

401176

14 A



P.- 50.427

Int. Cl. <u>C 07 C</u>
------------------------

PRL/GHK "Long Acting  
Biphenylpropionic  
Acids II" Case 508

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 AÑOS

A nombre de THE BOOTS COMPANY LIMITED

entidad británica

establecida en 1 Thane Road West, Nottingham, Inglaterra.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
PROPIONICOS SUSTITUIDOS Y SUS DERIVADOS".

(Clase Internacional C07c)

401176

14



Esta invención se refiere a nuevos ácidos propiónicos sustituidos, y derivados de los mismos, que tienen propiedades biológicas valiosas, en particular propiedades anti-inflamatorias.

5                   Es bien sabido           en la actualidad que ciertos ácidos propiónicos sustituidos son agentes anti-inflamatorios valiosos. Por ejemplo, el ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico se utiliza en la actualidad ampliamente como agente anti-inflamatorio, siendo también efectivo como compuesto analgésico y anti-pirético. Más recientemente, se ha propuesto la utilización de los ácidos 2-(bifenilil sustituido)propiónicos para fines análogos. Por ejemplo, un gran número de tales compuestos se describen genéricamente, y algunos de ellos se citan específicamente, en las  
10                   Memorias Descriptivas de Patente Británicas Núms. 1.091.403 y 1.116.432. Entre los compuestos más efectivos descritos en dichas memorias descriptivas se encuentra el ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico. Se observará que la mayoría de los compuestos de bifenililo conocidos descri  
15                   tos como agentes anti-inflamatorios poseen un solo sustituyente en el radical bifenililo, aun cuando algunos de ellos son disustituidos.

20                   La actividad conocida de los ácidos propiónicos sustituidos con bifenililo conocidos ha sido una actividad a corto plazo, en el sentido de que, después de la  
25

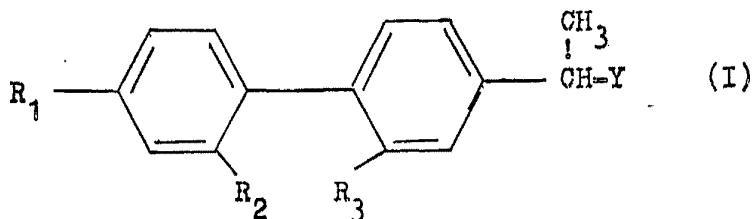


administración, el compuesto permanece en la corriente  
sanguínea, y por consiguiente está disponible para ejer-  
cer un efecto terapéutico, sólo durante un período de  
tiempo muy corto, por ejemplo de unas cuantas horas, tal  
5 como de 3 a 6 horas, como máximo. De acuerdo con ello,  
cuando se utilizan los compuestos para tratar estados  
crónicos, se ha considerado necesario administrarlos va-  
rias veces al día.

El objeto de la presente invención ha sido pro-  
ducir nuevos compuestos que tienen una actividad anti-in-  
10 flamatoria de larga duración particularmente deseable,  
para producir composiciones farmacéuticas de tales com-  
puestos y procedimientos para la producción de tales com-  
puestos, así como métodos de tratamiento en estados de  
15 inflamación prolongada.

Los compuestos nuevos de acuerdo con la inven-  
ción tienen la fórmula general I

20



25

6.4.72

401176



en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan individualmente de entre flúor, cloro y bromo, Y es COOH, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH ó CONHOH, junto con ésteres farmacéuticamente aceptables (esto es, compuestos en los cuales Y es COOR<sub>4</sub>, donde R<sub>4</sub> es un radical esterificante), sales inorgánicas y sales orgánicas de aquellos compuestos en los que Y es COOH, y sales inorgánicas en las que Y es CONHOH.

Todos los compuestos de la invención poseen actividad de larga duración. Naturalmente, el grado de actividad ejercido por cualquier compuesto particular y la duración de la actividad variarán de un compuesto a otro, dependiendo de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , y pueden variar también dependiendo del valor de Y. Los compuestos preferidos son aquéllos en los que Y es COOH. Se cree que cuando se utilizan sales, ésteres, amidas o alcoholes y ácidos hidroxámicos en lugar de los ácidos, los derivados son metabolizados por el cuerpo del animal y se convierten en el cuerpo en los ácidos correspondientes.

