

400792

26



607c

A61K

Int. Cl.²: 607c / A61K

P.- 50.319

Case 5/499

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE _____

SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS
4-(4-BIFENILIL)-BUTIRICOS Y SUS ESTERES"
(Clase Internacional 607c)

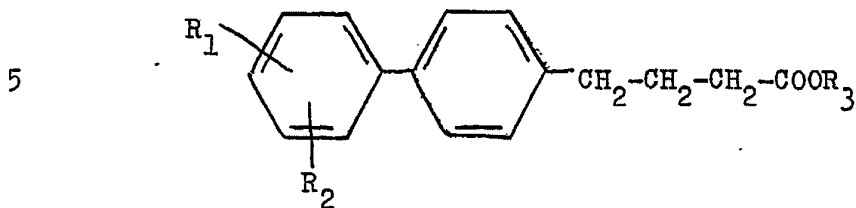
15.8.72

400792

26



El invento concierne a nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos y a sus ésteres de la fórmula general I



en la que

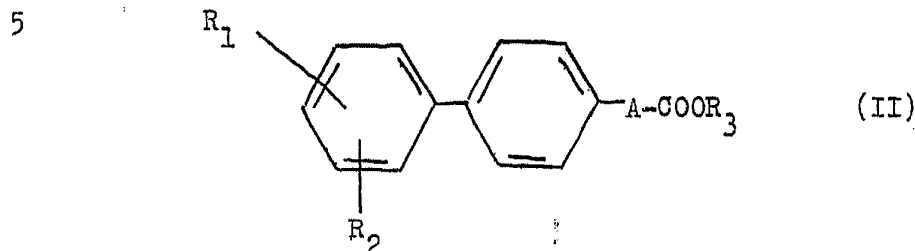
- 10 R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno;
 R_2 significa un átomo de halógeno, el grupo nitro, un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y
- 15 R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y, caso de que R_3 represente un átomo de hidrógeno, a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, así como a procedimientos para su preparación. Los compuestos de la fórmula
- 20 la general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de la proliferación muy bueno.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

25 Reducción de ácidos 4-(4-bifenilil)-butanoicos o



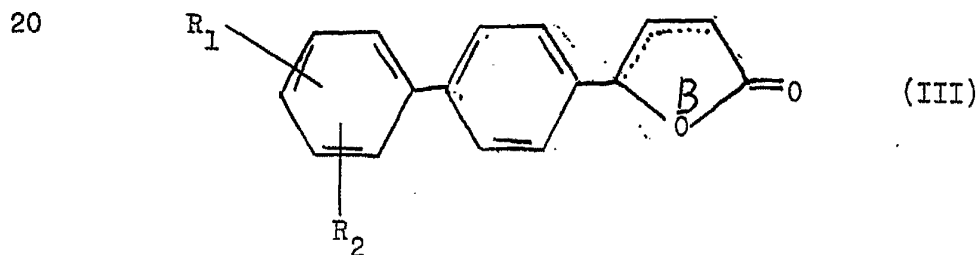
4-(4-bifenilil)-buteniicos, que en posición gamma pueden estar sustituidos por un grupo hidroxí u oxo, por ejemplo de compuestos de la fórmula general II



10 en que R_1 a R_3 tienen los significados arriba indicados

y A significa el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$, el grupo $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$,

15 el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$, el grupo $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_2-$, el grupo $-(\text{CH}_2)_2-\text{CHOH}-$, el grupo $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, el grupo $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-$, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ o de compuestos de la fórmula general III



25 en que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados

400792



y el anillo B puede estar saturado o monoinsaturado en posición 3 ó 4.

La reducción, según el grupo a reducir, se lleva a cabo convenientemente en un disolvente con hidrógeno activado catalíticamente, hidrógeno nascente, hidrato de hidrazina etc, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o ácido yodhídrico.

Compuestos de la fórmula general II, en la que

10 A significa los grupos $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, y compuestos de la
fórmula general III son reducidos preferiblemente por medio de hidrógeno activado catalíticamente. La reacción
15 se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como ácido acético glacial, convenientemente en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo de ácido perclórico o ácido ortofosfórico, a temperaturas entre 0°C y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente, y con una presión de hidrógeno de 1 a 5 atmósferas, pero también se pueden utilizar
20 mayores presiones de hidrógeno. En calidad de catalizadores se han mostrado como apropiados especialmente paladio/sulfato de bario o paladio/carbón animal. También son apropiados catalizadores de óxido de cobre y cromo y
25 de óxido de cromo y zinc, trabajándose a presiones de 50

400792

26



a 250 atmósferas y a temperaturas de 150 a 250°C, preferiblemente de 180 a 220°C, y preferiblemente en dioxano en calidad de disolvente.

5 Si en un compuesto de las fórmulas generales II y III R_2 significa el grupo nitro, éste es reducido conjuntamente para formar el grupo amino.

Compuestos de las fórmulas generales III y II

10 en las que A significa los grupos $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,
 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ó $-\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_2-$, se pueden reducir también por medio de hidrógeno nascente. En este caso se ha acreditado especialmente la reducción con zinc amalgamado en presencia de ácido clorhídrico acuoso. En este caso es
 15 ventajoso que se añada un disolvente orgánico, por ejemplo tolueno o tetrahidrofurano. Si en un compuesto de las fórmulas generales II y III R_2 significa un grupo nitro, este es reducido conjuntamente para formar el grupo amino.

20 Compuestos de la fórmula general II, en la que

A representa los grupos $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ y R_1 hasta R_3 son como se han definido inicialmente con excepción del grupo nitro, pueden ser reducidos también de acuerdo
 25 con el método de Wolff-Kishner; en este caso es especial-

400792

26 A



mente apropiada la variante encontrada por Huang-Minlon.

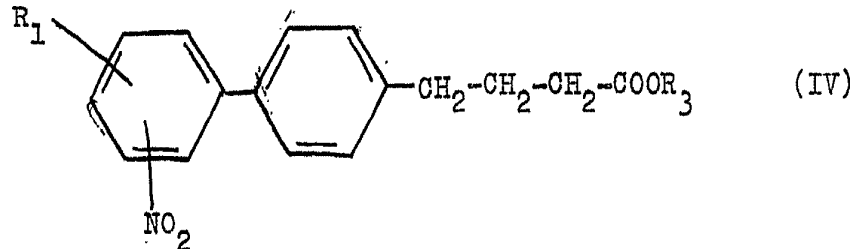
5 Un compuesto de la fórmula general II es calentado a temperaturas entre 70 y 250°C con hidrato de hidrazina en un disolvente apropiado tal como dietilenglicol en presencia de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio. A partir de la mezcla de reacción se puede aislar entonces una sal de metal alcalino o después de acidificar se puede aislar un ácido libre de la fórmula general I.

