acetato sódico trihidratado (330 g) en agua (500 ml) y la agitación se continuó durante 48 horas. La capa de benceno se separó, lavó con agua, secó y evaporó. El residuo 25 se destiló para dar el 3-nitrobifenilo como un aceite que solidificó.

A una mezcla de 3-nitrobifenilo (194 g) cloruro de aluminio (400 g) y disulfuro de carbono (2,5 l) se añadió cloruro de acetilo (156 g) gota a gota con agitación 30 y luego se hirvió suavemente durante 4 horas. La mezcla

3 0 8 2 2 6



se vertió en hielo y ácido clorhídrico concentrado. La
capa orgánica se separó, lavó y secó y el disulfuro de
carbono se destiló. El residuo se cristalizó en metanol
para dar el 4-acetil-3'-nitrobifenilo, p.fus. 110-111,5°C.
5 Se adicionó en porciones 4-acetil-3'-nitrobifenilo (98 g)
a una solución agitada de cloruro estannoso dihidratado
(280 g) en ácido clorhídrico concentrado (1,7 l) y etanol
(500 ml) y se calentó en un baño de vapor durante 4 1/2
horas. La mezcla se enfrió, vertió en una mezcla de hielo
10 e hidróxido sódico al 40% y el sólido que se separó, se
filtró, lavó con agua y recristalizó en etanol para dar
4-acetil-3'-aminobifenilo, p.fus. 159-162°C.

Se disolvió 4-acetil-3'-aminobifenilo (21,1 g)
en ácido clorhídrico 4 N (125 ml) y se diazotó con una
15 solución de nitrito sódico (7,6 g) en agua (25 ml). La
solución de diazonio se filtró y se añadió gota a gota
a una solución vigorosamente agitada de cloruro cuproso
en ácido clorhídrico y calentada en un baño de vapor. La
solución se calentó entonces durante 1 1/2 horas, se ver-
20 tió sobre hielo, se extrajo con éter, y los extractos en
éter se lavaron, se secaron y el sólido se evaporó. El
residuo se destiló para dar 4-acetil-3'-clorobifenilo co-
mo un aceite que solidificó.

El 4-acetil-3'-clorobifenilo (10,4 g), morfoli-
25 na (5,9 ml) y azufre (2,17 g) se mantuvieron a reflujo
como se describe en el Ejemplo 1. La tiomorfolida se hidro-
lizó con ácido acético (28 ml) y ácido clorhídrico concen-
trado (35 ml) y el ácido crudo se recogió y cristalizó
en metanol acuoso seguido por petróleo ligero (p.eb. 80 -
30 100°C) para dar el ácido 3'-cloro-4-bifenililacético,



p.fus. 129-131°C.

(Encontrado: C, 68,4; H, 4,6. $C_{14}H_{11}ClO_2$ requiere C, 68,1; H, 4,45%).

5 De una forma similar se prepararon los ácidos acéticos siguientes a partir de las correspondientes nuevas acetofenonas.

El ácido 2',6'-difluor-4-bifenililacético, p.fus. 132-133°C.

10 (Encontrado: C, 67,9; H, 4,0. $C_{14}H_{10}F_2O_2$ requiere C, 67,7; H, 4,0%).

El ácido 2-fluor-4-bifenililacético, p.fus. 143 - 144,5°C.

(Encontrado: C, 73,1; H, 4,8. $C_{14}H_{11}FO_2$ requiere C, 73,1; H, 4,8%).

15 El ácido 2-cloro-4-bifenililacético, p. fus. 106 - 107°C.

(Encontrado: C, 68,0; H, 4,7; Cl, 14,35. $C_{14}H_{11}ClO_2$ requiere C, 68,1; H, 4,5; Cl, 14,4%).

20 El ácido 2-bromo-4-bifenililacético, p. fus. 114-116°C.

(Encontrado: C, 57,8; H, 3,9; Br, 27,7. $C_{14}H_{11}BrO_2$ requiere C, 57,7; H, 3,8; Br, 27,5%).

El ácido 2-metoxi-4-bifenililacético, p.fus. 111-112°C.

25 (Encontrado: C, 74,5; H, 5,8. $C_{15}H_{14}O_3$ requiere C, 74,4; H, 5,8%).

El ácido 3-metoxi-4-bifenililacético, p.fus. 162-164°C.

30 (Encontrado: C, 74,7; H, 5,8. $C_{15}H_{14}O_3$ requiere C, 74,4; H, 5,8%).

3 0 8 2 2 6



Ejemplo 4

El 4-acetil-2'-clorobifenilo (30 g) preparado como en el Ejemplo 2, azufre (6,5 g) y morfolina (18 ml) se mantuvieron a reflujo como se describió en el Ejemplo 1.

5 La tiomorfolida se hidrolizó con ácido acético (90 ml) y ácido clorhídrico concentrado (105 ml) y el ácido crudo que precipitó se cristalizó en metanol acuoso y luego en una mezcla de petróleo ligero (p.eb. 80-100°C) y benceno, para dar el ácido 2'-cloro-4-bifenililacético, p.fus.

10 116,5-119,5°C.

(Encontrado: C, 68,5; H, 4,7. $C_{14}H_{11}ClO_2$ requiere C, 68,1; H, 4,5%).

Ejemplo 5

Una solución de anhídrido acético (4,8 ml) en

15 disulfuro de carbono (50 ml) se añadió a una mezcla agitada de 2-fluor-bifenilo (10 g) cloruro de aluminio (20 g) y disulfuro de carbono (80 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo suavemente. Al final de las 1 1/2 horas la mayor parte del disulfuro de carbono se separó por destilación

20 junto con mucho ácido clorhídrico gaseoso y el residuo se vertió en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con éter y los extractos se lavaron, secaron y el éter se destiló. El residuo sólido se cristalizó en etanol para dar el 4-acetil-2'-fluorbife

25 nilo, p.fus. 84-85,5°C.

El 4-acetil-2'-fluorbifenilo (5,6 g), azufre (1,3 g) y morfolina (3,8 ml) se mantuvieron a reflujo durante 18 horas. La tiomorfolida se hidrolizó manteniéndola a reflujo durante otras 25 horas después de la adición de ácido acético (20 ml) y ácido clorhídrico concen-

30



trado (30 ml).

El ácido que se separó se recogió, lavó y secó y finalmente se cristalizó en petróleo ligero (p.eb. 80 - 100°C) para dar el ácido 2'-fluor-4-bifenililacético, p. fus. 101-103°C.

(Encontrado: C, 72,9; H, 4,7. $C_{14}H_{11}FO_2$ requiere C, 73,1; H, 4,8%).

Ejemplo 6

Una solución de 2-amino-5-clorotolueno (140 g) en benceno (2,5 l) se mantuvo a reflujo durante 18 horas con una solución de nitrito de amilo (175 ml) en benceno (500 ml). El disolvente se destiló y el residuo se sometió a destilación fraccionada a vacío para dar el 4-cloro-2-metilbifenilo, p.eb. 109 - 111°C/0,8 - 1,0 mm.

El 4-cloro-2-metilbifenilo (75 g) se disolvió en nitrobenceno (100 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada de cloruro de aluminio (60 g) y cloruro de acetilo (40 ml) en nitrobenceno (250 ml) a 0 - 5°C. La agitación se continuó durante 30 minutos y la mezcla se mantuvo entonces durante 18 horas a 0 - 5°C. Se continuó la agitación durante 5 horas a la temperatura ambiente y la mezcla se vertió en hielo y ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con éter, el extracto se lavó, secó y el éter se evaporó. El nitrobenceno se destiló con vapor y el residuo se cristalizó en etanol para dar el 4-acetil-4'-cloro-2'-metilbifenilo, p. fus. 80-82°C.