Los compuestos preferidos de la invención tienen, como mínimo, uno de entre  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  que representa flúor, siendo lo más preferible que tengan al menos dos de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representado flúor, mientras que los otros radicales representan flúor o cloro. De acuerdo con ello, los compuestos más preferidos son el compuesto difluoromonocloro y el compuesto trifluoro,



siendo particularmente ventajoso el último. Así, los com-  
puestos preferidos son ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bife-  
nilil)propiónico, ácido 2-(4'-cloro-2,2'-difluoro-4-bife-  
nilil)propiónico, ácido 2-(2'-cloro-2,4'-difluoro-4-bife-  
5 nilil)propiónico y ácido 2-(2-cloro-2',4'-difluoro-4-bi-  
fenilil)propiónico, así como los diversos derivados de  
estos ácidos en los cuales el grupo carboxilo está reem-  
plazado por uno de los restantes valores de Y arriba in-  
dicados, y las sales de estos ácidos y de los ácidos hi-  
10 droxámicos.

Además de poseer una actividad de larga dura-  
ción como agentes anti-inflamatorios, mucho mayor, por  
ejemplo, que la del ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico  
y la del ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, los  
15 compuestos de la invención poseen también propiedades  
analgésicas y antipiréticas.

La vida media de los compuestos de la invención  
en la sangre del paciente al que se administran constitu-  
ye una indicación satisfactoria de la duración de su ac-  
20 tividad. La vida media se puede medir administrando dosis  
de los compuestos por vía oral y determinando los niveles  
en el plasma sanguíneo en diversos momentos después de  
ello.

El mejor método para la indicación de la activi-  
25 dad anti-inflamatoria de larga duración de los compuestos

401176



se vale de un ensayo en el que los compuestos se adminis-  
tran crónicamente, por ejemplo, el ensayo de artritis  
coadyuvante de la rata. Los ensayos agudos para la deter-  
minación de la actividad anti-inflamatoria, tales como  
5 el ensayo del edema de la carragenina y el ensayo del eri-  
tema ultravioleta no constituyen una indicación cierta  
de actividad anti-inflamatoria de larga duración, debido  
a que tales ensayos agudos no tienen una duración lo bas-  
tante larga para reflejar y demostrar el efecto de larga  
10 duración de los compuestos. El ensayo de artritis coadyu-  
vante realizado sobre la rata es, sin embargo, un ensayo  
crónico, y se cree que proporciona una indicación satis-  
factoria de la efectividad de los compuestos para el tra-  
tamiento de estados crónicos en el hombre. En el ensayo  
15 de artritis coadyuvante, la artritis se produce por in-  
yección intradérmica en la cola de 0,1 ml de una suspen-  
sión de bacilos de tuberculosis humanos muertos (6 mg/ml)  
en parafina líquida BP. En las 3 semanas inmediatamente  
siguientes se desarrolla una poliartritis en testigos sin  
20 tratar. Los compuestos objeto del ensayo (en los cuales  
se utiliza vehículo exclusivamente en el caso de los ani-  
males testigos) se administran diariamente por vía oral  
desde el día en que el coadyuvante se inyecta por espacio  
de 21 días. El día vigésimo primero, se comprueba el gra-  
25 do de artritis en cada pata trasera. Se estima el grado



de inhibición producido por un compuesto por comparación de los grados totales de artritis con los encontrados en las muestras testigo.

5 En la Tabla siguiente, se dan los resultados del ensayo de artritis coadyuvante para los cuatro compuestos preferidos de la invención y el ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, utilizándose el último compuesto como patrón de referencia en el ensayo de artritis coadyuvante.

