

27



318385

P.- 30.379

A 86580

Case P.C. 4834 LH(SDG)

27 NOV. 1965

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 11 de Octubre de 1.965, con el número 318.385

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de PFIZER CORPORATION, entidad panameña, establecida en Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colón, República de Panamá y que tiene un establecimiento comercial en 102 Rue Leon Theodor, Jette, Bruselas, Bélgica, por:

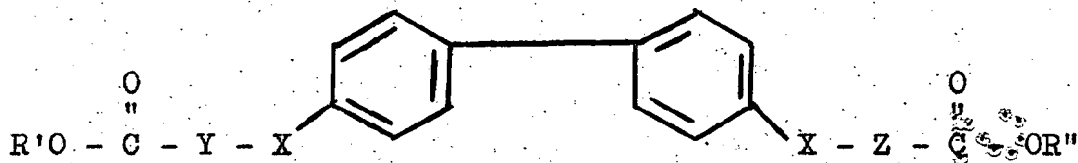
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DIFENILICOS DISUSTITUIDOS EN POSICIONES 4 y 4' "

Este invento se refiere a determinados compuestos de difenilo nuevos y útiles. En particular, concierne a derivados difenilicos disustituídos en las posiciones 4 y 4', que pueden ser representados por las siguientes fórmulas estructurales:

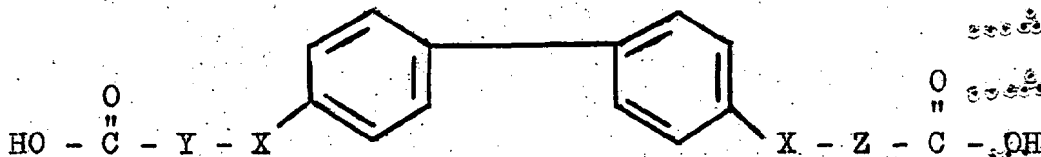
5



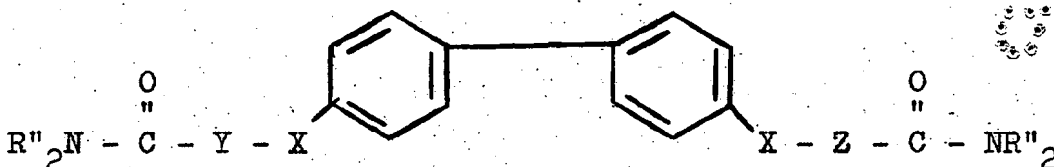
5



10



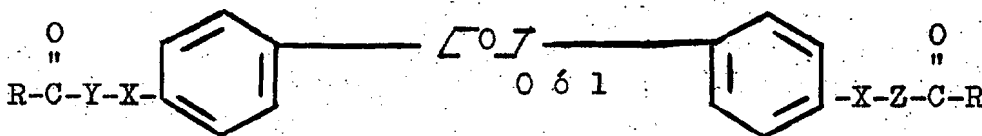
15



y sus correspondientes análogos de éter de difenilo en los que X, Y, y Z son tal como se define anteriormente, R' es un alcohol entre 1 y 5 átomos de carbono, y R'' es H o alcohol entre 1 y 5 átomos de carbono.

De acuerdo con este invento se crea un procedimiento para preparar derivados difenílicos disustituídos en las posiciones 4 y 4', de la fórmula:

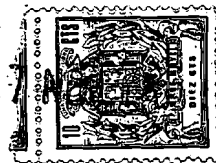
25



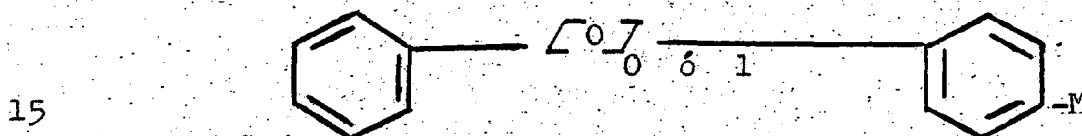
30

318385

27



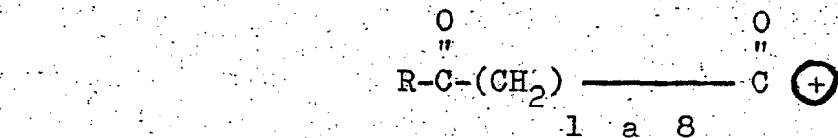
en la que cada X es igual o diferente y es carbonilo o metileno; Y y Z son iguales o diferentes y son, cada uno, grupos alcohileno que contienen entre 1 y 8 átomos de carbono, y cuando está presente el enlace del oxígeno, Y y Z contienen cada uno, al menos, 2 átomos de carbono y su suma es al menos de 5 átomos de carbono; y R es un grupo hidroxilo, amino, N-alcohilo inferior-amino, N,N-dialcohilo inferior-amino o alcoxi inferior, y, cuando R es hidroxilo, las sales de bases farmacéuticamente aceptables de los anteriores, que comprende: (a) condensar, bajo condiciones de Friedel-Crafts, un mol de un compuesto de la fórmula



en la que M es un átomo de hidrógeno o el grupo

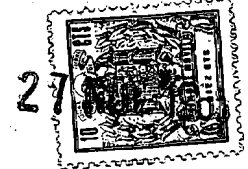
$$X-(CH_2)_{1 \text{ a } 8} \overset{O}{\parallel} C-R$$