El 4-acetil-4'-cloro-2'-metilbifenilo (24,5 g), azufre (5 g) y morfolina (15 ml) se mantuvieron a reflujo durante 18 horas y la tiomorfolida que se formó, se hidrolizó manteniéndola a reflujo durante otras 48 horas después

308226



de la adición de ácido acético (80 ml) y ácido clorhídrico
concentrado (100 ml). La mezcla se enfrió, se extrajo con
una mezcla de partes iguales de éter y petróleo ligero (p.
eb. 62-68°C), la capa orgánica se lavó, secó y el disolven-
te se destiló. El residuo se disolvió en solución de hidróxi-
do sódico N/1 (200 ml) se hirvió con carbón vegetal y fil-
tró. El filtrado se diluyó hasta 1 litro con agua, se aña-
dió hidróxido sódico (92 g) y la solución se agitó a 95 -
100°C durante la adición de la aleación Raney (85 g) duran-
te un periodo de 3 horas. Después de una posterior agita-
ción durante 1 hora, la suspensión se dejó en reposo a
0 - 5°C durante 3 horas, el sólido se separó por filtración
y el filtrado se acidificó. El filtrado ácido se extrajo
con una mezcla de partes iguales de éter y petróleo ligero
(p.eb. 80-100°C) (1,5 litros) y el extracto se lavó, secó,
se evaporó el disolvente y el residuo se cristalizó en pe-
tróleo ligero (p.eb. 80-100°C) para dar el ácido 2'-metil-
4-bifenililacético, p.fus. 108 - 110°C.
(Encontrado: C, 79,4; H, 6,3. $C_{15}H_{14}O_2$ requiere C, 79,6;
H, 6,2%).

De una forma similar se prepararon los compues-
tos siguientes:

El ácido 2'-etil-4-bifenililacético, p. fus.
82 - 83°C.
(Encontrado: C, 79,6; H, 6,5. $C_{16}H_{16}O_2$ requiere C, 80,0;
H, 6,7%).

El ácido 2',3'-dimetil-4-bifenililacético, p.fus.
172 - 174°C.
(Encontrado: C, 79,7; H, 6,5; $C_{16}H_{16}O_2$ requiere C, 80,0;
H, 6,7%).



Ejemplo 7

Se añadió con agitación gota a gota cloruro de aluminio (54 g) en nitrobencono (140 ml) a una solución de bifenilo (30 g) y cloruro de 5-etoxicarbonilpentanoilo (38,5 g) en nitrobencono (100 ml) manteniendo la temperatura a 5 - 10°C. Después de agitar durante otras 3 a 4 horas a esta temperatura, la mezcla se mantuvo toda la noche en reposo y luego se descompuso con hielo y ácido clorhídrico. El sólido que se separó se recogió en el filtro y se cristalizó en etanol. El filtrado de nitrobencono se destiló a vapor y el sólido residual se recogió y cristalizó en etanol. Se combinaron las dos cristalizaciones y se recristalizaron por segunda vez en etanol para dar láminas incoloras de 6-4'-bifenilil-6-oxohexanoato de etilo, p.fus.

96 - 98°C.

(Encontrado: C, 77,6; H, 7,2. $C_{20}H_{22}O_3$ requiere C, 77,4; H, 7,1%).

El siguiente éster se preparó de forma similar a partir del apropiado cloruro de ácido.

El 10-4'-bifenilil-10-oxodecanoato de etilo, p.fus. 89,5 - 92°C.

(Encontrado: C, 78,7; H, 8,1. $C_{24}H_{30}O_3$ requiere C, 78,7; H, 8,2%).

Ejemplo 8

El 6-4'-bifenilil-6-oxohexanoato de etilo (3,8 g) preparado como se describió en el Ejemplo 7, etanol (50 ml) e hidróxido sódico 5 N (10 ml) se mantuvieron a reflujo durante 2 horas separando por destilación el alcohol y acidificándose el residuo. El precipitado se recogió, se disolvió en solución de carbonato sódico caliente, se fil-

308226



tró y acidificó con ácido clorhídrico diluido. El precipitado se recogió en el filtro, lavó con agua, secó a vacío y cristalizó en etanol para dar agujas incoloras del ácido 6-4'-bifenilil-6-oxohexanoico, p.fus. 159-162,5°C.

5 (Encontrado: C, 76,6; H, 6,3. $C_{18}H_{18}O_3$ requiere C, 76,6; H, 6,4%).

Ejemplo 9

Se amalgamó cinc granulado (100 g) con cloruro de mercurio (10 g) ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y
10 agua (150 ml) agitando durante 5 minutos.

La solución acuosa se decantó, se añadió una mezcla de 6-4'-bifenilil-6-oxohexanoato de etilo (40 g) preparado según el Ejemplo 7, agua (75 ml) ácido clorhídrico concentrado (175 ml) y ácido acético glacial y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 18 horas con adiciones
15 de ácido clorhídrico concentrado (50 ml) después de 2, 4 y 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, diluyó con agua y el aceite separado se aisló con éter. El extracto se lavó con agua, secó y destiló para dar un aceite que
20 cristalizó. El sólido se recogió y cristalizó en petróleo ligero (p.eb. 80 - 100°C) para dar láminas incoloras del ácido 6-4'-bifenililhexanoico, p.fus. 103 - 105°C.

(Encontrado: C, 80,8; H, 7,3. $C_{20}H_{24}O_2$ requiere C, 80,5; H, 7,5%).

25 El ácido siguiente se preparó de forma similar a partir del éster de ceto-ácido apropiado.

El ácido 10-4'-bifenilildecanoico, p.fus. 112 - 114,5°C.

(Encontrado: C, 81,3; H, 8,6. $C_{22}H_{28}O_2$ requiere C, 81,5; H, 8,6%).
30

308226

Ejemplo 10

Una suspensión de ácido 4-bifenililmalónico (68 g) en agua (100 ml) se enfrió y luego se añadió una solución acuosa de dimetilamina (2,84 N, 96 ml). La mezcla se enfrió en hielo y se añadió solución de formaldehído (38%, 22 ml) gota a gota con agitación. La agitación se continuó a la temperatura ambiente toda la noche, se filtró la mezcla y el filtrado se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico. El sólido precipitado se recogió en el filtro, se suspendió en agua (150 ml), se neutralizó con hidróxido sódico y se mantuvo a reflujo durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla enfriada se acidificó con ácido clorhídrico y el precipitado se recogió y cristalizó en etanol acuoso para dar el ácido 2-4'-bifenililacrílico, p.fus. 180 - 182°C. (Encontrado: C, 80,4; H, 5,6. $C_{15}H_{12}O_2$ requiere C, 80,3; H, 5,4%).

Ejemplo 11

Una solución de 4-bromo-2-metil-anilina (258 g) en benceno (1,5 l) se adicionó a una solución de nitrito de n-butilo (240 ml) en benceno (1,5 l) y la mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante la noche y luego se mantuvo a reflujo durante 12 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con petróleo ligero. El extracto se lavó con solución de hidróxido sódico, luego con agua y finalmente se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló para dar 4'-bromo-2-metil-bifenilo, p.eb. 113 - 114°C/0,7 mm. (Encontrado: Br, 32,3. $C_{13}H_{11}Br$ requiere Br, 32,4%).