10 Como otro agente reductor para compuestos de las fórmulas generales II y III entra en consideración ácido yodhídrico. La reacción se efectúa en un disolvente polar tal como ácido acético glacial en presencia de yoduro de hidrógeno y eventualmente en presencia de fósforo rojo a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado. Después de la reacción es eliminado el yodo eventualmente separado, por ejemplo mediante tiosulfato de sodio.

15 20 La preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 y R_3 son como se han definido inicialmente y R_2 representa el grupo amino se consigne también por:

Reducción de un compuesto de la fórmula general

25 IV



en la que R_1 y R_3 son como se han definido inicialmente.

La reacción se efectúa en presencia de un agente reductor tal como sulfuro de amonio, sulfuro de hidrógeno, sulfuro de sodio, cloruro de estaño divalente, sulfito de sodio o hierro/ácido. La reducción se lleva a cabo sin embargo de modo ventajoso mediante hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo con hidrógeno bajo una presión de 5 atmósferas a la temperatura ambiente y en presencia de catalizadores tales como níquel Raney o cobalto Raney. Sin embargo, la reacción se puede llevar a cabo también con hidrógeno naciente, por ejemplo con zinc en presencia de un ácido tal como ácido acético.

10

15

Si de acuerdo con los procedimientos precedentemente citados se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que el radical R_3 es un átomo de hidrógeno, estos compuestos pueden ser transformados en caso deseado posteriormente en sus ésteres mediante uno de los métodos de esterificación habituales, por ejemplo por reacción con alcoholes en presencia de un ácido.

20

25

400792



5 Por el contrario, si de acuerdo con los procedimientos arriba citados se obtienen compuestos de la fórmula general I, en que el radical R_3 representa un grupo alcohol, estos compuestos pueden ser transformados, por saponificación con ácidos o bases, en los ácidos o sales de la fórmula general I, tal como por ejemplo por corto calentamiento en lejía de potasa metanólica, con lo que precipita un ácido de la fórmula general I al efectuar subsiguientemente acidificación.

10 Los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en que R_3 significa un átomo de hidrógeno, pueden ser transformados en caso deseado según métodos de por sí conocidos en sus sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo en las sales de metal alcalino o alcalinotérreo o en sales con bases orgánicas. Como bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo:

Ciclohexilamina, isobutilamina, morfina, etanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol.

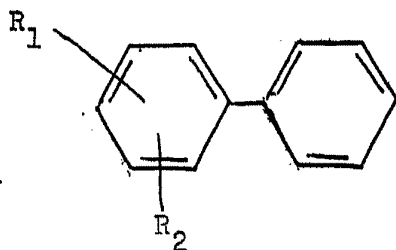
20 Tal como ya se ha citado inicialmente, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de la proliferación muy bueno. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, páginas 607 hasta 614 [1954]) y por Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol.



Med. 111, páginas 544-547 [1962], llevándose a cabo la evaluación de acuerdo con el método indicado por Doepfner y Gerletti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, páginas 89-97 [1958]).

5 Las sustancias de partida de la fórmula general II, en las cuales A significa el grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-$ pueden obtenerse por ejemplo mediante acilación de acuerdo con Friedel-Crafts de compuestos bifenílicos adecuadamente sustituidos de la fórmula general V,

10



(V)

15

con anhídrido de ácido succínico en presencia de ácidos de Lewis tales como por ejemplo trifluoruro de boro o cloruro de aluminio anhidro. Los ácidos de la fórmula general II, que resultan de este modo, pueden ser transformados luego en sus ésteres, caso de que esto se desee, de acuerdo con métodos de por sí usuales. De este modo se obtuvieron los siguientes compuestos:

20

Acido 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p. de f.:

25

177-178°C;



400792

- Acido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p. de f.:
188°C.;
- Acido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p. de
f.: 136-137°C;
- 5 Acido 4-(2'-cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f.: 161-162°C;
- Acido 4-(2'-fluor-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico,
p. de f.: 153-155°C;
- Acido 4-(3', 4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
10 de f.: 161-162°C;
- Acido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p. de f.:
154-156°C;
- Acido 4-(2'-flúor-4'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f.: 162-164°C;
- 15 Acido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p. de f.:
234°C. (con descomposición); p. de f. de la sal de ciclohe
xilamonio 192°C (con descomposición);
- Ester metílico de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-bu
tírico, p. de f.: 67-69°C (en metanol);
- 20 Ester etílico de ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-bu-
tírico, p. de f.: 61-62°C;
- Ester etílico de ácido 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-bu-
tírico, p. de f.: 116-117°C;
- Ester etílico de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-hu-
25 tírico, p. de f.: 58°C (en éter de petróleo);

400792

26



Acido 4-(2', 3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, p.
de f.: 171°C.

Los compuestos de partida de la fórmula general

5 II, en los cuales A significa el grupo $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH}=\text{CH} \end{matrix}$, pueden
ser preparados por ejemplo por acilación según Friedel-
Crafts de los correspondientes bifenilos de la fórmula ge-
neral V con anhídrido de ácido maleico en presencia de clo-
10 ruro de aluminio anhidro (véase también H. G. Oddy, J. A-
mer. Chem. Soc. 45, 2156 [1923]). De este modo se obtuvie-
ron:

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f.:
167°C;

15 Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f.:
191-193°C;

Para la preparación de los compuestos de parti-
da de la fórmula general II, en los cuales A significa el
grupo $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ son apropiados por ejemplo los si-
guientes procedimientos:

20 Los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos de la fórmula

general II ($A = \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-(\text{CH}_2)_2- \end{matrix}$), que se han citado precedentemen-
te, son reducidos con un alcohol primario o secundario en
presencia de un alcoholato, por ejemplo con isopropilato
25 de aluminio e isopropanol, a temperaturas elevadas, prefe-

400792

26 AGO



riblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, siendo convenientemente separada por destilación la cetona formada, por ejemplo acetona, de modo continuo desde la mezcla de reacción.

5 Los ácidos gamma-hidroxi-butíricos de la fórmula general II que resultan en este caso se transforman, especialmente al acidificar y en estado disuelto, después de largo reposo, de modo espontáneo en lactonas de la fórmula III (lactona saturada). De este modo se prepararon los siguientes compuestos:

10

4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butirato de sodio, p. de f.: 90-95°C, p. de f. del ácido 130-133°C (en etanol);

4-(2', 4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butirato de ciclohexilamina, p. de f. 157-159°C (en agua);

15

4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butirato de ciclohexilamina, p. de f. 175-177°C.;

4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-butirolactona, p. de f. 135-137°C;

20

4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-butirolactona, p. de f. 154-155°C.