20 con un ácido dibásico o sus derivados capaces de proporcionar el radical



y utilizando al menos 2 moles de ácido dibásico o de sus derivados cuando M es un átomo de hidrógeno, para formar un producto de la fórmula I anterior, en la que al menos un X es carbonilo, y (b) cuando X en el producto de la operación (a) ha de ser convertido en un grupo metileno,

30



hacer reaccionar dicho producto bajo condiciones de Wolff-Kishner, y (c) si se desea, convertirlo en los productos de las operaciones (a) o (b) en otro grupo R tal como se define, y (d) si se desea, cuando R es hidroxilo, formar las sales básicas.

5

Ejemplos específicos de tales compuestos son: 4,4'-bis-(3-carbobutoxipropionil)-bifenilo; 4,4'-bis-(3-carboxipropil)bifenilo; 4,4'-bis-(2,3-dimetil-3-carbometoxipropionil)bifenilo; 4,4'-bis-(5-carbopropoxivaleril)-difenil éter; 4,4'-bis-(6-carboetoxicaproil)bifenilo; y 4,4'-bis-(6-carboxihexil)difenil éter.

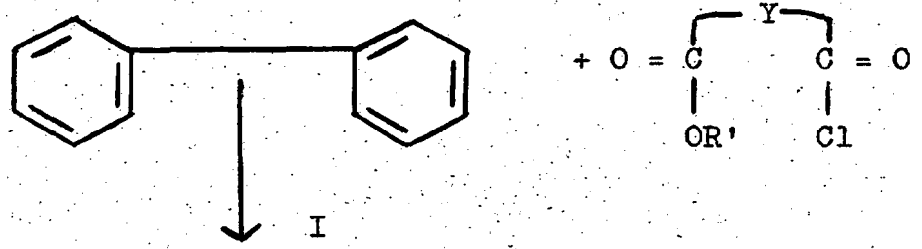
10

Los nuevos compuestos considerados dentro del alcance de este invento pueden ser preparados por una serie de operaciones fáciles, todas las cuales comprenden reacciones orgánicas normalizadas familiares para los versados en la materia. La primera operación, una reacción de Friedel-Crafts, es esencialmente la operación principal que proporciona la llave intermedia para las reacciones subsiguientes. Dicha llave intermedia ayuda excelentemente a su vez a diversos tratamientos químicos que dan como resultado la formación de diversos derivados deseables. Esto puede ser ilustrado mejor por el siguiente esquema de reacción:

