

400791

19 SET



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
CLASE _____

P.- 50.312
Case 5/497

MEMORIA DESCRIPTIVA

C07C

A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

Int. Cl. ² : C07C/A61K

con domicilio en Biberach an der Riss, República
Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACI-
DOS 4-(4-BIFENILIL)-4-OXOBUTIRICOS Y SUS ESTERES"

(Clase Internacional C07c)

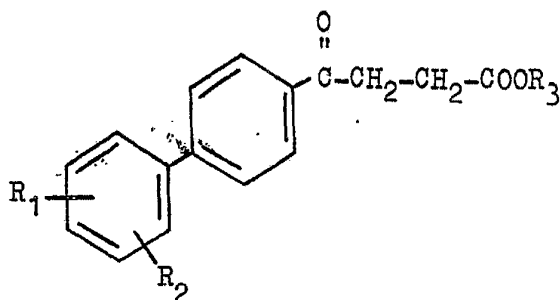
2-9-72

400791

19 SET



El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-
-bifenilil)-4-oxobutíricos de la fórmula general I



10 a sus sales con bases orgánicas o inorgánicas y a sus
ésteres con alcoholes alifáticos inferiores así como a
procedimientos para su preparación. Los nuevos compues
15 tos de la fórmula general I anterior poseen valiosas
propiedades farmacológicas, especialmente un efecto
antiflogístico e inhibidor de la proliferación.

En la fórmula general I anterior
el radical R_1 significa un átomo de halógeno, el grupo
ciano, nitro o un grupo amino sustituido por un radi-
20 cal acilo con 1 a 4 átomos de carbono;
el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno, de haló-
geno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y
el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o un gru-
po alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono.

25 Los nuevos compuestos se pueden preparar

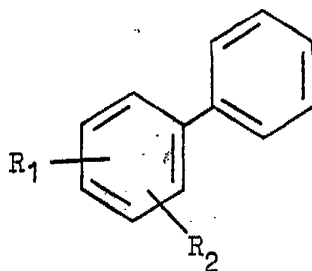
2-9-72



de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Acilación de un bifenilo sustituido de la fórmula general II

5

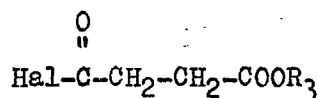


(II)

10

en la que R_1 y R_2 son como se han definido arriba, con anhídrido de ácido succínico o un halogenuro de éster de ácido succínico de la fórmula general III,

15



(III)

20

en la que R_3 representa un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, en presencia de ácidos de Lewis.

25

La reacción se efectúa en general a temperaturas entre 0 y 80°C; en calidad de disolvente pueden utilizarse los disolventes usuales para tales reacciones, por ejemplo nitrobenzeno, sulfuro de carbono o hidrocarburos clorados tales como cloruro de metileno,

400791

1951



cloruro de etileno o tricloroetileno o mezclas de los
mismos. En calidad de ácidos de Lewis entran en consi-
deración por ejemplo cloruro de aluminio anhidro, tri-
fluoruro de boro, cloruro de hierro trivalente anhidro,
5 tetracloruro de estaño o cloruro de zinc anhidro. El
tratamiento de la mezcla de reacción se efectúa de
acuerdo con los métodos usuales para reacciones según
Friedel-Crafts, por ejemplo mediante introducción con
agitación de la mezcla en hielo/ácido clorhídrico. Si
10 en este caso se obtiene un compuesto de la fórmula ge-
neral I, en la que R_3 representa un grupo alcoholo,
éste se puede saponificar en caso deseado a continua-
ción mediante un ácido o una base para formar el co-
rrespondiente ácido butírico de la fórmula general I.

15 En este caso se obtienen compuestos de
la fórmula general I, en la que R_3 significa un grupo
alcoholo; este grupo alcoholo puede ser separado por
saponificación con ácidos o bases.