Los compuestos de partida de la fórmula general II, en los cuales A significa el grupo -CHOH-CH=CH- son preparados por ejemplo por reducción de los ácidos

25

4-oxo-crotónicos de la fórmula general II (A = $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-CH=CH-}$)

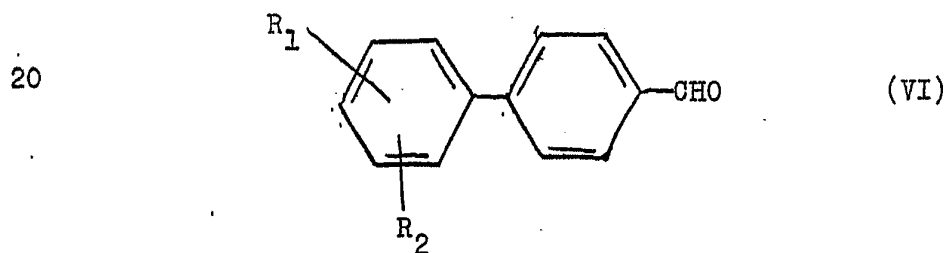


que se han citado precedentemente. Es especialmente apropiada la reducción con un alcohol primario o secundario en presencia de un alcoholato, por ejemplo con isopropanol en presencia de isopropilato de aluminio, a temperaturas elevadas, preferiblemente a la temperatura de ebullición del alcohol correspondiente, siendo convenientemente separada por destilación de modo continuo desde la mezcla de reacción la cetona formada, por ejemplo acetona.

De este modo se preparó por ejemplo el siguiente compuesto:

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico, p. de f. 109-111°C.

Compuestos de la fórmula general II, en que A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-$, pueden ser preparados por reacción de fenil-benzaldehidos adecuadamente sustituidos de la fórmula general VI,



25 en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, con

400792

26

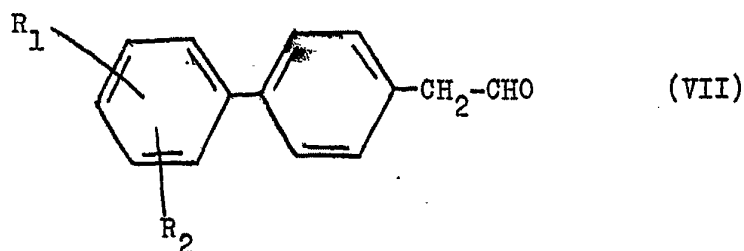


ácido pirúvico en medio acuoso-alcohólico alcalino. Por
 subsiguiente reducción con borohidruro de sodio se pue-
 den preparar compuestos de la fórmula general II, en que
 A represente el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}-$, o con hidrógeno en pre-
 5 sencia de un catalizador se pueden preparar compuestos de
 la fórmula general II en que A representa el grupo

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, que por su parte pueden ser reducidos con bo-
 rohidruro de sodio para formar compuestos de la fórmula
 10 general II, en que A representa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$.

Compuestos de la fórmula general II, en que A
 representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, se obtienen por reac-
 ción de bromuros de 4-(4-bifenilil)-magnesio adecuadamen-
 te sustituidos con epiclorhidrina, por subsiguiente reac-
 15 ción de los 3-(4-bifenilil)-1-cloro-2-hidroxipropanos ob-
 tenidos con cianuro de sodio y subsiguiente saponifica-
 ción para formar el ácido libre.

Compuestos de la fórmula general II, en que A
 representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, pueden ser obtenidos por
 20 reacción de un acetaldehído adecuadamente sustituido de
 la fórmula general VII



400792

26 A



en que R_1 y R_2 tienen los significados arriba citados, con ácido malónico o sus ésteres, en medio ácido. Sin embargo, si se lleva a cabo la reacción en presencia de piridina y piperidina a la temperatura ambiente, y posteriormente con calentamiento, se llega a compuestos de la fórmula general II, en los que A tiene el significado de $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$.

Compuestos de la fórmula general III, en los cuales el anillo B está saturado (lactonas) resultan, tal como se ha indicado arriba, al acidificar los correspondientes 4-(4-bifenilil)-gamma-hidroxiácidos de la fórmula general II (A = $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_2-$). Por el contrario, si el anillo B en posición 4 está monoinsaturado (las llamadas 2(3H)-furanonas) tales sustancias se pueden obtener a partir de los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos adecuadamente sustituidos por reacción con un agente deshidratante, por ejemplo anhídrido de ácido acético, a 80-100°C. Los compuestos de la fórmula III, en los cuales el anillo B en posición 3 está monoinsaturado (las llamadas 2(5H)-furanonas) se pueden obtener por ejemplo a partir de las 2(3H)-furanonas precedentemente citadas por tratamiento con bases terciarias, por ejemplo trietilamina.

Los compuestos de la fórmula general V se obtienen de acuerdo con el procedimiento inicialmente ci-

400792

26 A



tado.

Ejemplos de la preparación de los productos finales:

Ejemplo 1.

5

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

10

5,0 g (0,018 moles) de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son hidrogenados en un autoclave de Parr con 50 ml de ácido acético glacial con adición de 1,5 ml de ácido perclórico con 1,5 g de paladio (al 5%) sobre sulfato de bario en calidad de catalizador, a temperatura ambiente y a 5 atmósferas de presión.

15

Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación en vacío. El residuo remanente es mezclado con agua, filtrado con succión y lavado con agua. Para la purificación adicional, el ácido es disuelto en éter, es filtrado sobre carbón animal, secado y liberado del disolvente. Después de la recristalización en ciclohexano el ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico funde a 119-120°C. El rendimiento es de 4,0 g (62,2% de la teoría).

20

La sal de ciclohexilamina precipitada en acetato de etilo funde, después de recristalización en acetato de etilo/etanol, a 175-176°C.

25

400792



Ejemplo 2.

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

Una solución de 12,3 g (42,7 milimoles) de ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 150 ml de ácido acético es mezclada con 4 ml de ácido ortofosfórico al 89% y es hidrogenada a una presión de hidrógeno de 5 atmósferas y a la temperatura ambiente con 4 g de paladio (al 5%) sobre sulfato de bario. Se separa por filtración del catalizador, se concentra la solución y se lava con agua la solución en éter del residuo. El extracto en éter es concentrado por evaporación hasta sequedad, el producto es recogido en acetato de etilo, es filtrado hasta quedar transparente y es mezclado con un pequeño exceso de ciclohexilamina.

Se obtienen 9,5 g de sal de ciclohexilamina de punto de fusión 187-190°C. El ácido libre funde a 136-137°C.

Rendimiento: 62,5% de la teoría.

Ejemplo 3.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico con un rendimiento de 78,6%.

Punto de fusión 137-139°C;

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:

400792

26



188-190°C.

Ejemplo 4.

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

5 de ácido 4-(2', 4'-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Rendimiento: 39% de la teoría.

Punto de fusión 76-77°C (en ciclohexano).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina
127-128°C (en acetato de etilo-metanol 9:1).

10

Ejemplo 5.