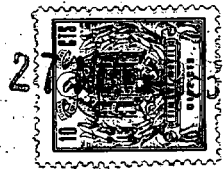
15

20

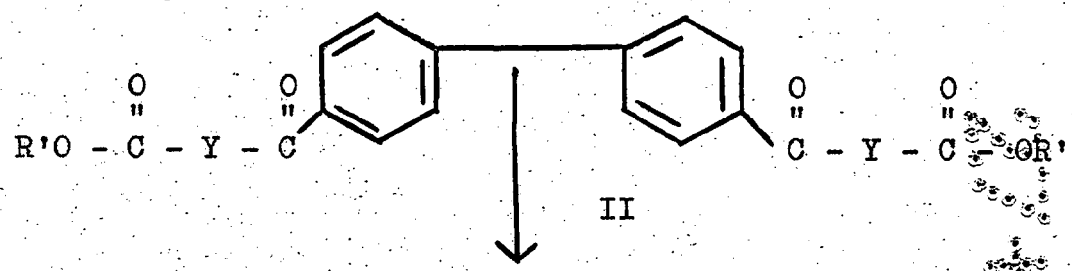
25



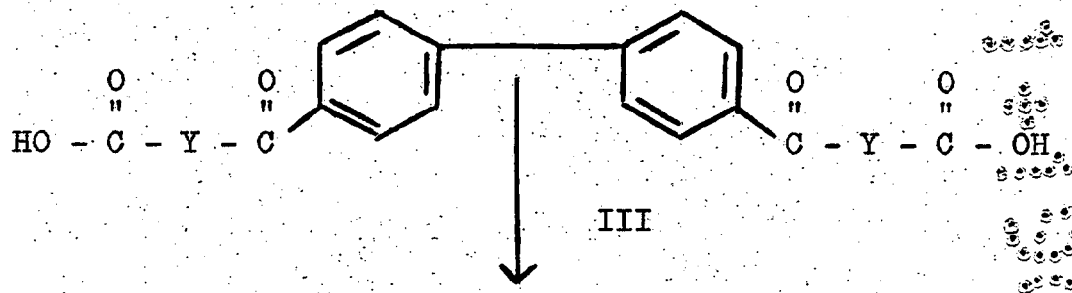
30



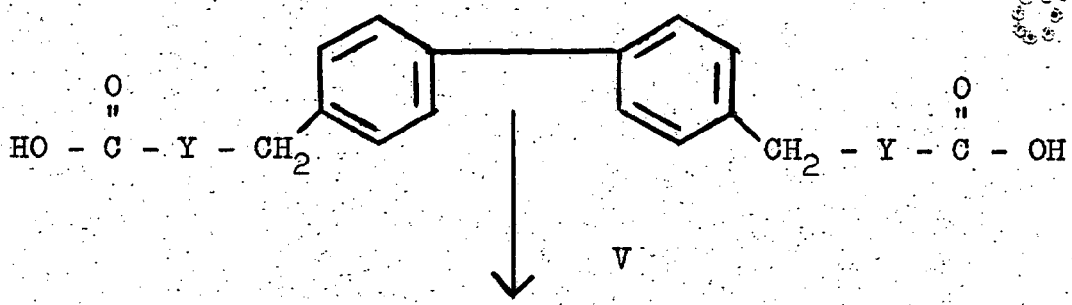
5



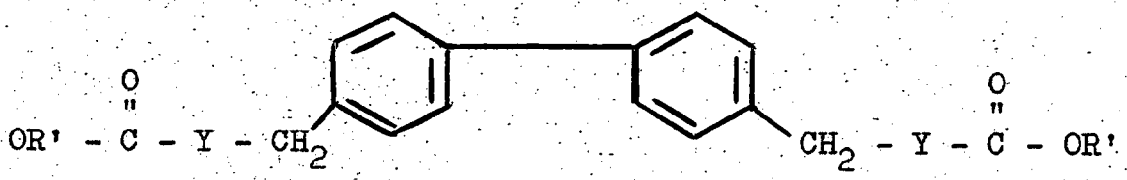
10



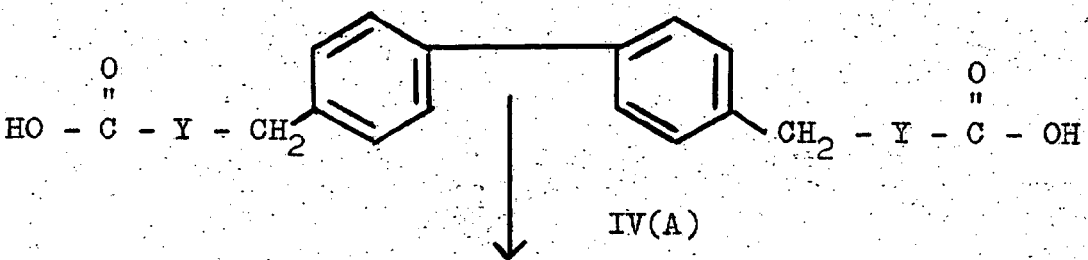
15



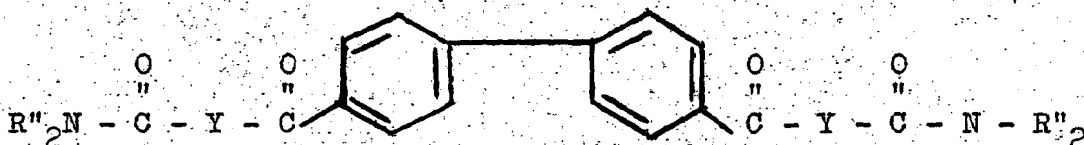
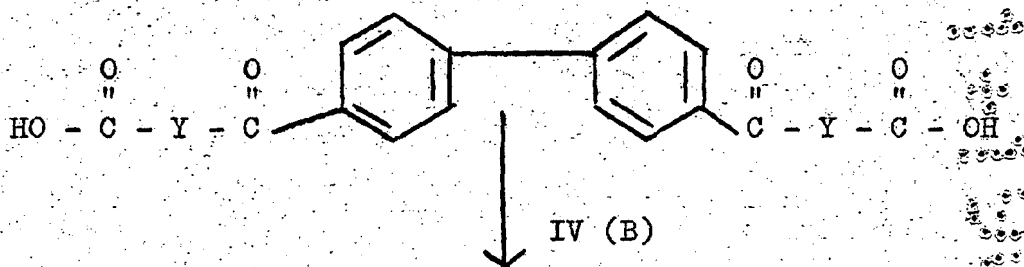
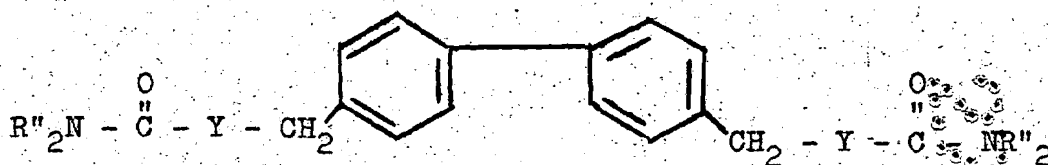
20



25

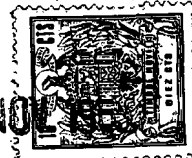


30



20 en las que Y es tal como se define anteriormente, R' es al
 cohilo inferior y R'' es H. o alcoholo inferior. Desde lue-
 go, se ha de sobreentender que los análogos de éter dife-
 nílico correspondientes, es decir en los que los anillos
 fenilo están conectados por medio de un átomo de oxígeno,
 serán sometidos a la misma serie de reacciones y, en efec-
 25 to, se preparan de la misma manera.