Se mantuvo a reflujo durante 4 horas una mezcla

308226



de 4-bromo-2-metilbifenilo (61,7 g) y cianuro cuproso (26,8 g) en dimetilformamida (40 ml). La mezcla caliente se vertió en una mezcla de cloruro férrico (105 g), ácido clorhídrico concentrado (25 ml) y agua (150 ml) y la mezcla
5 se calentó a 60 - 70°C durante 20 minutos. La mezcla caliente se extrajo seis veces con tolueno (200 ml) y los extractos combinados se recogieron, lavaron con ácido clorhídrico diluído, agua, hidróxido sódico al 10% y finalmente agua. Los extractos se secaron, el tolueno se destiló y el nitrilo residual se destiló a 128 - 130°C/0,5 mm. El destilado se mezcló con petróleo ligero (p.eb. 62-68°C) y se congeló en una mezcla de dióxido de carbono sólido y acetona. El nitrilo aceitoso solidificado, se recogió y recristalizó en petróleo ligero (p.eb. 62-68°C) para dar el 4-ciano-2-
10 metilbifenilo, p.fus. 37-38°C.
(Encontrado: C, 87,0; H, 5,5; N, 7,3 . $C_{14}H_{11}N$ requiere C, 87,05; H, 5,7; N, 7,25%).

El 4-ciano-2-metilbifenilo (10,2 g) en éter seco (70 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de
20 ioduro de metil magnesio [a partir de magnesio (6,5 g) y yoduro de metilo (36,2 g)] en éter (80 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó y mantuvo a reflujo durante 5 horas, y luego se agitó durante la noche a la temperatura ambiente. El complejo se descompuso con ácido clorhídrico 2 N (200 ml) durante la destilación del éter. Cuando
25 todo el ácido se añadió se completó la hidrólisis con agitación de la mezcla a 90-100°C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió, se extrajo con una mezcla de éter y acetona (1:1), el extracto se secó, evaporó y la goma roja residual
30 se extrajo con petróleo ligero hirviendo (p.eb. 62 - 68°C).



El extracto se enfrió en una mezcla refrigerante para dar cristales de 4-acetil-2-metilbifenilo, p.fus. 84-85°C.

(Encontrado: C, 85,6; H, 6,6. $C_{15}H_{14}O$ requiere C, 85,75; H, 6,7%).

5 Una mezcla de 4-acetil-2-metilbifenilo (14,1 g), azufre (3,5 g) y morfolina (30 ml) se mantuvieron a reflujo durante 17 horas. El producto se hidrolizó y aisló como se describe en el Ejemplo 3 para dar el ácido 2-metil-4-bifenililacético, p.fus. 107 - 108°C.

10 (Encontrado: C, 80,0; H, 6,2. $C_{15}H_{14}O_2$ requiere C, 79,7; H, 6,2%).

Por un método similar se prepararon los siguientes ácidos.

Acido 3-fluor-4-bifenililacético, p.fus. 178-180°C.

15 C.

(Encontrado: C, 73,3; H, 5,0. $C_{14}H_{11}FO_2$ requiere C, 73,1; H, 4,8%).

El ácido 3-cloro-4-bifenililacético, p.fus. 142-145°C.

20 (Encontrado: C, 67,8; H, 4,5; Cl, 14,7. $C_{14}H_{11}ClO_2$ requiere C, 68,1; H, 4,5; Cl, 14,4%).

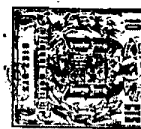
El ácido 2-etil-4-bifenililacético, p.fus. 69 - 70°C.

25 (Encontrado: C, 80,1; H, 6,8. $C_{16}H_{16}O_2$ requiere C, 80,0; H, 6,7%).

El ácido 2-trifluorometil-4-bifenililacético, p.fus. 101-103°C.

(Encontrado: F, 20,7. $C_{15}H_{11}F_3O_2$ requiere F, 20,4%).

30 El ácido 2,3-dimetil-4-bifenililacético, p.fus. 143-145°C.



308226

(Encontrado: C, 80,0; H, 6,7. $C_{16}H_{16}O_2$ requiere C, 80,0; H, 6,7%).

Ejemplo 12

5 El 3-fluorbifenilo (15,0 g) en nitrobenzeno (28 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de nitrobenzeno (56 ml) cloruro de aluminio (13,5 g) y cloruro de acetilo (8,5 ml) a 0 - 5°C. Después de estar durante dos días a 0 - 5°C, el complejo se descompuso con una mezcla de hielo y ácido clorhídrico, se aisló en éter, el
10 éter se evaporó y el nitrobenzeno se destiló a vapor. El residuo sólido se recogió, lavó con agua, secó a vacío y se cristalizó en metanol y finalmente en petróleo ligero (p.eb. 62-68°C) para dar el 4-acetil-3'-fluor-bifenilo, p.fus. 91-93°C.

15 (Encontrado: C, 79,0; H, 5,4. $C_{14}H_{11}FO$ requiere C, 78,5; H, 5,1%).

Una mezcla de 4-acetil-3'-fluorbifenilo (4 g), azufre (0,97 g) y morfolina (6 ml) se mantuvo a reflujo durante 16 horas y el producto se hidrolizó entonces man-
20 teniéndolo a reflujo con ácido acético (30 ml) y ácido sulfúrico concentrado (4,5 ml) y agua (6 ml) durante 7 1/2 horas. La solución se diluyó con agua, el precipitado que se formó se recogió, disolvió en solución de carbonato sódico, filtró, y el filtrado se acidificó con ácido clor-
25 hídrico diluido. El precipitado se recogió, lavó con agua, secó a 100°C y recristalizó en benceno y finalmente en petróleo ligero (p.eb. 80-100°C) para dar el ácido 3'-fluor-4-bifenililacético, p.fus. 143°C.

30 (Encontrado: C, 73,2; H, 5,1. $C_{14}H_{11}FO_2$ requiere C, 73,1; H, 4,8%).

3 0 8 2 2 6



Ejemplo 13

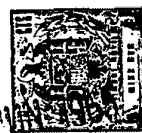
Se hizo burbujear ácido clorhídrico seco durante 18 horas a través de una solución de 2-nitrobifenilo (220 g), cloruro de cinc anhidro (150 g) y p-formaldehido (100 g) en ácido acético glacial (400 ml) a 90 - 100°C. La mezcla se vertió en agua helada, extrajo con éter, la capa orgánica se lavó con agua y solución de bicarbonato potásico y se secó. El éter se destiló a vacío. El producto se recogió y recristalizó en metanol para dar el 4-clorometil-2'-nitrobifenilo, p.fus. 89 - 90°C.

El 4-clorometil-2'-nitrobifenilo (49,5 g) en sulfóxido de dimetilo (125 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de cianuro sódico (15 g) en sulfóxido de dimetilo (150 ml) a 40°C. La mezcla se mantuvo a 40 - 60°C durante 2 horas y luego se vertió en agua helada, se extrajo con éter y la capa de éter se lavó, secó y destiló. El residuo se recristalizó en metanol para dar el 2'-nitro-4-bifenililacetonitrilo, p.fus. 114 - 116°C.