20 Los compuestos obtenidos de la fórmula
general I en la que R_3 representa un átomo de hidró-
geno, pueden ser transformados en caso deseado, de
acuerdo con métodos de por sí conocidos, en sus sa-
les fisiológicamente compatibles, por ejemplo en las
sales de metal alcalino o alcalino-térreo o en sales
25 con bases orgánicas. En calidad de bases orgánicas

400791



se pueden utilizar por ejemplo:

Ciclohexilamina, isobutilamina, morfolina, etanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol.

5 Tal como ya se ha indicado inicialmente, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen un efecto antiflogístico especialmente bueno.

10 El ensayo en cuanto al efecto antiflogístico se efectuó de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, 607-614 (1954)) y por Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 -547 (1962)); efectuándose la medición de acuerdo con el método indicado por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, 89-97 (1958)).

15 Las sustancias de partida de la fórmula general II son conocidas en la bibliografía o pueden ser preparadas de modo análogo a procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo de acuerdo con el método de Gomberg y Bachmann (véase el resumen de recopilación de W. Bachmann y R. Hoffmann, Organic Reactions II, página 224 (1944)) a partir de sales de fenildiazonio adecuadamente sustituidas y benceno en presencia de lejías alcalinas, hidróxido de calcio o acetatos de metal alcalino (véase también J. Elks,

400791



J.W. Haworth y D. H. Hey, J. Chem. Soc. (Londres) 1940, 1284) o de acuerdo con la variante indicada por J. Cadogan (J. Chem. Soc. (Londres), 1962, página 4257) a partir de anilinas adecuadamente sustituidas y benceno en presencia de ésteres de ácido nitroso de alcoholes alifáticos.

De acuerdo con el primer método se prepararon los siguientes compuestos:

- 2-cloro-bifenilo, p. de eb. 11 mm Hg 136 - 138°C;
- 10 4-cloro-bifenilo, p. de eb. 12 mm de Hg 157-162°C; p. de f. = 71-72°C;
- 4-bromo-bifenilo, p. de f. 90°C;
- 2,4-difluor-bifenilo, p. de f. 58-60°C;
- 3,4-dicloro-bifenilo, p. de eb. 0,4 mm de Hg 122 - 124°C
15 (véase también G. H. Beaven y otros, J. Chem. Soc. [Londres] 1961, 2749);
- 2,5-dicloro-bifenilo, p. de eb. 0,07mm de Hg 93 - 96°C,
(véase también H. Weingarten, J. Org. Chem. 27, 2024. [1962]);
- 20 2,4-dicloro-bifenilo, p. de eb. 0,06 mm de Hg 97 - 98°C
(véase también G. H. Beaven y otros., J. Chem. Soc. [Londres] 1.961, 2749);
- 2-nitro-bifenilo, p. de f. 37°C;
- 3-nitro-bifenilo, p. de f. 61°C;
- 25 2-nitro-4-cloro-bifenilo, p. de eb. 0,5 mm de Hg 140-141°C,

400791



p. de f. 54 - 56°C;

2-metil-4-cloro-bifenilo, p. de eb. 0,3 mm de Hg 92°C
(Véase también E. H. Huntress y M. K. Seikel, J. Amer.
Chem. Soc. 61, 820 [1939]);

5 2-metil-5-cloro-bifenilo, p. de eb. 0,4 mm de Hg 82-84°C.

De acuerdo con el segundo método se prepararon los siguientes compuestos:

2-nitro-4-metilbifenilo, p. de eb. 0,2 mm de Hg 114-117°C;
2,4-difluor-bifenilo, p. de f. 58-60°C.

10 Bifenilos sustituidos por halógeno se pueden preparar sin embargo, también de acuerdo con el método de T. Sandmeyer a partir de aminobifenilos por diazotación e intercambio de los grupos diazonio por átomos de halógeno (véase también C. S. Marvel y S.M. Mc. Elvain, Org. Synth. 3, 33 [1923]). De este modo se prepararon por ejemplo los siguientes compuestos:

2-cloro-bifenilo a partir de 2-amino-bifenilo; p. de eb. 10 mm de Hg 150-155°C;
2-bromo-bifenilo a partir de 2-amino-bifenilo, p. de eb. 0,35 mm de Hg 100-102°C.