Acido 4-(2'-cloro-4'-flúor-4-bifenilil)-butí-
rico

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de
ácido 4-(2'-cloro-4'-flúor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

15

Rendimiento: 84% de la teoría.

Punto de fusión: 81-82°C, (en éter de petróleo-
ciclohexano).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 148-
149°C (en acetato de etilo-metanol 9:1).

20

Ejemplo 6.

Acido 4-(2'-flúor-4'-cloro-4-bifenilil)-butí-
rico

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir
de ácido 4-(2'-flúor-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co.

25

400792

26 13



Rendimiento: 60% de la teoría. Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 134-136°C (en isopropanol).

Ejemplo 7.

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

5 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(3', 4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Rendimiento: 62% de la teoría.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 167-168°C (en isopropanol).

10 Ejemplo 8.

Acido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-butírico

6 g (0,02 moles) de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son hidrogenados en un autoclave de Parr en 60 ml de ácido acético glacial con adición de 2,5 ml de ácido perclórico con 2,5 g de paladio (al 5%) sobre sulfato de bario en calidad de catalizador a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión.

Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación en vacío. El residuo remanente es disuelto en agua y es cubierto con éter. Por adición de solución de bicarbonato de sodio se lleva la solución acuosa a un valor de pH de aproximadamente 5. Luego se separa la solución en éter, se lava con agua y se libera del disolvente. El residuo remanente es

400792



el ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-butírico, que se transforma en éter en su sal de ciclohexilamina, la cual se recrystaliza en cloruro de metileno y luego en acetona/éter. Funde a 123-126°C.

5

Ejemplo 9.

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

Una solución de 17,8 g (59 milimoles) de éster metílico de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 150 ml de ácido acético anhidro es mezclada con 4 ml de ácido perclórico aproximadamente al 70% y es hidrogenada durante 8 horas a 5 atmósferas y a la temperatura ambiente en presencia de 4 g de paladio (al 5%) sobre sulfato de bario. El catalizador es eliminado; se concentra la solución cuidadosamente en vacío y se recoge el residuo en agua y cloruro de etileno. A partir de la fase orgánica se extrae el ácido carboxílico obtenido por agitación con carbonato de potasio y se le pone en libertad de nuevo por acidificación. Se recoge en éter, se seca y se destila en vacío elevado (p. de eb. 0,08 186-190°C; rendimiento 62% de la teoría). El ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico muestra el punto de fusión de 61,5-63°C (en ciclohexano/bencina); la sal de ciclohexilamina funde a 140°C (en isopropanol).

10

15

20

25

(A partir de la porción neutra de la solución en cloruro de etileno se obtiene éster metílico de ácido

400792

20



4-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de punto de ebullición 153°C (a 0,06 Torr), que puede ser saponificado con álcali para formar el ácido carboxílico arriba descrito).

Ejemplo 10.

5

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

18,6 g de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (obtenido por liberación a partir de 20 g de sal sódica y extracción con acetato de etilo) son hidrogenados en 200 cm³ de ácido acético glacial en presencia de 2 cm³ de ácido perclórico con paladio al 5% sobre sulfato de bario a la temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 5 atmósferas.

10

Después de filtración, el disolvente es concentrado por evaporación y el residuo es mezclado con agua.

15

El ácido cristalino es filtrado con succión y secado.

Punto de fusión 60-61°C (en éter de petróleo).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 143-144°C (en agua). Rendimiento: 70% de la teoría.

Ejemplo 11.

20

Acido 4-(2', 4'-dicloro-4-bifenilil)-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 10 a partir de ácido 4-(2', 4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxibutírico.

25

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 154-155°C (en agua). Rendimiento: 50% de la teoría.

400792

26



Ejemplo 12.

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

7,5 g (0,029 moles) de 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-
-4-hidroxi-butirolactonas son hidrogenadas en 100 cm³ de
5 ácido acético glacial después de añadir 1 cm³ de ácido per-
clórico en presencia de 2 g de paladio al 5% sobre sulfa-
to de bario a la temperatura ambiente y a una presión de
hidrógeno de 5 atmósferas hasta la terminación de la ab-
sorción de hidrógeno. La solución filtrada es vertida en
10 agua y el producto de reacción es filtrado con succión,
lavado y secado. Después de recristalización en 60 cm³ de
tetracloruro de carbono se obtienen 6 g (80% de la teoría)
del compuesto arriba indicado.

Punto de fusión: 118-119°C.

15 El punto de fusión mezclado con el producto pre-
parado de acuerdo con el Ejemplo 1 está inalterado.

Ejemplo 13.

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

13,7 g (0,05 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bi-
20 fenilil)-4-oxo-crotónico son hidrogenados en 100 cm³ de
ácido acético glacial después de añadir 2 cm³ de ácido
perclórico en presencia de 4 g de paladio al 5% sobre sul-
fato de bario, a la temperatura ambiente y a la presión
atmosférica, hasta que cesa la reacción después de haber-
25 se absorbido 3 moles de hidrógeno. Después de separación



por filtración la carga es concentrada por evaporación en vacío, el residuo es repartido entre agua y acetato de etilo, y la fase en acetato de etilo es concentrada por evaporación. El residuo cristaliza en ciclohexano.

5 Punto de fusión 65-66°C.

La sal de ciclohexilamina precipitada en acetato de etilo funde a 130-132°C. Rendimiento: 11,1 g. (61,4% de la teoría).

Punto de fusión de la sal sódica: 129-141°C.

10 Punto de fusión de la sal de isobutilamina: 92-93°C (en acetato de etilo)

Ejemplo 14.

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

15 Preparado análogamente al Ejemplo 13 a partir de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina 174-175°C.

Ejemplo 15.

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

20 a) Ester metílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

25 13,3 g (0,049 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxicrotónico son hidrogenados en un aparato sacudidor en 100 cm³ de metanol en presencia de 1 g de paladio al 10% sobre carbón animal, a la temperatura

400792

26 A



ambiente y a la presión atmosférica. Después de separar por filtración se concentra por evaporación y el residuo oleoso se cromatografía sobre 360 g de gel de sílice (Merck, tamaño de granos 0,05 hasta 0,22 mm, etapa de actividad 1) con benceno-acetato de etilo (2:1). Con las primeras fracciones se obtienen 5,4 g de éster en forma de aceite con el valor RF 0,8 (placas terminales de gel de sílice, en benceno-acetato de etilo 2:1).

b) Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

10 4,7 g del éster precedente son saponificados por puesta en ebullición en 50 cm³ de metanol con 1,5 g de hidróxido de potasio. La concentración por evaporación, la acidificación y la precipitación proporcionan 4,5 g (79% de la teoría) de sal de ciclohexilamina de punto de fusión y de punto de fusión mezclado con el preparado producido de acuerdo con el Ejemplo 12, 129-131°C.

Ejemplo 16.