Una mezcla del nitrilo anterior (5 g), ácido acético (25 ml) y ácido clorhídrico concentrado (50 ml) se mantuvieron a reflujo durante 18 horas, se diluyó con agua, hasta que se recogió todo el sólido que se separó. Se disolvió en solución acuosa de bicarbonato sódico, se trató con carbón vegetal y se filtró y el filtrado se acidificó.

El sólido que se separó, se recogió, lavó con agua y recristalizó en etanol acuoso seguido por una mezcla de benceno y petróleo ligero, para dar el ácido 2-nitro-4-bifenililacético, p.fus. 142-145°C. (Encontrado: C, 65,8; H, 4,6; N, 5,5. $C_{14}H_{11}NO_4$ requiere C, 65,4; H, 4,3; N, 5,45%).

308226



Ejemplo 14

El 2'-nitro-4-bifenililacetoneitrilo (35 g) preparado como se describió en el Ejemplo 13, se disolvió en etanol (350 ml) y agua (5,4 ml) y la mezcla se saturó con ácido clorhídrico gaseoso a la temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 horas, se vertió en solución acuosa de bicarbonato sódico, se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y éter y se recogió la capa orgánica. Se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico, agua y luego se secó y destiló. El residuo se destiló a vacío para dar el 2'-nitro-4-bifenililacetato de etilo, p.eb. 196 - 202°C/1,5 mm, p.fus. 73 - 75°C.

(Encontrado: C, 67,5; H, 5,6; N, 5,0. $C_{16}H_{15}NO_4$ requiere C, 67,4; H, 5,3; N, 4,9%).

Una solución del éster anterior (19 g) en etanol (300 ml) se hidrogenó en presencia de un carbón vegetal de paladio al 10% (2 g). Después de haber sido absorbidos 5,1 l de hidrógeno, se separó por filtración el catalizador, se lavó con etanol y el filtrado y las aguas de lavado combinados se evaporaron a sequedad. El residuo se destiló para dar el 2'-amino-4-bifenililacetato de etilo, p. eb. 198 - 200°C/1,5 mm.

Una solución de este éster (13,6 g) en ácido sulfúrico 5 N (250 ml) se diazotó con nitrito sódico (4,1 g). La solución de sal de diazonio se filtró y adicionó sobre ácido sulfúrico 6N hirviendo vigorosamente agitado. Después de mantenerlo a reflujo durante 15 minutos la mezcla se vertió en agua helada, se extrajo con éter y los extractos etéreos se extrajeron en bicarbonato sódico acuoso. El extracto acuoso se acidificó y el precipitado se recogió,



disolvió en éter, la solución se lavó, secó y destiló, y el residuo se recrystalizó en benceno para dar el ácido 2'-hidroxi-4-bifenililacético, p.fus. 152 - 154°C.

(Encontrado: C, 74,0; H, 5,5. $C_{14}H_{12}O_3$ requiere C, 73,7; H, 5,3%).

Ejemplo 15

El ácido 2-hidroxi-4-bifenililacético (0,5 g), poduro de metilo (3 ml) y acetona (10 ml) se mantuvieron a reflujo con carbonato potásico (0,9 g) durante 17 horas. La acetona se destiló, se añadieron solución de hidróxido sódico 2N (10 ml) y etanol (5 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 hora. El alcohol se destiló y la solución residual se acidificó con ácido clorhídrico diluido. El precipitado que se formó se recogió, lavó con agua y secó a vacío. Se recrystalizó en petróleo ligero (p.eb. 80 - 100°C) para dar el ácido 2-metoxi-4-bifenililacético, p.fus. 108 - 111°C, el cual no descendió en mezcla con una muestra del mismo compuesto preparado por el método descrito en el Ejemplo 3.

Los compuestos siguientes se prepararon de forma similar a partir del hidróxido ácido y halogenuros de alquilo apropiados: el ácido 2'-metoxi-4-bifenililacético, p.fus. 168 - 170,5°C.

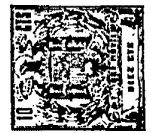
(Encontrado: C, 74,9; H, 5,9. $C_{15}H_{14}O_3$ requiere C, 74,4; H, 5,8%).

El ácido 2-etoxi-4-bifenililacético, p.fus. 70,5 - 72°C.

(Encontrado: C, 75,4; H, 6,2. $C_{16}H_{16}O_3$ requiere C, 75,0; H, 6,25%).

El ácido 2-aliloxi-4-bifenililacético, p.fus. 67,5 - 70°C.

3 0 8 2 2 6



(Encontrado: C, 76,3; H, 6,15. $C_{17}H_{16}O_3$ requiere C, 76,2; H, 6,0%).

Ejemplo 16

Se mantuvieron a reflujo durante 45 minutos 2-ni
5 tro-4-carboxibifenilo (7 g) y cloruro de tionilo (70 ml).
El exceso de cloruro de tionilo se destiló a vacío, se añadió benceno seco (2 x 10 ml) y luego se destiló a vacío.
El cloruro de ácido residual se disolvió en éter seco
(70 ml) y adicionó a una solución agitada de diazometano
10 etéreo [preparado a partir de N-nitrosometilurea (30 g) y
éter (100 ml)], de -15 a $-20^{\circ}C$. Después de agitar durante
una hora, se dejó reposar la suspensión durante la noche
a la temperatura ambiente y la diazocetona que había pre-
cipitado, se recogió, lavó con éter y secó a vacío. Se re-
15 cristalizó en metanol para dar un producto de p.fus.
 $128 - 133^{\circ}C$ (desc.).

La diazocetona (3 g) se disolvió en metanol ca-
liente, se agitó, y se añadió óxido de plata (0,5 g) re-
cién preparado en pequeñas porciones durante 3 horas man-
20 teniéndose la temperatura a $50 - 55^{\circ}C$. Después de otras 3
horas a esta temperatura, la mezcla se filtró y el filtrado
se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en éter, se
volvió a filtrar y el filtrado se evaporó a sequedad. El
residuo se recristalizó en metanol y luego en petróleo li-
25 gero (p.eb. $62 - 68^{\circ}C$) para dar el 2-nitro-4-bifenililace-
tato de metilo, p.fus. $68 - 70^{\circ}C$.

(Encontrado: C, 66,3; H, 5,0; N, 5,6. $C_{15}H_{13}NO_4$ requiere
C, 66,45; H, 4,8; N, 5,2%).

El éster anterior (0,3 g), metanol (10 ml) y so-
30 lución de hidróxido sódico N/1 (2 ml) se dejaron reposar



durante 45 minutos a la temperatura ambiente. La solución se diluyó con agua, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y el ácido precipitado se recogió. Se disolvió en carbonato sódico acuoso, se filtró y el filtrado se acidificó de nuevo con ácido clorhídrico diluido. El sólido que sepa-
 5 ró se recogió, lavó con agua y secó a vacío. Se recristalizó en benceno para dar el ácido 2-nitro-4-bifenililacético, p.fus. 154 - 156,5°C.

(Encontrado: C, 65,8; H, 4,6; N, 5,7. $C_{14}H_{11}NO_4$ requiere
 10 C, 65,4; H, 4,3; N, 5,45%).