30 La operación de reacción I es un ejemplo de la
 bien conocida reacción de Friedel-Crafts que en esta rea-
 lización consiste en hacer reaccionar bifenilo o difenil
 éter con un semiester, semihaluro de ácido de un ácido di-
 básico en presencia de un catalizador ácido según Lewis



en un disolvente apropiado. Ejemplos característicos de catalizadores ácidos según Lewis son el cloruro de aluminio y el trifluoruro de boro. El disulfuro de carbono, el tetracloroetano simétrico, y el cloruro de metileno son disolventes inertes apropiados que se pueden utilizar para esta reacción. Desde luego, para preparar compuestos en los que Y y Z son diferentes, se llevan a cabo reacciones Friedel-Crfts sucesivas. Por ejemplo, el bifenilo puede ser hecho reaccionar primeramente con cloruro de metil succínico para producir un bifenilo 4-mono-sustituído y subsiguientemente con un semiester, semicloruro de ácido diferente, por ejemplo, cloruro de metil alfa-etilsuccínico para proporcionar el correspondiente bifenilo 4,4'-bis-sustituído. El tratamiento que corresponde a esta operación de reacción Friedel-Crafts consiste en hidrólisis, evaporación del disolvente y recristalización del producto sólido. Para los fines de recristalización, la acetona ha resultado ser un disolvente efectivo.

La operación de reacción II es una operación de hidrólisis básica directa que da como resultado la conversión del diester en el correspondiente diácido. Generalmente, una mezcla del diester y un ligero exceso de solución de NaOH 0,5 normal es calentada durante un período de 1/2-2 horas, es enfriada subsiguientemente, acidificada y extraída con éter. La capa orgánica separada es evaporada dejando un residuo de producto cristalino que puede ser recristalizado a partir de un disolvente apropiado, por ejemplo metoxietanol. La siguiente operación, es decir la operación de reacción III, es una operación de reducción, y más específicamente una reducción de Wolff -



Kishner, que convierte la función alfa-carbonilo, es decir las funciones carbonilo adyacentes a los anillos de benceno, en funciones metileno.

5 La modificación de Wolff-Kishner aquí utilizada trae consigo la descomposición bajo condiciones alcalinas del derivado de hidrazona obtenido por el tratamiento de compuestos proporcionados por la operación de reacción II, es decir los compuestos cetónicos, con hidrazina.

10 Ambos derivados ácidos, es decir los ácidos reducidos y los no reducidos precursores, pueden ser convertidos en sus carboxamidas, carboxamidas N-sustituídas, y carboxamidas N,N'-disustituídas correspondientes formando inicialmente el cloruro de ácido por tratamiento con cloruro de tionilo y haciendo reaccionar subsiguientemente el antedicho cloruro de ácido intermedio con amoníaco o una amina primaria o secundaria apropiada.

15 La siguiente serie de reacciones, las operaciones IV (A) y IV (B) consisten en tratar el diácido reducido o el ácido no reducido precursor, disueltos en un disolvente apropiado, por ejemplo éter, éter de petróleo, etc, con un exceso de cloruro de tionilo, y después de un período de reacción suficiente, separar el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso bajo presión reducida a bajas temperaturas. El cloruro de ácido resultante es disuelto inmediatamente en un disolvente seco de manera que la operación siguiente se puede efectuar de una forma continua. Una vez ha sido añadido el disolvente, por ejemplo benceno, puede ser añadido el reaccionante de amina. El término "reaccionante de amina" incluye amoníaco y aminas



primarias y secundarias. Además, se sobreentiende que si el "reaccionante de amina" es un gas, éste es hecho burbujear directamente dentro de la solución de cloruro de ácido hasta que se alcanza la saturación, mientras que un reaccionante de amina líquido puede ser pesado previamente y ser añadido subsiguientemente a la solución de cloruro de ácido. Después de la adición de dicho reaccionante de amina, la mezcla es dejada reposar durante aproximadamente 2 a 3 horas, es filtrada para separar las sales de amina, y el filtrado es evaporado casi hasta sequedad. La amida de ácido cristalina así obtenida es filtrada y seca para dejar un rendimiento sustancial de producto.

La operación de reacción V se refiere a la esterificación de los diácidos reducidos que son preparados por el método de la operación III. Estos ésteres se obtienen por cualquier medio posible de esterificación tal como por ejemplo, alcoholación con sulfato de alcoholo, haluros de alcoholo o diazometano, éste último específicamente para preparar ésteres metílicos.

Los productos de reacción obtenidos por las operaciones de reacción I, II y III, además de ser efectivos agentes antiviral como tales, sirven como útiles productos intermedios en la total secuencia de reacción. Por lo tanto, su utilidad se manifiesta de dos maneras distintas, es decir como productos útiles por sí mismos y como intermedios útiles para preparar otros compuestos útiles.