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

20 30 g (0,11 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico son hidrogenados a la temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 5 atmósferas en 200 cm³ de ácido acético glacial después de añadir 2 cm³ de ácido perclórico, en presencia de 9 g de paladio al 5% sobre sulfato de bario. Después de filtración se diluye con agua, se filtra con succión el ácido, se lava, se



seca y se precipita en acetona en forma de sal de ciclohexilamina de punto de fusión 131-132°C. Rendimiento: 15,5 g (53% de la teoría).

Ejemplo 17.

5 Acido 4-(2', 4'-dicloro-4-bifenilil)-butírico

Que se aisla en forma de sal de ciclohexilamina de punto de fusión 155°C, es preparado de manera análoga a como se describe en el Ejemplo 16 a partir de ácido 4-(2', 4'-dicloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico (punto de fusión 186-188°C). Rendimiento: 73% de la teoría.

Ejemplo 18.

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

15 A 20 g de zinc amalgamado (Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 786) se añaden 15 ml de agua, 35 ml de ácido clorhídrico concentrado, 50 ml de tolueno y 10 g de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico y se calienta durante 6 horas bajo agitación a reflujo, añadiéndose después de 3 horas de nuevo 10 ml de ácido clorhídrico concentrado.

20 Después de ello se filtra con succión del zinc que no ha reaccionado y se extrae el producto filtrado con éter. El residuo que queda después de la evaporación del éter proporciona después de recristalización en ciclohexano 7,5 g (79% de la teoría) de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico incoloro de punto de fusión 118-

25

400792

26



120°C.

Ejemplo 19.

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

Se calientan 6,6 g (0,018 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-4-oxobutírico (punto de fusión 61-62°C) y 3 g de hidrato de hidrazina al 100% en 100 ml de dietilenglicol durante 20 minutos a 100°C, luego se agregan 5 g de hidróxido de potasio en forma de polvo y bajo agitación adicional se calienta durante 5 horas más bajo ligero reflujo.

La carga de reacción es incorporada luego en 500 ml de agua, es acidificada con ácido clorhídrico diluido y el precipitado separado es recogido en éter. La solución en éter es lavada con agua, secada y liberada del disolvente. El residuo remanente se disuelve en acetona y, por adición de ciclohexilamina, se precipita la correspondiente sal del ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-butírico, que después de recristalización en acetona funde a 148-149°C. El punto de fusión del ácido libre se encuentra en 63°C (en ciclohexano).

Ejemplo 20.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 19 a partir de éster etílico de ácido 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-4-oxobutírico (punto de fusión 116-117°C). Punto de fusión del



400792

ácido 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-butírico 140°C. Rendimien
to: 86% de la teoría.

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

5 Ejemplo 21.

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

Se calientan 3 g (0,011 moles) de ácido 4-(4'-
fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 20 ml de ácido acé-
tico glacial con 50 ml de ácido yodhídrico (d = 2,00)
10 durante 6 horas bajo reflujo, luego se incorpora la mez-
cla de reacción en aproximadamente 150 ml de agua helada,
se añade bisulfito de sodio hasta la decoloración y se
recoge con éter el precipitado separado. La solución en
éter es lavada con agua a neutralidad, es secada y es li-
15 berada del disolvente.

Para la separación del producto de partida se
pone en ebullición el residuo con 200 ml de ciclohexa-
no, se filtra y se concentra el filtrado hasta la mitad
de volumen. Al enfriar se obtiene 1,6 g (56,8% de la teo-
20 ría) de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico incoloro
de punto de fusión: 118-120°C.

Ejemplo 22.

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

Se calientan 1,50 g (0,005 moles) de sal só-
25 dica del ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butí-

400792



rico en 15 ml de ácido acético glacial con 25 ml de ácido yodhídrico ($d = 2,00$) durante 10 horas bajo reflujo, luego se incorpora la carga de reacción en 400 ml de agua, en la que se habían disuelto 5 g de bisulfito de sodio y se filtra con succión el producto incoloro precipitado. El ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico así obtenido funde, después de recristalización en ciclohexano, a 119-120°C.

La sal de ciclohexilamina precipita en acetato de etilo funde a 177°C. El rendimiento es de 1,3 g.

Ejemplo 23.

Ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

Se calienta una solución de 1,10 g (0,004 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico en 10 ml de ácido acético glacial y 20 ml de ácido yodhídrico ($d = 2,00$) durante 12 horas bajo agitación a reflujo; luego se incorpora la solución en 200 ml de agua, se decolora con bisulfuro de sodio y se extrae dos veces cada vez con 100 ml de éter. La solución en éter es lavada con agua y es liberada del disolvente. El residuo sólido remanente se pone en ebullición con 150 ml de ciclohexano, se separa por filtración el producto de partida no disuelto y se concentra hasta sequedad la solución en ciclohexano. El residuo remanente se disuelve en 20 ml de acetato de etilo y, por adición de ciclohexilami-

400792

26 AG



na, se precipita la sal de ciclohexilamina de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, que después de recristalización en acetato de etilo/etanol funde a 132-134°C. Rendimiento: 0,60 g.

5

Ejemplo 24.

Acido 4-(2'-fluor-4'-amino-4-bifenilil)-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 8 a partir de ácido 4-(2'-fluor-4-nitro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Punto de fusión del clorhidrato: 170°C (con descomposición).

10

Ejemplo 25.

Acido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-butírico

4 g de ácido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son disueltos en 240 ml de ácido acético glacial y 1 ml de ácido perclórico, y son hidrogenados con 1 g de paladio sobre sulfato de bario en calidad de catalizador a 40°C y 5 atmósferas de presión. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra con succión el catalizador y se separa el disolvente por destilación en vacío, quedando un residuo, que se disuelve en acetato de etilo bajo ligero calentamiento. La solución en acetato de etilo es lavada luego con agua, es secada y es liberada del disolvente. De este modo se obtiene el ácido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-butírico, que se

15

20

25

400792

26 AGO



transforma en acetato de etilo, por adición de ciclohexilamina, en su sal de ciclohexilamina, la cual después de recristalización en isopropanol funde a 188-190°C.

El rendimiento es de 4 g.

5

Ejemplo 26.

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

A 4 g de zinc amalgamado se añaden 3 ml de agua, 7 ml de ácido clorhídrico concentrado, 30 ml de tolueno y 2 g (0,0073 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico y se calienta durante 5 horas bajo agitación a reflujo. Después del enfriamiento se diluye con 150 ml de éter y se separa la capa orgánica. La solución en tolueno y éter es lavada con agua, es secada y el disolvente es eliminado en vacío. El ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico bruto remanente es disuelto en 50 ml de éter y es transformado, por adición de ciclohexilamina, en la sal de ciclohexilamina, que funde a 135°C.

10

15

Rendimiento: 70% de la teoría.

20

Ejemplo 27.