10

TABLA I

	Compuesto	Artritis coadyuvante
15	Acido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico	>>10
	Acido 2-(4'-cloro-2,2'-difluoro-4-bifenilil)propiónico	>3
20	Acido 2-(2'-cloro-2,4'-difluoro-4-bifenilil)propiónico	>3
	Acido 2-(2-cloro-2',4'-difluoro-4-bifenilil)propiónico	>10
25	Acido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico	1

6.4.72

401176



Los métodos de tratamiento de los estados inflamatorios de acuerdo con la invención comprenden administrar al cuerpo del animal vivo, por ejemplo, un paciente humano, uno de los compuestos de la invención en una dosis farmacéuticamente aceptable y efectiva, siendo preferiblemente la administración por vía oral. Los métodos de la invención comprenden también el tratamiento de los estados de dolor o estados de fiebre individualmente o en combinación, o en cualquier combinación con estados inflamatorios por administración análoga de un compuesto de la invención. Los compuestos se pueden administrar de manera convencional para otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo por vía oral, rectal, tópica o parenteral, preferiblemente por vía oral o rectal. La dosificación óptima varía con la vía de administración, pero normalmente está comprendida dentro del campo de 0,014 a 14,0 mg/kg/día, y más usualmente entre 0,035 y 7,0 mg/kg/día. La dosis unitaria puede variar desde 0,5 mg a 500 mg; para la administración por vía oral, la dosificación es preferiblemente de 0,5 a 500 mg por paciente y por día. Preferiblemente, conviene que la dosis se aplique no más de una vez al día o a lo sumo dos veces al día, durante tanto tiempo como sea preciso.

Para una mayor facilidad de administración, los compuestos se formulan preferiblemente en forma de



composiciones terapéuticas que comprenden un compuesto de la invención en asociación con excipientes farmacéuticos para la producción de composiciones para administración por vía oral, rectal, total o parenteral. Estas composiciones contienen preferiblemente de 0,1 a 90% en peso de un compuesto de la invención.

Las composiciones preferidas de la invención son composiciones para administración oral, siendo éstas las formas farmacéuticas convencionales para tal administración, tales como por ejemplo tabletas, cápsulas, rotulas, polvos, gránulos efervescentes, jarabes y suspensiones acuosas y oleosas. Los excipientes utilizados en la preparación de estas composiciones son los excipientes de la técnica farmacéutica. Así, en la preparación de tabletas, excipientes típicos incluyen agentes desintegradores, p.ej., almidón de maíz y agentes lubricantes, p.ej., estearato de magnesio. En la preparación de cápsulas, se pueden utilizar cápsulas de gelatina normalizadas que contienen el ingrediente activo solo o mezclado con un diluyente. Las composiciones líquidas pueden contener como excipientes agua y sacarosa para formar jarabes, agua, agentes dispersantes y agentes de suspensión, p.ej., carboximetilcelulosa de sodio para proporcionar suspensiones acuosas, y un aceite no tóxico, p.ej., un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete y un agente de suspensión a

40 1 176



fin de formar suspensiones oleosas.

Otras composiciones preferidas de la invención son composiciones para administración por vía rectal, siendo éstas las formas farmacéuticas convencionales para tal administración, tales como por ejemplo supositorios con glicéridos grasos o bases de polietilenglicol.

Las composiciones para uso tópico son las formas farmacéuticas convencionales para tal aplicación, tales como ungüentos, cremas y lociones. Los ungüentos y las cremas pueden ser de carácter miscible en el agua o inmisible en el agua, e incluyen emulsiones preparadas a partir de ceras y aceites emulsificantes, así como las preparadas a partir de polietilenglicoles miscibles en el agua. Las lociones pueden comprender una solución en un alcohol alifático con 1 a 4 átomos de carbono, pudiendo contener una pequeña proporción de agua.

Las composiciones para administración parenteral son las formas farmacéuticas convencionales para tal administración, por ejemplo suspensiones estériles en medios acuosos u oleosos, o soluciones estériles en polietilenglicol.