Además, el presente invento considera, en una de sus realizaciones, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los diácidos aquí descritos. Las bases que se utilizan para preparar las sales de bases



farmacéuticamente aceptables de los diácidos de este invento, son las que forman sales no tóxicas que contienen cationes farmacéuticamente aceptables tales como sales de adición de metal alcalino, de metal alcalinotérreo, de amonio o de amina soluble en agua tales como la alcohol inferior-amina y otras sales básicas con aminas orgánicas. Miembros preferidos de este grupo incluyen las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y etanolamina. La conversión en sales de adición de bases comprende tratar el diácido con una cantidad sustancialmente equivalente de una base elegida en una solución acuosa o en un disolvente orgánico apropiado tal como metanol o etanol.

Los compuestos de este invento han resultado ser compuestos antiviral efectivos. Más particularmente, han resultado poseer actividad sorprendente contra el virus de la influenza. Pueden ser administrados solos o preferiblemente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, pueden ser administrados oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón, leche/azúcar y diversos tipos de arcilla, o en cápsulas, solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes que comunican sabor o color. Los compuestos pueden ser administrados también en la forma de una pulverización directamente al conducto respiratorio superior. Sobre una base de peso del cuerpo, es apropiada una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg por kg y por día. El médico determinará la dosis que sea más apropiada para un paciente particular y ésta variará con la edad, el peso y la sensibilidad o respuesta del paciente particular. Las do-



sis anteriores son ejemplos del receptor promedio. Puede haber, desde luego, casos individuales en los que sean necesarios márgenes de dosis superiores o inferiores, y dichos casos caen dentro del alcance de este invento.

5 Los siguientes ejemplos se proporcionan a título ilustrativo y no deberán ser interpretados como limitadores del invento, del cual son posibles muchas variaciones sin salirse del espíritu o alcance del mismo.

10 Ejemplo I: 4,4'-bis(3-carbometoxipropionil)bifenilo.

Cloruro de aluminio anhidro pulverizado (88,0 g; 0,66 M) es suspendido en disulfuro de carbono (200 ml), y se añade cloruro de metil succinilo (45,1 g; 0,3 M) lentamente en la suspensión agitada durante un período de 20 minutos. La mezcla resultante es agitada durante 30 minutos adicionales después de lo cual se añade, mientras se agita, una solución de bifenilo (15,5 g; 0,1 M) en disulfuro de carbono (80 ml). La velocidad de adición es adecuada para mantener un suave reflujo. Después de la adición de la solución de bifenilo, la mezcla siguiente es calentada suavemente hasta que desaparece el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Entonces el disulfuro de carbono es separado por destilación, y se añade hielo con precaución al residuo. Se añade entonces ácido clorhídrico concentrado (20 ml), y el disulfuro de carbono residual es separado por destilación con vapor de agua. El sólido presente en el líquido ácido residual es separado por filtración y es recristalizado a partir de acetona. El producto es obtenido en forma de hojitas incoloras. P. de F. 136,5-137°C.

15
20
25
30

318385

27

**Análisis:**Calculado para $C_{22}H_{22}O_6$: % C, 69,10; % H, 5,76

Encontrado: % C, 68,78; % H, 5,53

Ejemplo II: 4,4'-bis(4-carboetoxibutiril)bifenilo.

5

Se prepara el producto anterior utilizando el procedimiento reseñado en el Ejemplo I utilizando una cantidad estequiométricamente equivalente de cloruro de etil glutarilo en lugar del cloruro de metil succinilo, con resultados comparables. El producto formó placas incoloras, P. de F. 104-105°C.

10

Análisis:Calculado para $C_{26}H_{30}O_6$: % C, 71,21; % H, 6,9

Encontrado: % C, 71,04; % H 6,87

15

Ejemplo III: 4,4'-bis(4-carboetoxibutiril)difenil éter.

Se prepara el producto anterior utilizando el procedimiento reseñado en el Ejemplo I, utilizando una cantidad estequiométricamente equivalente de éter difenilico y de cloruro de etil glutarilo en lugar de bifenilo y de cloruro de metil succinilo, respectivamente, y se obtienen resultados comparables. El producto formó placas incoloras, P. de F. 76-77°C.

20

Análisis:Calculado para $C_{26}H_{30}O_7$: % C, 68,70; % H, 6,65

Encontrado: % C, 68,69; % H, 6,65

25

Ejemplo IV:

Se repite el procedimiento del Ejemplo I para la preparación de 4,4'-bis(3-carbobutoxiopropionil)bifeni-

30



10, 4,4'-bis(3-carbopropoxipropionil) bifenilo, 4,4'-bis
(3-carbopentoxipropionil)bifenilo y 4,4'-bis(3-carboetoxi
propionil) bifenilo utilizándose cloruro de butil-, pro-
pil-, pentil- y etil- succinilo, respectivamente, en lu-
5 gar del cloruro de metil succinilo, con resultados compa-
rables.