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

25

Preparado análogamente al Ejemplo 1 por reducción de ácido 4-(4'-cloro-2'-metil-4-bifenilil)-4-oxobutírico con un rendimiento de 76%. Punto de fusión de

400792

26



la sal de ciclohexilamina: 145,5-147°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 28.

Acido 4-(4'-amino-3'-bromo-4-bifenilil)-butí-
5 rico

A 8 g de zinc amalgamado se añaden 6 ml de agua, 14 ml de ácido clorhídrico concentrado, 20 ml de tolueno y 4 g de ácido 4-(4'-amino-3'-bromo-4-bifenilil)-4-oxobutírico y se calienta a reflujo durante 6 horas bajo agi-
10 tación. Luego se agregan 10 ml de dioxano y se separa la capa en tolueno/dioxano. El residuo que queda después de separar por destilación el disolvente, es mezclado con agua, es cubierto con éter y es llevado a pH 6 con solución de bicarbonato de sodio. Se separa la solución en
15 éter, se lava ésta con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente.

El ácido 4-(4'-amino-3'-bromo-4-bifenilil)-butí-
rico remanente es disuelto en acetato de etilo y por adición de ciclohexilamina es transformado en la sal de ciclohexilamina.
20

Rendimiento: 25% de la teoría.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:
182°C (con descomposición).

Ejemplo 29.

25 Acido 4-(4'-acetamido-3'-bromo-4-bifenilil)-bu-

400792

26



72

tírico

A 10 g de zinc amalgamado se añaden 7,5 ml de agua, 17,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, 50 ml de tolueno, 30 ml de dioxano y 5 g de ácido 4-(4'-acetamido-3'-bromo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico. Esta mezcla de reacción se calienta durante 4 horas bajo agitación a reflujo. Después de reposar durante la noche a la temperatura ambiente se filtran con succión los cristales separados y se recristalizan en acetato de etilo. El ácido 4-(4'-acetamido-3'-bromo-4-bifenilil)-butírico así obtenido funde a 155-156°C. Rendimiento: 35% de la teoría. La sal de ciclohexilamina precipitada en acetato de etilo tiene un punto de fusión de 179-180°C.

Ejemplo 30.

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

1 g (0,004 moles) de gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona son calentados bajo reflujo durante 90 minutos en 10 ml de ácido acético glacial con 15 ml de ácido yodhídrico ($d = 2,00$). Luego se incorpora la solución en agua, se decolora por adición de solución de bisulfito de sodio y se filtra con succión el precipitado formado.

De este modo, con un rendimiento de 80%, se obtiene ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 66-67°C (en éter de petróleo).

26 A



400792

Ejemplo 31.

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

5 A 5,4 g de zinc amalgamado se añaden 4 ml de agua, 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, 50 ml de tolueno y 2,5 g (0,01 moles) de gamma-(2'-fluor-4-bifenilil)-gamma-butirolactona y se calienta durante 5 horas bajo agitación a reflujo. Luego se agregan 150 ml de éter, se separa la fase orgánica y se lava con agua. Después del secado sobre sulfato de sodio se separa por
10 destilación el disolvente.

El ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico remanente funde a 76-77°C, después de recristalización en éter de petróleo.

Rendimiento: 74% de la teoría.

15

Ejemplo 32.

Acido 4-(2', 3'-dicloro-4-bifenilil)-butíri-

co

20

Preparado de modo análogo al Ejemplo 18 a partir de ácido 4-(2', 3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Punto de fusión: 70-71°C. (en éter de petróleo/ciclohexano); rendimiento: 97% de la teoría.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 163-165°C.

25



400792

Ejemplo 33.

a) Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-hidroxi-3-butenoico

5 A una solución de 24 g (0,12 moles) de 4-(2'-
fluorofenil)-benzaldehído y 12,3 g (0,14 moles) de áci-
do pirúvico en 150 ml de etanol se agrega una solución
de 6,4 g (0,16 moles) de hidróxido de sodio en 50 ml de
agua, subiendo la temperatura a aproximadamente 35°C. En
este caso precipita la sal sódica del ácido 4-(2'-fluor-
10 4-bifenilil)-2-oxo-3-butenoico en forma de precipitado es
peso de color amarillo. Se calienta durante 30 minutos
más a 40°C, luego se añaden 600 ml de agua y, bajo agi-
tación, en porciones, 9,1 g de borohidruro de sodio, y
se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. Des-
15 pués se extrae por agitación con 300 ml de éter, se desca-
cha el extracto en éter y se acidifica la solución acuosa
con ácido clorhídrico diluido. Se recoge en éter el
precipitado resultante, se lava con agua, se seca y se
evapora el disolvente. Después de la recristalización
20 en acetato de etilo se obtienen 8 g de ácido arriba ci-
tado, de punto de fusión 168-170°C (en descomposición).

b) Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

Se calienta una solución de 0,5 g de ácido 4-
25 (2'-fluor-4-bifenilil)-2-hidroxi-3-butenoico en 10 ml
de ácido acético glacial con 20 ml de ácido yodhídrico

400792²⁶ 160



(d = 2,00) durante 5 horas bajo reflujo. Después del enfriamiento se añaden 150 ml de agua y una cantidad de bisulfito de sodio tal que desaparece el color pardo. El precipitado separado se recoge en éter, la solución en éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra sobre carbón. El residuo que queda después de la evaporación del disolvente es disuelto en acetato de etilo y por adición de ciclohexilamina es transformado en la sal. Después de la recristalización en etanol/acetato de etilo se obtienen 0,45 g (69% de la teoría) de sal de ciclohexilamina de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 134°C. El ácido funde a 66°C (en éter de petróleo).

Ejemplo 34.

15 Acido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-butírico

Se disuelven 22 g de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-3-butenico (punto de fusión 147-149°C) en 200 ml de metanol, se agregan 5 g de níquel Raney y se hidrogena a la temperatura ambiente y una presión de 5 atmósferas hasta que se hubo absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, luego se filtra con succión del catalizador y se evapora el disolvente. El residuo sólido remanente se recristaliza en metanol al 50%, obteniéndose 20 g de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 87-88°C.

25



400792

Ejemplo 35.Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

A 12 g de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-bu-
 tenoico (punto de fusión 142-144°C) en 150 ml de metanol
 5 se agregan 3 g de níquel Raney y se hidrogena a la tempe-
 ratura ambiente y a una presión de 5 atmósferas, hasta que
 se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Luego
 se filtra con succión el catalizador, se evapora el disol-
 vente y se recristaliza en ciclohexano el residuo remanen-
 10 te.

Se obtienen 10 g de ácido 4-(2'-fluor-4-bifeni-
 lil)-butírico de punto de fusión 65-66°C.