Ejemplo 17

Se mantuvieron a reflujo durante 5 horas ácido 2'-fluor-4-bifenililacético (10 g), ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml) y etanol (75 ml), el exceso de alcohol
 15 se destiló a vacío y el residuo se diluyó con agua. El éster se aisló en éter, se lavó con solución acuosa de carbonato sódico, agua y se secó. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló para dar el 2'-fluor-4-bifenililacetato de etilo, p.eb. 163°C/1 mm; p.fus. 42 - 48°C.
 20 (Encontrado: C, 74,6; H, 6,1. $C_{16}H_{15}FO_2$ requiere C, 74,4; H, 5,8%).

De forma similar se prepararon el 2-metil-4-bifenililacetato de etilo, p.eb. 152 - 153°C/0,6 mm.
 (Encontrado: C, 80,3; H, 7,3. $C_{17}H_{18}O_2$ requiere C, 80,3;
 25 H, 7,1%).

El ∞ -(2'-cloro-4-bifenilil)propionato de etilo, p.eb. 166-168°C/1,4 mm.
 (Encontrado: C, 71,0; H, 5,8. $C_{17}H_{17}ClO_2$ requiere C, 70,7; H, 5,9%).



308226

Ejemplo 18

Una mezcla de ácido α -(2'-cloro-4-bifenilil) propiónico (3,3 g) y cloruro de tionilo (6,6 ml) se mantuvieron a reflujo durante 1 hora, el exceso de cloruro de
5 tionilo se destiló y el residuo se vertió en solución de amoníaco enfriada con hielo (peso específico, 0,88, 20 ml). La amida que se separó se recogió, se lavó con agua y se recristalizó en etanol para dar α -(2'-cloro-4-bifenilil) propionamida, p.fus. 139 - 141°C.

10 (Encontrado: N, 5,1. $C_{15}H_{14}ClNO$ requiere N, 5,4%).

Partiendo del ácido 2'-fluor-4-bifenilacetámico se prepara de manera similar la 2'-fluor-4-bifenililacetamida, p.fus. 149 - 150°C.

(Encontrado: N, 6,2. $C_{14}H_{12}FNO$ requiere N, 6,1%).

15 Ejemplo 19

El 4-acetil-2-aminobifenilo se diazotó en la forma usual y se adicionó a xantato de etil potasio, la mezcla se extrajo con éter, el éter se evaporó y el residuo se hidrolizó con solución acuosa de hidróxido potásico
20 para dar el 4-acetil-2-metiltiobifenilo, p.fus. 90-92°C.

(Encontrado: C, 74,7; H, 5,95; S, 13,2. $C_{15}H_{14}OS$ requiere C, 74,4; H, 5,8; S, 13,2%).

Este compuesto se convirtió por el procedimiento normal de Willgerodt, como se describió en el Ejemplo 1,
25 en el ácido 2-metiltio-4-bifenililacético, p.fus. 97,5 - 99°C.

(Encontrado: C, 70,0; H, 5,65; S, 12,2. $C_{15}H_{14}O_2S$ requiere C, 69,8; H, 5,4; S, 12,4%).

Ejemplo 20

30 De forma similar a como se describió en el Ejem-



plo 18, pero tratando el cloruro de ácido con una amina en vez de con amoníaco, se preparó la N,N-dietil-2'-fluor-4-bifenililacetamida, p.eb. 172 - 174°C/0,15 mm.

(Encontrado: C, 75,6; H, 7,3; N, 5,0. $C_{20}H_{24}FNO_2$ requiere C, 75,8; H, 7,0; N, 4,9%).

Ejemplo 21

Se mantuvieron a reflujo durante 4 horas 2-bromo-4-bifenililacetato de metilo (2,57 g) cianuro cuproso (0,95 g) y dimetilformamida (4 ml) y la mezcla se vertió en una solución caliente de cloruro férrico (3,5 g) ácido clorhídrico concentrado (4 ml) y agua (20 ml) y se dejó reposar durante la noche. El sólido se recogió, lavó con agua, secó a vacío y recristalizó en petróleo ligero (p.eb. 62 - 68°C) para dar el 2-ciano-4-bifenililacetato de metilo, p. fus. 87,5 - 89,5°C.

(Encontrado: C, 76,4; H, 5,4; N, 6,0. $C_{16}H_{13}NO_2$ requiere C, 76,5; H, 5,2; N, 5,6%).

El éster anterior (0,25 g) se calentó con metanol (5 ml), se añadió hidróxido sódico N (1,25 ml) y la mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se diluyó con agua, se acidificó y el sólido que precipitó se recogió y secó a vacío, se recristalizó en benceno para dar el ácido 2-ciano-4-bifenililacético, p. fus. 152 - 155,5°C.

(Encontrado: C, 76,4; H, 5,0; N, 6,3. $C_{15}H_{11}NO_2$ requiere C, 76,0; H, 4,6; N, 5,9%).

Ejemplo 22

El 2'-cloro-4-bifenililacetato de etilo (7,0 g) preparado como se describió en el Ejemplo 2, en éter (53 ml) se añadió lentamente a una mezcla agitada de hidru-

3 0 8 2 2 6



ro de aluminio y litio (1,26 g) en éter (53 ml), se mantuvo a reflujo durante una hora y luego se descompuso con agua y ácido sulfúrico diluído. La capa etérea se recogió, lavó con agua y secó y destiló para dar el 2-(2'-cloro-4-bifenilil)etan-1-ol, p.eb. 140 - 142°C/0,1 mm.
5 (Encontrado: C, 72,6; H, 5,8. $C_{14}H_{13}ClO$ requiere C, 72,2; H, 5,6%).

Los alcoholes siguientes se prepararon de una forma similar a partir de los esteres apropiados.

10 El 2-(2'-cloro-4-bifenilil)propan-1-ol, p.eb. 153 - 154°C/0,2 mm.
(Encontrado: C, 73,05; H, 6,4; $C_{15}H_{15}ClO$ requiere C, 73,0; H, 6,1%).

Ejemplo 23

15 Una mezcla de ácido 2'-fluor-4-bifenililacético (3 g) y cloruro de tionilo (6 ml) se mantuvo a reflujo durante una hora y el exceso de cloruro de tionilo se destiló a vacío. El cloruro de ácido residual se disolvió en éter seco (50 ml) a 0 - 5°C y el 2-dietilaminoetan-1-ol
20 (1,85 g) en éter (10 ml) se añadió gota a gota con agitación. Después de reposar a la temperatura ambiente durante una hora se añadió agua (20 ml) se recogió la capa acuosa y se añadió a ella un extracto de ácido clorhídrico diluído de la capa etérea. Los extractos acuosos combinados se la-
25 varon con éter, se alcalinizaron con hidróxido sódico a 0°C hasta pH 8 y la base se extrajo en éter. La solución se lavó con agua, secó y destiló para dar el 2'-fluor-4-difenililacetato de 2-dietilaminoetilo, p.eb. 170 - 172°C/0,7 mm.
30 (Encontrado: C, 73,5; H, 7,4; N, 4,2. $C_{20}H_{24}FNO_2$ requiere C, 72,9; H, 7,3; N, 4,3%).



La base libre se disolvió en éter seco y se añadió cloruro de hidrógeno etéreo. El sólido se recogió, lavó con éter seco y se recristalizó en etanol/éter para dar el clorhidrato de 2-dietilaminoetil 2'-fluor-4-bifenil acetato, p.fus. 125°C.

(Encontrado: N, 3,9. $C_{20}H_{24}FNO_2 \cdot HCl$ requiere N, 3,8%).