20 Bifenilos sustituidos por flúor se preparan ventajosamente a partir de amino-bifenilos por descomposición térmica de los tetrafluoroboratos de diazonio formados como intermedio, véase también G. Schieman y W. Roselius, Ber, dtsh. Chem. Ges. 62, 1805 [1929] o

2-9-72

400791



el resumen de recopilación de A. Roe, Org. Reactions
V; 193-228, J. Wiley and Sons, Nueva York, [1949]. De
este modo se prepararon por ejemplo: 2-flúor-bifenilo,
p. de f. 73°C;

- 5 4-flúor-bifenilo, p. de f. 75-76°C;
2-flúor-4-cloro-bifenilo, p. de f. 40-41°C;
2-cloro-4-flúor-bifenilo, p. de eb. 0,1 mm de Hg 68-
-72°C.

10 Los siguientes ejemplos describen la pre-
paración de los productos finales.

Ejemplo 1

Acido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

15 A una solución de 123,2 g (0,716 moles)
de 2-flúor-bifenilo (punto de fusión 72°C) y 71,6 g
(0,716 moles) de anhídrido de ácido succínico en 1200
cm³ de cloruro de metileno, que había sido enfriado a
0°C, se añaden bajo agitación, en porciones, 286 g
20 (2,14 moles) de cloruro de aluminio, no debiendo sobre-
pasar de 45°C la temperatura.

Después de terminada la adición se pro-
sigue la agitación durante 5 horas más a la temperatu-
ra ambiente, se incorpora luego la carga de reacción
25 en 5 litros de agua helada y 500 cm³ de ácido clorhí-
drico concentrado, se filtra con succión el precipi-

2-9-72

400791



tado formado y se lava posteriormente con agua y a continuación con 500 cm³ de éter. El residuo del filtro con succión es disuelto en 2,5 litros de acetato de etilo, es filtrado sobre carbón y es concentrado a un volumen de 800 cm³, separándose el ácido por cristalización.

Después del enfriamiento, se filtran con succión los cristales separados (94 g) de punto de fusión 161-162°C y se concentran las aguas madres hasta 1/3 de su volumen. Se obtiene una cantidad adicional (37 g) de ácido de punto de fusión 160-161°C. El rendimiento total de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico es de 131 g (67,3% de la teoría).

La sal de isobutilamina del ácido precipitada en acetato de etilo y recristalizada en acetato de etilo/etanol absoluto funde a 130°C.

Para la precipitación de la sal de dietanolamina se disuelve el ácido en acetona, se agrega la cantidad calculada de dietanolamina y se añade luego acetato de etilo hasta que se forma un enturbiamiento. Después de algún reposo se separa por cristalización la sal, que después de la recristalización en acetona funde a 93-94°C. La sal de ciclohexilamina funde a 147-149°C, y la sal de morfolina funde a 126-127°C.

400791

[9 SE



Ejemplo 2

Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Se suspenden 53,3 g (0,4 moles) de cloruro de aluminio anhidro en 75 cm³ de cloruro de etileno y se incorporan bajo agitación 20,0 g (0,2 moles) de anhídrido de ácido succínico, subiendo la temperatura a 25-30°C. Luego se enfría la carga con agua helada y se añaden 37,7 g (0,2 moles) de 2-cloro-bifenilo (p. de eb. 11 mm de Hg 136-138°C) en 25 cm³ de cloruro de etileno y se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente. Después de reposar durante la noche se descompone con hielo y 60 cm³ de ácido clorhídrico concentrado, se expulsa el cloruro de etileno con vapor de agua, se recoge el producto de reacción sobre un filtro de succión, se lava a neutralidad con agua y se seca.

Rendimiento: 57,3 g (99% de la teoría).
de punto de fusión 165-170°C.

Para la purificación, el ácido bruto es recristalizado en 150 cm³ de ácido acético glacial.

Rendimiento: 48,7 g (84,3% de la teoría).
Punto de fusión 174-175°C.