Ejemplo 36:Acido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-butírico

15 6 g de (0,021 moles) de ácido 4-(4'-n'tro-4-
 bifenilil)-butírico son hidrogenados en un autoclave de
 Parr en 100 ml de etanol con 2,5 g de níquel Raney en ca-
 lidad de catalizador a la temperatura ambiente y a una pre-
 sión de hidrógeno de 5 atmósferas. Después de absorción
 20 de la cantidad calculada de hidrógeno se separa por fil-
 tración del catalizador, se lleva la solución a sequedad,
 se recoge el residuo en acetato de etilo y se precipita,
 por adición de ciclohexilamina, el ácido arriba citado en
 forma de sal de ciclohexilamina. Después de la recrista-
 25 lización en isopropanol se obtienen 4,8 g (64,5% de la teo



ría) de la sal con el punto de fusión 189-191°C.

Ejemplo 37.

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

Se calientan 2,5 g (0,01 moles) de 5-(2'-fluor
5 -4-bifenilil)-2 (3H)-furanona en 10 ml de ácido acético
glacial con 30 ml de ácido yodhídrico ($d = 2,0$) y 0,5
g de fósforo rojo durante 5 horas bajo reflujo. Después
del enfriamiento se añaden 150 ml de agua y bisulfito de
10 sodio hasta la decoloración, y se extrae por agitación
con éter. La solución en éter es lavada, secada sobre
sulfato de sodio y liberada del disolvente. El residuo
solidifica. Después de la disolución en éter se precipita,
por adición de ciclohexilamina, la sal ciclohexilamínica
de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de
15 fusión 130-131°C.

Ejemplo 38.

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

Se hidrogena una solución de 9,0 g (0,035 mo-
les) de 5-(2'-fluor-4-bifenilil)-2 (3H)-furanona (pun-
20 to de fusión 143-144°C) en 100 ml de dioxano (anhidro)
con 9,0 g de catalizador de óxido de cromo y cobre duran-
te 2 horas en el autoclave a presión a 180°C y a 250 at-
mósferas de presión de hidrógeno. La solución liberada
del catalizador es concentrada y destilada en vacío (p.
25 de eb. 0,08 172-175°C); al recristalizar el producto des

400792

26 A



tilado en bencina (punto de ebullición 60-80°C) se obtienen 4,1 g de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico con el punto de fusión 65-66°C.

Ejemplo 39.

5

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico.

15 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son hidrogenados en 100 ml de dioxano con adición de 2,5 g óxido de cromo y cobre en calidad de catalizador a 200°C y 200 atmósferas de presión.

Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno se filtra con succión el catalizador y el disolvente se separa por destilación en vacío. El residuo remanente es disuelto en acetato de etilo y, por adición de ciclohexilamina, es transformado en la sal de ciclohexilamina. Se obtienen 13 g (72,8% de la teoría) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico en forma de sal de ciclohexilamina de punto de fusión 132-134°C.

15

Ejemplo 40.

20

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

Se calientan 1,28 g (0,005 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico (punto de fusión 142-144°C) en 15 ml de ácido acético con 30 ml de ácido yodhídrico ($d = 2,0$) durante 4 horas bajo reflujo, luego se incorpora con agitación en 200 ml de agua, se añade bi-

25

400792²⁶ A



5 sulfito de sodio hasta la decoloración y se extrae con 150 ml de éter. La solución en éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se la libera del disolvente. El residuo sólido se recristaliza en ciclohexano y se obtienen 1,2 g (93% de la teoría) del ácido arriba ci-
tado de punto de fusión 66°C, cuya sal de ciclohexilamina funde a 133°C.

Ejemplo 41.

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

10 Se trabaja del mismo modo que se ha descrito precedentemente, pero utilizando 1,28 g (0,005 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoico (punto de fusión 68-70°C) y se obtiene el ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico con el mismo rendimiento.

15 Ejemplo 42.

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

20 Se calientan a reflujo 2,7 g (0,01 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-hidroxi-butírico (punto de fusión 130-131°C) en 30 ml de ácido acético con 60 ml de ácido yodhídrico ($d = 2,0$) durante 4 horas luego se incorporan con agitación en 500 ml de agua, se añaden 25 bisulfito de sodio hasta la decoloración y se extrae dos veces cada vez con 150 ml de éter. La solución en éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se la libera del disolvente. El residuo sólido se recristaliza

26 AGO 1957



400792

en ciclohexano y se obtienen 2,2 g (85% de la teoría) del ácido arriba citado de punto de fusión 66°C.

Ejemplo 43.

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

5 5,1 g (0,02 moles) de 5-(2'-fluor-4-bifenilil)-2(3H)-furanona son hidrogenados en 80 ml de ácido acético glacial y 1 ml de ácido perclórico con adición de 1 g de Pd (al 5%) sobre BaSO₄ en calidad de catalizador a la temperatura ambiente y a 5 atmósferas de presión.

10 Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación en vacío. El residuo remanente es disuelto en éter, la solución en éter es lavada con agua, secada y liberada del disolvente. El
15 residuo obtenido es disuelto en acetato de etilo. Por adición de ciclohexilamina se precipita la sal de ciclohexilamina del ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, que se filtra con succión y recristaliza en acetato de etilo. Funde a 131-132°C. Rendimiento: 4,5 g (63% de la teoría).
20

Ejemplo 44.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico.

25 Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:



400792

147-148°C.

Rendimiento: 41% de la teoría.

Ejemplo 45.Acido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

5 Se calientan a reflujo 3,00 g (0,0103 moles)
 de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico
 (punto de fusión 100-102°C) en 20 ml de ácido acético
 glacial y 50 ml de ácido yodhídrico ($d = 2,00$) juntamen-
 te con 2 g de fósforo rojo durante 16 horas, se incorpo-
 10 ra la mezcla de reacción en 500 ml de agua, se añade so-
 lución de sulfito de sodio hasta la decoloración y se re-
 coge en éter el precipitado separado. La solución en éter
 es lavada con agua hasta neutralidad, es secada y es con-
 centrada por evaporación en vacío. El residuo es recogido
 15 en ciclohexano hirviendo, es filtrado y nuevamente es
 concentrado por evaporación. Se recristaliza en éter de
 petróleo y se obtienen 1,72 g (61% de la teoría) de sal
 de 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión
 60-61°C. La sal de ciclohexilamina funde a 143-144°C.
 20 (en agua).

Ejemplo 46.Acido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 45 a partir
 de ácido 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico de
 25 punto de fusión 157-159°C. La sal de ciclohexilamina fun



400792

de a 187-190°C, y el ácido libre funde a 136-137°C.

Rendimiento: 47% de la teoría.

Ejemplo 47.