Ejemplo 24

N,N-dietil-2'-fluor-4-bifenililacetamida (3,38 g) en éter seco (50 ml) se añadió a una mezcla agitada de hidruro de aluminio y litio (1,5 g) en éter seco (50 ml). Después de mantener a reflujo durante 5 horas, la mezcla se descompuso con agua y la solución etérea se decantó de las sales las cuales se lavaron con éter y se decantaron. Los extractos etéreos combinados se extrajeron con ácido clorhídrico acuoso diluido, al acuoso se le alcalinizó con hidróxido sódico y la base que se separó se extrajo en éter. La solución se lavó con agua, secó y destiló para dar la N,N-dietil-2-(2'-fluor-bifenilil)etilamina, p.eb. 126 - 130°C/0,2 mm.

(Encontrado: C, 80,0; H, 8,2; N, 5,2. $C_{18}H_{22}FN$ requiere C, 79,7; H, 8,1; N, 5,2%).

La base libre se trató con cloruro de hidrógeno etéreo y el sólido que se separó se recogió y recristalizó en etanol/éter para dar el clorhidrato N,N-dietil-2-(2'-fluor-4-bifenilil)etilamina, p.fus. 134 - 136°C. (Encontrado: N, 4,7. $C_{18}H_{22}FN \cdot HCl$ requiere N, 4,55%).

Ejemplo 25

El 2'-cloro-4-bifenililmalonato de etilo (8 g) preparado como se describió en el Ejemplo 1, se añadió a una solución agitada de sodio (0,57 g) en etanol (30 ml)

308226



Se añadió bromuro de alilo (4 ml) se mantuvo la mezcla a reflujo durante 2 horas y el exceso de alcohol se destiló a vacío. Se añadieron hidróxido sódico 2,5N (36 ml) y etanol (18 ml), y la mezcla se calentó en el baño de vapor
5 durante 2 horas. El alcohol se destiló y la cal sódica que se separó al enfriar se recogió, disolvió en agua caliente acidificó con ácido clorhídrico y el ácido malónico sustituido que se separó se aisló en éter. El éter se evaporó y el aceite residual se calentó a 160 - 175°C durante 20
10 minutos hasta que se completó la descarboxilación. El residuo se recristalizó en petróleo ligero (p.eb. 40 - 60°C) para dar el ácido 2-(2'-cloro-4-bifenilil)pent-4-anoico, p.fus. 74 - 76°C.

(Encontrado: C, 71,5; H, 5,5. $C_{17}H_{15}ClO_2$ requiere C, 71,2; H, 5,2%).

Ejemplo 26

A una solución de ácido 2'-fluor-4-bifenililacético (0,5 g) en éter seco (10 ml) se añadió un exceso de piperidina en éter seco. El precipitado se recogió, lavó con
20 éter y cristalizó en etanol/éter para dar el 2'-fluor-4-bifenililacetato de piperidina, p.fus. 138 - 140°C.

(Encontrado: N, 4,3. $C_{19}H_{22}FNO_2$ requiere N, 4,4%).

Ejemplo 27

El ácido 2'-fluor-4-bifenililacético (100 mg) en
25 etanol se trató con exceso de gas amoníaco y se evaporó a sequedad. El residuo sólido se secó a 60°C/2 mm para dar el 2'-fluor-4-bifenililacetato de amonio, p.fus. 132 - 135°C.

(Encontrado: N, 5,3. $C_{14}H_{14}FNO_2$ requiere N, 5,7%).

308226



Ejemplo 28

2-bromonitrobenceno (58 g) y 2,5-dibromonitrobenceno (81 g) se disolvieron en nitrobenceno (250 ml) y se calentaron a 170 - 180°C durante 15 minutos mientras se añadió polvo de cobre (70 g). La mezcla se agitó a 180°C durante 15 minutos se enfrió y se filtró. El filtrado se destiló a vacío a 100°C y el residuo se trituroó con metanol hasta que solidificó. El sólido se cristalizó en etanol para dar un 4-bromo-2,2'-dinitrobifenilo crudo, p.fus. 120-124°C.

El compuesto dinitro anterior (50 g) se extrajo en un Soxhlet en una mezcla a reflujo de etanol (750 ml), cloruro estannoso dihidratado (330 g) y ácido clorhídrico concentrado. La mezcla, se mantuvo a reflujo durante 30 minutos, después de la adición del compuesto dinitro y se evaporó el disolvente. Se añadió hidróxido sódico acuoso al residuo hasta que el material inorgánico se disolvió y la base se extrajo en éter. El extracto se secó, evaporó, se destiló el residuo y el destilado se cristalizó finalmente en petróleo ligero (p.eb. 62 - 68°C) para dar el 2,2'-diamino-4-bromobifenilo, p.fus. 61 - 62°C.

(Encontrado: Br, 30,7; N, 10,7; $C_{12}H_{11}BrN_2$ requiere Br, 30,4; N, 10,5%).

La diamina anterior (10 g) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y ácido fluobórico al 40% (38 ml) y se añadió una solución de nitrito sódico (6 g) en agua (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y el sólido rojo-pardo se separó por filtración. Se lavó con ácido fluobórico al 4%, una mezcla de éter y metanol (9:1) y finalmente con éter.

El fluoborato seco, se suspendió en xileno seco

308226



(100 ml) y se mantuvo a reflujo con agitación hasta que se produjo vigoroso desprendimiento de trifluoruro de boro. Se continuó el calentamiento durante una hora después de que la reacción había cedido, la mezola se enfrió y luego se agitó durante 30 minutos con hidróxido sódico 5N (100 ml). La capa orgánica se recogió, lavó con agua, secó y evaporó. El residuo se destiló para dar un aceite que solidificó y luego se cristalizó en petróleo ligero (p.eb. 40 - 60°C) para dar el 4-bromo-2,2'-difluorbifenilo, p.fus. 45-46°C. (Encontrado: C, 53,6; H, 2,7; Br, 29,3. $C_{12}H_7BrF_2$ requiere C, 53,5; H, 2,6; Br, 29,8%).

El compuesto anterior se convirtió por medio del nitrilo y acetofenona en el correspondiente ácido acético como se describió en el Ejemplo 11, para dar el ácido 2,2'-difluor-4-bifenililacético, p.fus. 126-127°C. (Encontrado: C, 67,7; H, 4,5. $C_{14}H_{10}F_2O_2$ requiere C, 67,7; H, 4,0%).

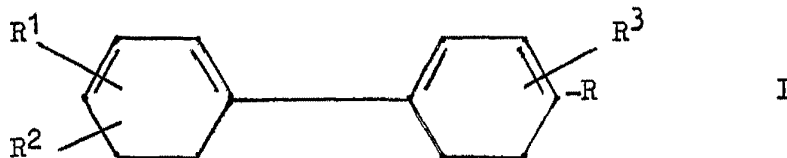
Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 24 de Enero de 1964, bajo el número 3.223/64, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:



1.- Un procedimiento para preparar derivados difenílicos con actividad antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antibradicinética de la fórmula general