Ejemplo 3

25 Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

400791

9 SE



A una suspensión agitada de 133,4 g (1 mol) de cloruro de aluminio anhidro en 210 cm³ de tricloroetileno y 40 cm³ de nitrobenzeno se añaden 50,0 g (0,5 moles) de anhídrido de ácido succínico y luego, a 20°C, 94,4 g (0,5 moles) de 2-cloro-bifenilo, disueltos en 30 cm³ de tricloroetileno. Se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente, se deja reposar durante 5 días, se descompone a continuación con hielo y ácido clorhídrico y se expulsa el disolvente orgánico con vapor de agua.

El residuo cristalino se purifica por recristalización en 200 cm³ de ácido acético glacial. Rendimiento: 76,5 g (53% de la teoría). Punto de fusión: 172-174°C.

15

Ejemplo 4

Acido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 2-bromo-bifenilo. Punto de fusión: 168-170°C; Rendimiento: 49% de la teoría.

20

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 131-132°C.

Ejemplo 5

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

25

2-9-72

400791



Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-fluor-bifenilo en un rendimiento de 88,3%.
Punto de fusión: 177-178°C.

5 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 172-173°C.

Ejemplo 6

Acido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

10 Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-cloro-bifenilo con un rendimiento de 87%.
Punto de fusión: 188°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 188-190°C.

15 Ejemplo 7

Acido 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-bromo-bifenilo con un rendimiento de 35%.
Punto de fusión: 205-206°C.

20 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 187°C.

Ejemplo 8

Acido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

25 Preparado análogamente al Ejemplo 2 a

2-9-72



partir de 2,4-difluor-bifenilo con un rendimiento de 97%. Punto de fusión: 136-137°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 140-142°C (en acetato de etilometanol 1:1).

5

Ejemplo 9

Acido 4-(2'-cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 2-cloro-4-fluor-bifenilo en un rendimiento de 82%. Punto de fusión: 161-162°C (en benceno-acetona 9:1). Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 131-132°C (en acetona).

10

Ejemplo 10

Acido 4-(2'-fluor-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 2-fluor-4-clorobifenilo con un rendimiento de 54%. Punto de fusión: 153-155°C (en ácido acético glacial).

20

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 152-154°C (en isopropanol).

Ejemplo 11

Acido 4-(3',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

25

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a

2-9-72

400791

[9]



partir de 3,4-dicloro-bifenilo con un rendimiento de 74%. Punto de fusión: 161-162°C. (en cloruro de etileno).

5 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 165-166°C (en isopropanol).

Ejemplo 12

Acido 4-(2',5'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butirico

10 Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 2,5-dicloro-bifenilo con un rendimiento de 70%. Punto de fusión: 186°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 138-139°C.

15

Ejemplo 13

Acido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butirico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 2,4-dicloro-bifenilo con un rendimiento de 74%. Punto de fusión 152-153°C.

20

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 158-159°C.

Ejemplo 14

Acido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butirico

25

En una solución de 79,6 g (0,4 moles) de

400791



2-nitrobifenilo y 40,0 g (0,4 moles) de anhídrido de ácido succínico en 400 ml de cloruro de etileno se incorporan en porciones bajo agitación a 0 hasta + 5°C 160 g (1,2 moles) de cloruro de aluminio. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 4 horas más a la temperatura ambiente, luego se vierte la carga de reacción en agua helada, que había sido mezclada con ácido clorhídrico, se separa la fase orgánica, se diluye ésta con éter y se la extrae tres veces cada vez con 100 ml de solución al 5% de carbonato de sodio.

La solución alcalina acuosa es acidificada luego con ácido clorhídrico diluido, separándose el ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, que es filtrado con succión. Este, después de la recristalización en isopropanol, funde a 154-156°C. El rendimiento es de 22,5 g (19% de la teoría).

La sal de ciclohexilamina precipitada con acetato de etilo funde, después de recristalización en acetona, a 124-125°C.

Ejemplo 15

Acido 4-(3'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

A una suspensión de 235 g (1,76 moles) de cloruro de aluminio anhidro en 800 ml de cloruro de etil

400791



leno se añade gota a gota bajo agitación a 10-15°C una
solución de 87,5 g (0,44 moles) de 3-nitro-bifenilo y
de 48,5 g (0,48 moles) de anhídrido de ácido succínico
en 1000 ml de cloruro de etileno. La mezcla de reac-
5 ción es agitada a continuación durante 16 horas a la
temperatura ambiente, luego durante 30 minutos a 40°C
y finalmente durante 30 minutos a 65°C.