Ejemplo V:

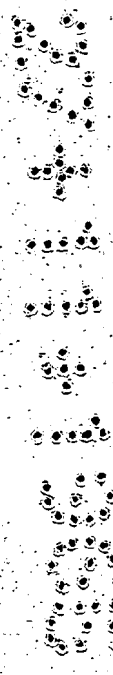
10 Se repite el procedimiento del Ejemplo III para
la preparación de los correspondientes derivados 4-carbo-
metoxi-, carbopropoxi-, carbobutoxi- y carbopentoxi- dife-
nil éter, utilizándose cloruro de metil-, propil-, butil-
y pentil-glutarilo en lugar de cloruro de etil-glutarilo,
con resultados comparables.

15 Ejemplo VI:

20 La preparación de los siguientes compuestos se
logra por medio del procedimiento descrito en el Ejemplo
I, haciéndose reaccionar cantidades estequiométricamente
equivalentes de los reaccionantes abajo citados en lugar
de cloruro de metilsuccinilo, con bifenilo, y se obtienen
rendimientos sustanciales de los productos:



Reaccionante	Producto
Cloruro de metil alfa-metilmalonilo	4,4'-bis(2-metil, 2-carbometoxiacetil)bifenilo
Cloruro de metil alfa-etilmalonilo	4,4'-bis(2-etil, 2-carbometoxiacetil)bifenilo
Cloruro de metil alfa-propilmalonilo	4,4'-bis(2-propil, 2-carbometoxiacetil)bifenilo
Cloruro de metil alfa-isopropilmalonilo	4,4'-bis(2-isopropil, 2-carbometoxiacetil)bifenilo.
Cloruro de metil alfa-metilsuccinilo	4,4'-bis(2-metil, 3-carbometoxipropionil)bifenilo.
Cloruro de metil alfa-etilsuccinilo	4,4'-bis(2-etil, 3-carbometoxipropionil)bifenilo
Cloruro de metil alfa, beta-dimetilsuc cinilo	4,4'-bis(2,3-dimetil, 3-carbometoxipropionil)bifenilo
Cloruro de metil beta-metilglutarilo	4,4'-bis(3-metil-4-carbometoxibutiril)bifenilo
Cloruro de metil 5-metiladipilo	4,4'-bis(5-metil-5-carbometoxivaleroil)bifenilo
Cloruro de metil pimelilo	4,4'-bis(6-carbometoxicaproil)bifenilo
Cloruro de metil 6-metil-pimelilo	4,4'-bis(6-metil-6-carbometoxicaproil)bifenilo
Cloruro de metil azelilo	4,4'-bis(8-carbometoxicapriloil)bifenilo.
Cloruro de metil sebacilo	4,4'-bis(9-carbometoxipelargonoil)bifenilo





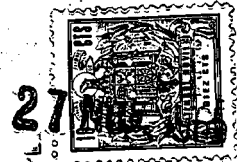
De una manera similar, se sustituye el bifenilo por el difenil éter y se hace reaccionar este último con los reaccionantes antes citados para dar los correspondientes derivados de difenil éter en cantidades sustanciales.

Ejemplo VII: 4,4'-bis(3-carboxipropionil)bifenilo.

El dimetil éster de 4,4'-bis(3-carbometoxipropionil)bifenilo, preparado por el procedimiento del Ejemplo I, es convertido en el diácido correspondiente por medio de una hidrólisis alcalina. Dicha hidrólisis alcalina comprende calentar una mezcla del dimetil éster y un ligero exceso de una solución de NaOH 0,5 normal durante un período de 2 horas. La mezcla resultante es enfriada, acidificada con solución de HCl diluida y es extraída con éter. La capa orgánica es separada, secada y destilada bajo un vacío parcial para separar el disolvente dejando un residuo de producto cristalino. La recristalización a partir de metoxietanol produce agujas de color crema, P. de F. 303°C.

Ejemplo VIII: 4,4'-bis(4-carbobutiril)bifenilo.

El dietilester de 4,4'-bis(4-carboetoxibutiril)bifenilo preparado por el procedimiento del Ejemplo II es convertido en el diácido correspondiente por el método del procedimiento de hidrólisis alcalina descrito en el Ejemplo VII. El producto es recristalizado a partir de dioxano para dar hojitas incoloras, P. de F. 250-255°C.



Análisis:

Calculado para $C_{22}H_{22}O_6$: % C, 69,10; % H, 5,80

Encontrado: % C, 69,04; % H, 5,62

5 Ejemplo IX: 4,4'-bis(4-carboxibutiril)difenil éter.

10 El dietilester de 4,4'-bis(4-carboetoxibutiril) difenil éter, preparado por el procedimiento del Ejemplo III, es convertido en el diácido correspondiente por el método del procedimiento de hidrólisis alcalina descrito en el Ejemplo VII. El producto es recristalizado a partir de una mezcla de acetona y ácido acético al 10% para dar hojitas incoloras, P. de F. 168-170°C.