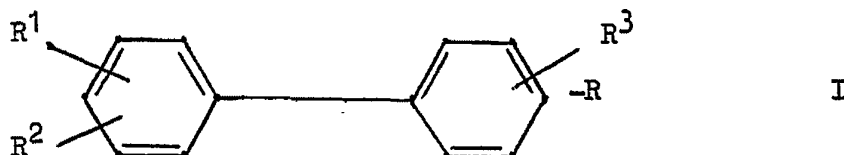


- 5 donde R^1 puede representar H, halógeno, alcoholo (C_1-C_4) sustituido a voluntad por halógeno, alcoxi (C_1-C_4), alcoholilitio (C_1-C_4) nitro o ciano, R^2 representa hidrógeno o fluor en las posiciones 2', 3', 5' o 6', R^3 puede ser igual o diferente a R^1 y representa hidrógeno, uno o más átomos de
- 10 halógeno, uno o más grupos alcoholo (C_1-C_4) sustituidos a voluntad por halógeno, alcoxi (C_1-C_4), alcoholilitio C_1-C_4 , nitro o ciano, R representa el grupo $\text{CH} \begin{matrix} \text{COOR}^4 \\ \text{COOR}^4 \end{matrix}$ donde R^4 re-
- presenta hidrógeno o alcoholo (C_1-C_4), o el grupo $\begin{matrix} \text{A} - \text{X} \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$ donde A es $-\text{C}-$, $(\text{CH}_2)_m$ donde m es un número entero de 2
- 15 a 9, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ donde n es un número entero de 1 a 8, $-\text{CH}-$ donde R^5 es hidrógeno, alcoholo (C_1-C_4) halogenado a voluntad, alqueniilo (C_2-C_4), alquiniilo (C_3-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o halógeno, X es COOR^4 , $\text{COOH} \cdot \text{B}$ donde B es una base orgánica no tóxica, COOM donde M es amonio o un solo equivalente
- 20 de un catión metálico no tóxico, CH_2OH , $\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ ó
- $\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ donde R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno o alcoholo (C_1-C_4) o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico conjuntamente con las sales
- 25 de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las

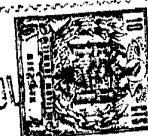


aminas, siempre que R^1 , R^2 y R^3 sean todos hidrógeno solamente cuando A es $(CH_2)_m$ donde m es un número entero de 4 a 9, $CO(CH_2)_n$ o $\overset{CH_2}{\underset{||}{C}} -$ ó cuando R^5 es alcoholo halogenado, y siempre que R no sea CH_2COOH cuando R^1 y R^2 son hidrógeno y R^3 es 3-metilo o cuando R^1 es un sustituyente distinto del hidrógeno en la posición 4', por un procedimiento análogo a los procedimientos para preparar compuestos análogos conocidos.

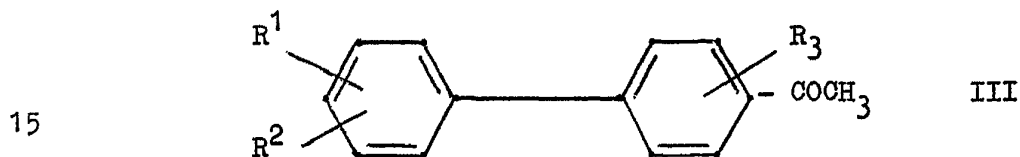
2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que los compuestos de la fórmula general



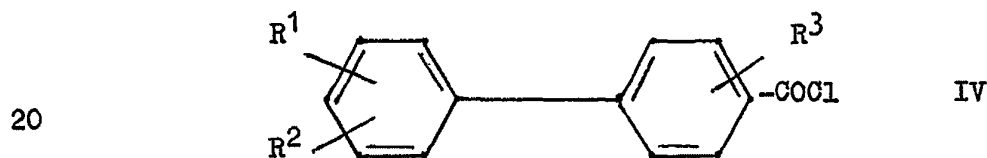
donde R^1 representa H, halógeno, alcoholo (C_1-C_4), sustituido a voluntad por halógeno, alcoxi (C_1-C_4), tioalcoholo, (C_1-C_4), nitro o ciano, R^2 representa hidrógeno o fluor en las posiciones 2', 3', 5' ó 6', R^3 puede ser igual o diferente a R^1 y representa hidrógeno, uno o más átomos de halógeno, uno o más grupos alcoholo (C_1-C_4) sustituido a voluntad por halógeno, alcoxi (C_1-C_4), tialcoholo (C_1-C_4), nitro o ciano, R representa el grupo $CH \begin{matrix} \swarrow COOR^4 \\ \searrow COOR^4 \end{matrix}$ donde R^4 representa hidrógeno o alcoholo (C_1-C_4), o el grupo A - X donde A es $\overset{CH_2}{\underset{||}{C}} -$, $(CH_2)_m$ donde m es un número entero de 2 a 9, $CO(CH_2)_n$ donde n es un número entero de 1 a 8, $-\overset{R^5}{\underset{||}{C}} -$ donde R^5 es hidrógeno, alcoholo (C_1-C_4) halogenado a voluntad, alquenilo (C_2-C_4), alquinilo (C_3-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o halógeno, X es $COOR^4$, $COOH$.B donde B es una base orgánica no tóxica, $COOM$ donde M es amonio o un solo equi-



valente de un catión metálico no tóxico, CH_2OH , $\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$
 o $\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ donde R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes
 y representan hidrógeno o alcoholo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) ó R^6 y R^7 junto
 con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico conjuntamente con las sales de
 5 adición de ácido de las aminas, farmacéuticamente aceptables, siempre que R^1 , R^2 , R^3 sean todos hidrógeno solamente cuando A es $(\text{CH}_2)_m$, donde m es un número entero de 4 a 9,
 $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, donde n es un número entero de 1 a 8 ó $-\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}=$ ó
 10 cuando R^5 es alcoholo halogenado, y siempre que R no sea CH_2COOH cuando R^1 y R^2 son hidrógeno y R^3 es 3-metilo o
 cuando R^1 es un sustituyente distinto de hidrógeno en la posición 4', son preparados (a) tratando un 4-acetildifenilo sustituido de la fórmula general



con azufre y una amina secundaria o hidrolizando la tioamida que se forma hasta el ácido correspondiente de fórmula I donde R es $-\text{CH}_2\text{COOH}$, (b) tratando un clorocarbonildifenilo de la fórmula general

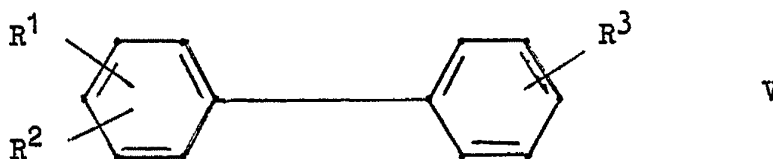


con diazometano, tratando la diazocetona resultante con óxido de plata y metanol e hidrolizando a voluntad el 4-bifenil-acetato de metilo resultante de fórmula general I

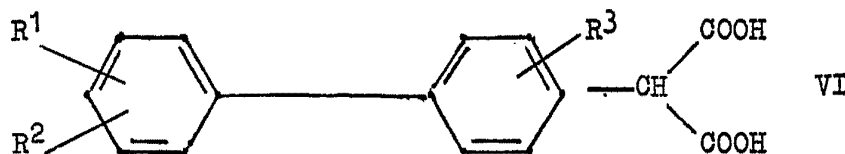
308226



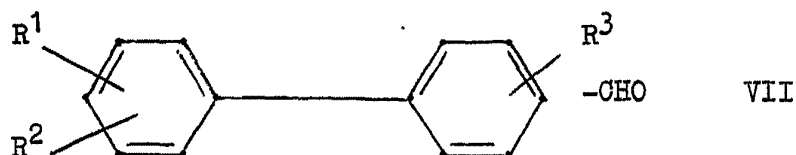
donde R es $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ hasta el ácido correspondiente, (c) haciendo reaccionar un éster bifenílilacético de fórmula general I donde R representa CH_2COOR^4 y R^4 es alcoholo (C_1-C_4) con carbonato de dietilo y etóxido sódico, haciendo reaccionar el derivado sódico resultante del bifenílilmalonato con un compuesto halogenado Hal.R^8 donde R^8 representa alcoholo (C_1-C_4) o alqueno (C_2-C_4), hidrolizando el producto y calentando finalmente el ácido malónico hasta descarboxilarlo para dar un ácido de la fórmula general I donde R es $\overset{\text{R}^8}{\text{CH}}.\text{COOH}$, (d) haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