Después de enfriamiento, se descomponen
con hielo y ácido clorhídrico concentrado, se separa
10 la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con cloru-
ro de metileno.

Las fases orgánicas reunidas son extraí-
das por agitación con solución concentrada de carbona-
to de sodio; los extractos en carbonato de sodio se
15 acidifican y se separa por filtración el producto de
reacción precipitado, el cual, recristalizado en ace-
tonitrilo, funde a 149-150°C; Rendimiento: 31% de la
teoría.

La sal de ciclohexilamina es precipitada
20 en acetona y recristalizada en isopropanol. Punto de
fusión 172-174°C.

Ejemplo 16

Acido 4-(4'-cloro-2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

25 Preparado análogamente al Ejemplo 15 a



partir de 2-nitro-4-cloro-bifenilo. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 147-148°C (en isopropanol). Rendimiento: 28% de la teoría.

5

Ejemplo 17

Acido 4-(2'-nitro-4'-metil-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 15 a partir de 2-nitro-4-metil-bifenilo. Rendimiento: 16% de la teoría.

10

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 143-144°C (en isopropanol).

Ejemplo 18

Acido 4-(2'-metil-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

15

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 2-metil-4-cloro-bifenilo. Rendimiento 78% de la teoría.

Punto de fusión: 154°C (en acetato de etilo).

20

Ejemplo 19

Acido 4-(2'-metil-5'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

25

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 2-metil-5-cloro-bifenilo. Rendimiento: 70% de la teoría. Punto de fusión: 151-152°C. Punto de

400791

9 SET 1972



fusión de la sal de ciclohexilamina: 124-125°C (disuelto y precipitado de nuevo en acetato de etilo).

Ejemplo 20

5 Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Se incorporan bajo agitación en el espacio de 15 minutos a 10°C 26,6 g (0,2 moles) de cloruro de aluminio en forma de polvo en una mezcla de 17,2 g (0,1 moles) de 2-fluor-bifenilo y 16,4 g (0,1 moles) de cloruro de beta-carboetoxipropionilo (cloruro de éster etílico de ácido succínico) en 200 ml de cloruro de etileno y se calienta luego durante 3 horas más a 60°C. Después de reposar durante varias horas se vierte la carga de reacción sobre hielo/ácido clorhídrico, se añaden 200 ml de éter, se separa la capa orgánica y se lava ésta con agua, con solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se separa por destilación el disolvente. El residuo oleoso remanente es destilado en vacío. Se obtienen 23,1 g (77% de la teoría) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de p. de eb. 0,4 190-192°C, que solidifica en forma cristalina después de algún tiempo, y después de la recristalización en éter de petróleo funde a 56-58°C.

25 Del mismo modo, en el caso de utilización

400791



de cloruro de éster propílico de ácido succínico, se obtiene el éster propílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 53-54°C (en éter de petróleo).

5 La saponificación del éster con lejía de potasa alcohólica al 20% de manera usual proporciona ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 160-161°C.

10 Con cloruro de éster metílico de ácido succínico se obtiene éster metílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 78-79°C (en metanol).

Ejemplo 21

15 Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

20 Análogamente al Ejemplo 20, a partir de 2-clorobifenilo y cloruro de éster metílico de ácido succínico se prepara el éster metílico de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 77-79°C. Por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 20 se obtiene el ácido citado en el título, de punto de fusión 174-175°C (en cloruro de etileno). Rendimiento: 82% de la teoría.

25

2-9-72

400791

19 SE



Ejemplo 22

Acido 4-(4'-cloro-2'-ciano-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

5 Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-cloro-2-ciano-bifenilo con un rendimiento de 34%. Punto de fusión: 208-209°C (en acetato de etilo/acetona 1:1). Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 155-156°C (en acetona).