Análisis:

15 Calculado para $C_{22}H_{22}O_7$: % C, 66,32; % H, 5,57

Encontrado: % C, 66,16; % H, 5,49

Ejemplo X:

20 Los diésteres enumerados en los Ejemplos IV, V y VI son convertidos en sus diácidos correspondientes de acuerdo con el método reseñado en el Ejemplo VII, con resultados comparables.

Ejemplo XI: 4,4'-bis(3-carboxipropil)bifenilo.

25 A una solución preparada haciendo reaccionar sodio (2,3 g) con etilenglicol (70 ml) se añade 4,4'-bis(3-carboxipropionil)bifenilo (5,5 g; 0,016 M). Se añade entonces hidrato de hidrazina (90%; 5 ml) y la mezcla es calentada bajo reflujo durante una hora. Después de este período de tiempo, la mezcla resultante es calentada para separar por destilación el agua y algo de etilenglicol has-

30



ta que la temperatura interior llega a 200°C. Entonces el residuo es calentado bajo reflujo durante 3 horas, después de lo cual la mezcla es enfriada y acidificada con ácido clorhídrico. El sólido que se forma es recristalizado a partir de ácido acético acuoso para dar 4 g de 4,4'-bis(3-carboxipropil)bifenilo (80%), P. de F. 185°C.

Ejemplo XII: 4,4'-bis(4-carboxibutil)bifenilo.

Se prepara el anterior producto según el método del Ejemplo XI utilizándose una cantidad estequiométrica-mente equivalente de 4,4'-bis(4-carboxibutiril)bifenilo en lugar de 4,4'-bis(3-carboxipropionil)bifenilo con resultados comparables. El producto resultante es recristalizado a partir de ácido acético acuoso para dar cristales incoloros, P. de F. 247-250°C.

Análisis:

Calculado para $C_{22}H_{26}O_4$: % C, 75,20; % H, 7,34

Encontrado: % C, 75,23; % H, 7,34

Ejemplo XIII: 4,4'-bis(4-carboxibutil) difenil éter.

Se prepara el anterior producto según el procedimiento del Ejemplo XI utilizándose una cantidad estequiométrica-mente equivalente de 4,4'-bis(4-carboxibutiril) difenil éter en lugar del 4,4'-bis(3-carboxipropionil)bifenilo, con resultados comparables.

Ejemplo XIV:

Los diácidos citados en el Ejemplo X son sometidos a una reducción de Wolff-Kishner tal como se reseña en el Ejemplo XI para dar los correspondientes ácidos redu

318385

27



cidos en cantidades sustanciales.

Ejemplo XV:

5 La conversión de 4,4'-bis(3-carboxipropionil) bifenilo, 4,4'-bis(4-carboxibutiril)bifenilo, 4,4'-bis(4-carboxibutiril)difenil éter, los diácidos citados en el Ejemplo X y los derivados de diácido reducido de éstos, en carboxamidas, carboxamidas N-sustituídas, y en carboxamidas N,N-disustituídas, se lleva a cabo, de la siguiente manera.

10 Al diácido disuelto en un disolvente apropiado, éter por ejemplo, se añade un exceso de cloruro de tionilo. La mezcla resultante es dejada reposar durante 3 a 4 horas, después de lo cual el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo son separados bajo presión reducida.

15 El derivado de cloruro de ácido bruto secado es disuelto entonces en un disolvente apropiado, benceno por ejemplo, y se añade un exceso de un reaccionante de amina. El término "reaccionante de amina" incluye amoníaco y aminas primarias y secundarias. Se sobreentiende que si el "reaccionante de amina" es un gas, éste es hecho burbujear dentro de la solución de cloruro de ácido hasta que se alcanza la saturación, mientras que un reaccionante de amina líquido puede ser pesado previamente y ser añadido subsiguientemente a la solución de cloruro de ácido. Después

20 de añadir dicho reaccionante de amina, la mezcla es dejada reposar durante 2 a 3 horas, es filtrada para separar las sales de amina, y el filtrado es evaporado casi hasta sequedad. La amina ácida cristalina es filtrada y secada

25 para dar un rendimiento sustancial de producto.



Utilizando el procedimiento antes descrito, los diácidos antes mencionados son convertidos en sus correspondientes cloruros de ácido y son hechos reaccionar entonces con los siguientes reaccionantes de amina:

5 amoníaco; dimetilamina; metilamina; dietilamina; etilamina; dipropilamina; propilamina; dibutilamina y butilamina.

En cada caso se obtienen cantidades sustanciales de producto.

10 Ejemplo XVI:

Los derivados de diácido aquí descritos que incluyen los derivados reducidos pueden ser convertidos en sus sales de adición de bases por el siguiente procedimiento general: A una solución en agua que contiene el

15 compuesto diácido (1M) se añade una cantidad estequiométricamente equivalente de una base apropiada. La solución resultante es subsiguientemente extraída dejándola exenta de disolvente y el precipitado, la sal de adición de base, es filtrado y secado. Se pueden utilizar otros disolventes apropiados, por ejemplo metanol, etanol o mezclas

20 acuosas de éstos. Utilizando el procedimiento antes mencionado, los diácidos enumerados en los Ejemplos VII, VIII, IX y X y los derivados de diácido reducido de éstos, son hechos reaccionar con las siguientes bases, y

25 la conversión en la correspondiente sal de adición básica se efectúa con rendimientos sustanciales:

hidróxido de sodio; hidróxido de potasio; hidróxido de calcio; hidróxido de magnesio; hidroxido de amonio y trietanolamina.