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

5 5,0 g (0,0185 moles) de 5-(2'-cloro-4-bifeni-
lil)-2(3H)-furanona son hidrogenados a la temperatura am-
biente en un autoclave de Farr en 50 ml de ácido acético
glacial en presencia de 1 ml de ácido perclórico y 1,5 g
de paladio (al 5%) sobre sulfato de bario a 5 atmósferas
10 de presión. Después de absorción de la cantidad calcula-
da de hidrógeno se filtra, el filtrado se concentra por
evaporación en vacío y el residuo se reparte entre agua
y acetato de etilo. La fase orgánica es secada sobre sul-
fato de sodio, es tratada con carbón activo y es mezclada
15 con un pequeño exceso de ciclohexilamina. Después de la
recristalización en acetato de etilo con adición de eta-
nol, la sal funde a 142-143°C.

Rendimiento: 5,1 g (74% de la teoría).

20 Los nuevos compuestos de la fórmula general I
pueden ser incorporados para la administración farmacéu-
tica, eventualmente en combinación con otras sustancias
activas, en las formas de preparados farmacéuticos usua-
les. La dosis individual es de 50 hasta 400 mg, preferi-
blemente de 80 hasta 300 mg, y la dosis diaria es de 100
25 hasta 1000 mg.

400792

26 A



La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en la República Federal Alemana, el 17 de Marzo
de 1.971, bajo el número P 21 12 840.5, se acoge a los
beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Pro-
piedad Industrial.

5

10

REIVINDICACIONES

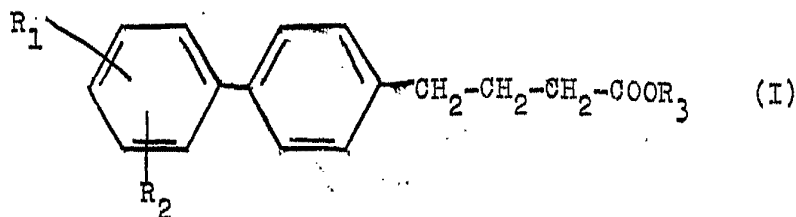
15

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

20

1.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos ácidos 4-(4-bifenilil)-butíricos y sus ésteres de la
fórmula general I

25



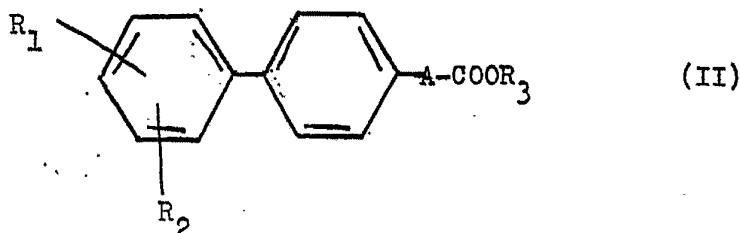
~~15.8.72~~

26 AGO 1972



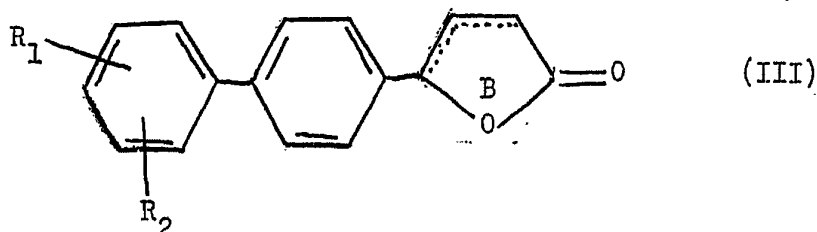
400792

5 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno; R_2 significa un átomo de halógeno, el grupo nitro, un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono; y R_3 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono y, caso de que R_3 represente un átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque se reduce
10 un compuesto de la fórmula general II

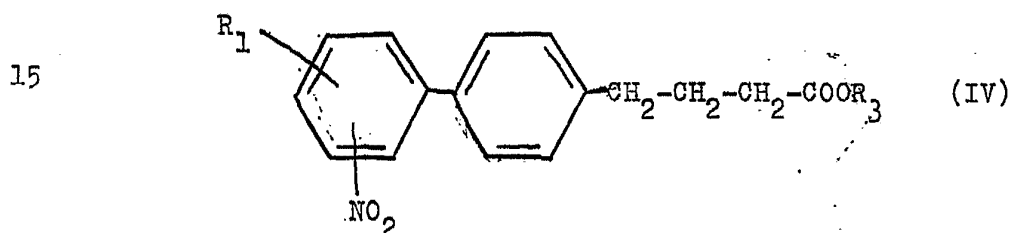


15 en que R_1 hasta R_3 tienen los significados arriba indi-

20 cados A significa el grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_2-$, el grupo $-(\text{CH}_2)_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, el grupo $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-$, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, el grupo $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_2$, el grupo $-(\text{CH}_2)_2-\text{CHOH}$, el grupo $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, el grupo $-\text{CHOH}-\text{CH}=\text{CH}-$, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHOH}$, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ó el grupo $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, o un compues
25 to de la fórmula general III

400792²⁶

10 en que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados y el anillo B está saturado o monoinsaturado en posición 3 o 4; o para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 y R_3 son como se han definido inicialmente y R_2 representa el grupo amino, se reduce en un disolvente un compuesto de la fórmula general IV



20 en la que R_1 y R_3 son como se han definido inicialmente; y, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa un radical alcohilo, se hidroliza éste en caso deseado posteriormente en medio alcalino o ácido y/o, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula general I, en la que R_3 representa un

25 átomo de hidrógeno, se transforma éste en caso deseado en

15.8.72

400792

26 A



una sal fisiológicamente compatible con una base orgánica o inorgánica o en un éster de la fórmula general I.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se reducen por medio de hidrógeno activado catalíticamente compuestos de la fórmula

10 general II, en la que A representa los grupos $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$, $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ o
 $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, y compuestos de la fórmula general III.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se reducen mediante hidrógeno nascente compuestos de la fórmula general II, en la

15 que A representa los grupos $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$,
 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ o $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, y compuestos de
 20 la fórmula general III.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque se reduce conjuntamente para formar el grupo amino un grupo nitro eventualmente presente en compuestos de las fórmulas generales II y III.

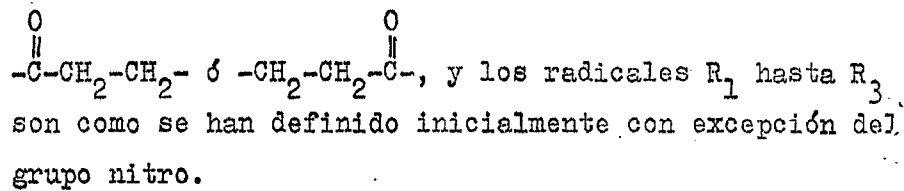
25

400792

26



5 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se reduce mediante hidrato de hidrazina en presencia de un hidróxido de metal alcalino, a temperaturas entre 70 y 250°C, compuestos de la fórmula general II, en la que A representa los grupos



10 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con ácido yodhídrico a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

15 8.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 4-(4-BIFENILIL)-BUTIRICOS Y SUS ESTERES.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid,

26 AGO. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

15.8.72

C.M.H.

-47-