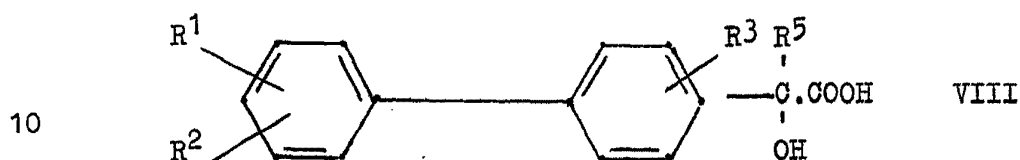
en la cual R^3 no está en la posición 4 con un compuesto de la fórmula general $\text{R}^4.\text{OOC}(\text{CH}_2)_m\text{CO.Hal}$ donde Hal es cloro o bromo en presencia de cloruro de aluminio para dar un compuesto de fórmula general I donde R es $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, (e) haciendo reaccionar un ácido malónico de fórmula general



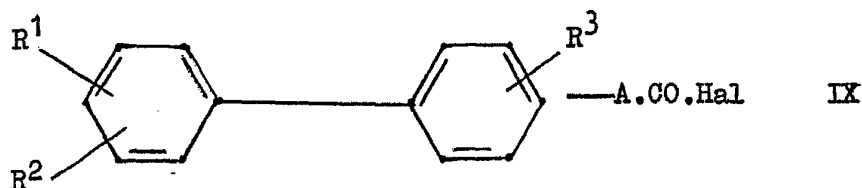
con formaldehído y dimetilamina, haciendo refluír el producto con álcali y acidificándolo finalmente para dar un compuesto de fórmula general I donde R representa $\overset{\text{CH}_2}{\text{C}}.\text{COOH}$, (f) haciendo reaccionar un 4-formilbifenilo de fórmula general



con ácido hidrocianico, hidrolizando la cianhidrina resul-
 tante hasta el correspondiente ácido mandélico y convirtien-
 do el grupo alfa-hidroxi en el grupo requerido, por ejem-
 plo, cloro o metoxi por métodos conocidos, (g) hidrolizando
 un éster de fórmula general I donde X es COOR⁴ y R⁴ es
 alcoholo (C₁-C₄) para dar un ácido de fórmula general I don-
 de X es COOH, (h) reduciendo un ácido alfa-hidroxi de fór-
 mula general



hasta el ácido correspondiente de fórmula general I, (i)
 haciendo reaccionar un ácido de fórmula general I donde X
 es COOH con un alcohol para dar un éster de fórmula general
 I donde X es COOR⁴ y R⁴ es alcoholo (C₁-C₄), (j) haciendo
 reaccionar un halogenuro de ácido de fórmula general



donde Hal es cloro o bromo con un alcohol de fórmula gene-
 ral R⁴OH para dar un éster de fórmula general I donde X
 es COOR⁴ y R⁴ es alcoholo (C₁-C₄), (k) reduciendo un éster
 de fórmula general I donde X es COOR⁴ y R⁴ es alcoholo
 (C₁-C₄) para dar un alcohol de fórmula general I donde X



es CH_2OH , (1) haciendo reaccionar un halogenuro de ácido de fórmula general IX con un compuesto de fórmula general

$\text{H.N} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$ para dar una amida de fórmula general I donde X

es $\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$, (m) reduciendo una amida de fórmula general

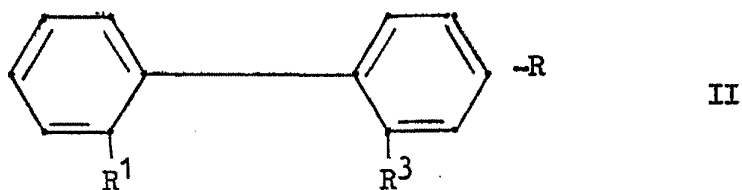
5 I donde X es $\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$, para dar una amina de fórmula general I donde X es

$\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$, (n) neutralizando un ácido

de fórmula general I donde X es COOH con una base primaria, secundaria o terciaria no tóxica para dar una sal de amonio mono-, di- o tri-sustituída del ácido (o) neutralizando

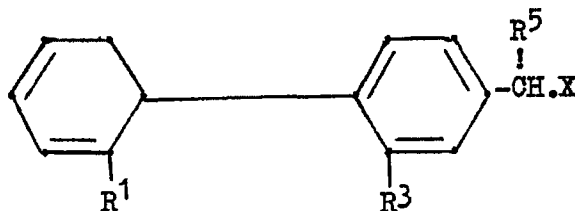
10 un ácido de fórmula general I donde X es COOH con amoníaco o con un solo equivalente de una base inorgánica no tóxica para dar una sal inorgánica del ácido de fórmula general I.

15 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el producto es un compuesto de la fórmula general



donde R^1 , R^3 y R son como se ha definido anteriormente.

20 4.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el producto es un compuesto de fórmula general





donde R^1 , R^3 y X son como se ha definido anteriormente,
y R^5 es hidrógeno o metilo.

5 5.- Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4, en el que 4-acetil-2'-fluorobifenilo
lo es sometido a reflujo con morfolina y azufre, la tiomor-
folida es hidrolizada y el ácido 2'-fluoro-4-bifenililacé-
tico es aislado desde el hidrolizado.

10 6.- Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4, en el que 4-acetil-2,2'-difluoro
bifenilo es sometido a reflujo con morfolina y azufre, la
tiomorfolida es hidrolizada y el ácido 2,2'-difluoro-4-
bifenililacético es aislado desde el hidrolizado.

15 7.- Un procedimiento según una cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 4, en el que 2'-fluoro-4-bifenilil
acetato de etilo es hecho reaccionar con carbonato de die-
tilo y etóxido sódico, el derivado sódico del éster maló-
nico que es producido es hecho reaccionar con un halogenu-
ro de metilo, el éster alfa-metilmalónico es hidrolizado
y el ácido alfa-metilmalónico es descarboxilado por calen-
20 tamiento para dar ácido 2-(2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico.

25 8.- Un procedimiento según una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 4, en el que 2,2'-difluoro-4-bifenilil
acetato de etilo es hecho reaccionar con carbonato de die-
tilo y etóxido sódico, el derivado sódico del éster maló-
nico que es producido es hecho reaccionar con un halogenu-
ro de metilo, el éster alfa-metilmalónico es hidrolizado
y el ácido alfa-metilmalónico libre es descarboxilado por
calentamiento para dar ácido 2-(2,2'-difluoro-4-bifenilil)
propiónico.

30 9.- Un procedimiento para preparar derivados

3 0 8 2 2 6



difenílicos.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

P. A.

8 JUN 1965

Alberto de Ezaburo
Prs. D. M. S.

BG/.-

M. M.