30 La presente solicitud que corresponde a la pre-



sentada en la Gran Bretaña, el 13 de Octubre de 1.964, bajo el número 41676/64 y 11 de Enero de 1.965, número 01128/65 prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

10

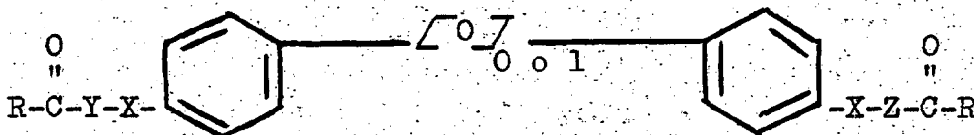
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Un procedimiento para preparar derivados difenílicos disustituídos en posiciones 4 y 4' de fórmula

.....I

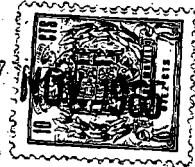
20



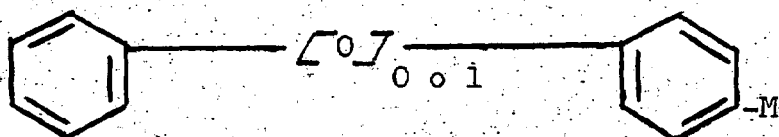
25

en la que cada X es igual o diferente y es carbonilo o metileno; Y y Z son iguales o diferentes y son, cada uno, grupos alcohileno, que contienen de 1 a 8 átomos de carbono y cuando está presente el enlace del oxígeno, Y y Z contienen, cada uno, al menos 2 átomos de carbono y su suma es al menos 5 átomos de carbono; y R es un grupo hidroxilo, amino, N-alcohilo inferior-amino, N,N-dialcohilo inferior-amino o alcoxi inferior y, cuando R es hidroxilo,

30



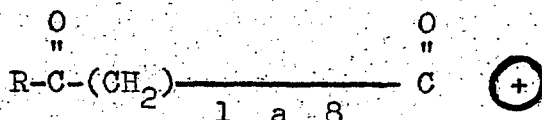
las sales de bases farmacéuticamente aceptables de los anteriores, caracterizado por (a) condensar, bajo condiciones de Friedel-Crafts, un mol de un compuesto de fórmula



10 en la que M es un átomo de hidrógeno o el grupo

$$\text{X}-(\text{CH}_2)_{\substack{1 \\ \text{a} \\ 8}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}, \text{ y R es como se define anteriormente,}$$
 con un ácido dibásico o su derivado capaz de proporcionar el radical

15



20 y utilizando al menos dos moles de ácido dibásico o de su derivado cuando M es un átomo de hidrógeno, para formar un producto de la fórmula I indicada anteriormente, en la que al menos un X es carbonilo, y (b), cuando X en el producto de la operación (a) ha de ser convertido en

25 un grupo metileno, hacer reaccionar dicho producto bajo condiciones de Wolff-Kishner, (c) y, si se desea, convertirlo en los productos de las operaciones (a) o (b) en otro grupo R como se define, y (d), si se desea, cuando R es hidroxilo, formar las sales de bases.

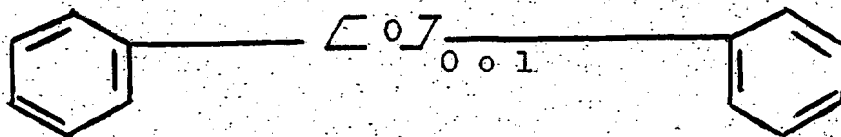
30

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,



caracterizado por el hecho de que se condensa un mol de un compuesto de fórmula

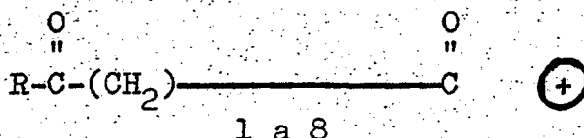
5



10

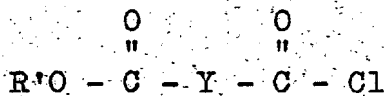
bajo condiciones de Friedel-Crafts con dos moles de un derivado de ácido dibásico capaz de proporcionar el radical

15



20

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que dicho derivado de ácido dibásico tiene la fórmula



25

en la que R' es alcoholo inferior.

30

4.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que dicha reducción de Wolff-Kishner es la descomposición bajo condiciones alcalinas del derivado de hidrazona.

318385

27



5.- Un procedimiento para preparar derivados difenilicos disustituídos en posiciones 4 y 4'.

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

5

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 NOV. 1965

P. A.

Alberto de Ezaburu
por