Ejemplo 23

10 Acido 4-(4'-acetamido-3'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

16 Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de anhídrido de ácido succínico y 4-acetilamino-3-bromobifenilo (punto de fusión: 157-159°C, preparado a partir de 4-amino-3-bromobifenilo de punto de fusión 62-65°C y anhídrido de ácido acético) con un rendimiento de 86%.

Punto de fusión: 213-214°C.

20 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 155-156°C (en acetona).

Ejemplo 24

Ester metílico de ácido 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

25

Preparado análogamente al Ejemplo 20 a



partir de 4-fluorobifenilo y cloruro de beta-carboeto-
xipropionilo con un rendimiento de 76%. Punto de fusión:
106-108°C (en ciclohexano).

5

Ejemplo 25Acido 4-(2'-ciano-4-bifenilil)-4-oxo-butirico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a
partir de 2-ciano-bifenilo (punto de fusión 38-40°C).
Punto de fusión: 183-185°C (en acetato de etilo). Ren-
dimiento: 32% de la teoría.

10

Punto de fusión de la sal de ciclohexila-
mina: 139-140°C (en acetato de etilo/metanol 19:1 con
utilización de carbón activo):

15

Ejemplo 26Acido 4-(3'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butirico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a
partir de 3-flúor-bifenilo (p. de eb. 0,05 mm 71-74°C).
Punto de fusión: 149-151°C.

20

Rendimiento: 24% de la teoría.

Punto de fusión de la sal de ciclohexila-
mina: 147-149°C (en acetato de etilo con adición de me-
tanol).

25

400791

[9]



Ejemplo 27

Acido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de 3-cloro-bifenilo (p. de sb. 0,7 mm 115-117°C).
5 Punto de fusión: 146-147°C (en etanol). Rendimiento: 55% de la teoría.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 156-157°C (en acetato de etilo con adición de metanol).

10

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden incorporar para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 hasta 400 mg, preferiblemente de 80 hasta 300 mg, y la dosis diaria es de 100 hasta 1000 mg.

15

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo de 1.971, bajo el N° P 21 12 716.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

25

2-9-72



5

REIVINDICACIONES

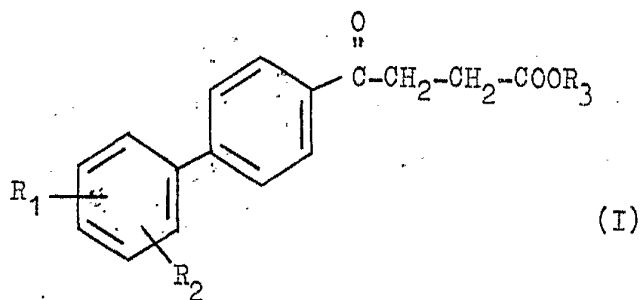
10

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.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxobutíricos y sus ésteres de la fórmula general I

20



25

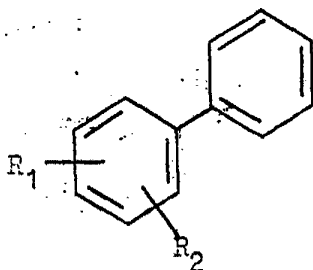
2-9-72

400791



en la que R_1 significa un átomo de halógeno, el grupo
ciano, nitro o un grupo amino sustituido por un radi-
cal acilo con 1 a 4 átomos de carbono; R_2 significa un
átomo de hidrógeno, halógeno o un radical alcoholo con
5 1 a 3 átomos de carbono; y R_3 significa un átomo de hi-
drógeno o un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbo-
no, y, caso de que R_3 represente un átomo de hidrógeno,
de sus sales fisiológicamente compatibles con bases o
ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se
10 somete a acilación en un disolvente y en presencia de
un ácido de Lewis un bifenilo de la fórmula general II

15



(II)

20

en la que R_2 y R_1 son como se han definido inicialmen-
te, con anhídrido de ácido succínico o un halogenuro
de éster de ácido succínico de la fórmula general
III

25

2-9-72

- 24 -

400791



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


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

5

Madrid, 9 SET. 1972

P.A.

Alberto de Lizaburu
Por Poder



10

15

20

25

RRM
2-9-72