En algunas formulaciones, puede ser beneficioso utilizar los compuestos de la invención en forma de partículas de tamaño muy pequeño, tales como por ejemplo, las que se obtienen por molienda con energía de fluido,



p.ej. por micronización.

Los productos de la presente invención pueden emplearse, por supuesto, en combinación con otros agentes activos anti-inflamatorios, analgésicos, y antipiréticos, o con otras drogas.

Se apreciará que, puesto que los compuestos de la fórmula general I poseen un átomo de carbono asimétrico, ordinariamente están presentes en forma de una mezcla racémica. La resolución de tales racematos se puede llevar a cabo por cualquier método convencional, y los estereo-isómeros ópticamente activos separados forman parte de la presente invención.

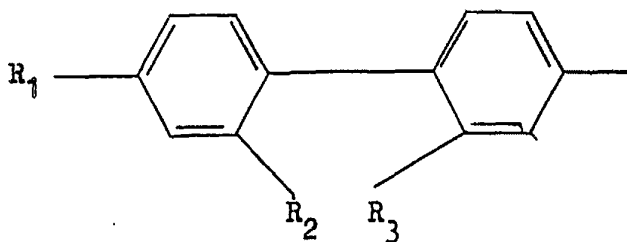
Los compuestos de la invención se pueden producir por una gran diversidad de métodos, enumerados a continuación. Puesto que los métodos son, por si mismos, o bien ya conocidos o fácilmente asequibles para los expertos en la técnica de la fabricación de compuestos similares, las descripciones se han reunido. En los casos en que las materias de partida para los métodos no son compuestos ya conocidos, los métodos para su preparación serán evidentes para los expertos en la técnica y, adicionalmente, se dan en algunos de los ejemplos métodos típicos para la preparación de materias de partida. En la descripción que sigue para la preparación de los ácidos y de los diversos derivados de ácido, se ha utilizado el sím-

401176



bolo  $R_0$  para representar

5



10

donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados indicados anteriormente en esta memoria.

#### Acidos

1. Hidrólisis de  $R_0$ - $\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}$ -Z, donde Z es ciano, carbamoilo, tiocarbamoilo N,N-disustituido, ó  $\text{COOR}_4$  donde  $R_4$  es un grupo formador de éster, especialmente alcoholo inferior. El grupo tiocarbamoilo N,N-disustituido se deriva preferiblemente de la morfolina.

La hidrólisis se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo mediante el empleo de ácido o álcali en agua, en un medio de reacción constituido por un líquido orgánico, o en una mezcla de los mismos; es conveniente una temperatura de tratamiento de 15 a 150°C. Preferiblemente, la hidrólisis se lleva a cabo calentando a reflujo en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de un ácido mineral, y el



14 APR 1972

medio de reacción constituido por un líquido orgánico es un alcohol inferior.

Las materias de partida se pueden preparar, por ejemplo, a partir de las acetofenonas sustituidas  $R_0-CO-CH_3$  por medios convencionales; otros métodos incluyen los métodos resumidos bajo los encabezamientos de "Esteres" y "Amidas".

2. Descarboxilación de  $R_0-\underset{\substack{| \\ CH_3}}{C}-(COOH)_2$ .

Este método se puede llevar a cabo por calentamiento del compuesto a 200°C aproximadamente.

Las materias de partida se pueden preparar convenientemente de manera convencional, por ejemplo, haciendo reaccionar un alcohol-éster de un ácido  $R_0-CH_2-COOH$  con un carbonato de alcoholo y un alcóxido de metal alcalino para producir un derivado de metal alcalino de un compuesto de fórmula  $R_0-CH-(COO-alcohol)_2$ , metilando dicho derivado e hidrolizando el producto.

3. Metilación de  $R_0-CH_2-COOH$ .

Se utiliza un derivado metálico (p.ej., de sodio) del ácido acético, preparado por ejemplo por reacción del ácido con una amida de metal alcalino (p.ej., sodamida) en un medio adecuado, p.ej. amoníaco líquido. Se pueden utilizar agentes de metilación convencionales. p.ej. yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, etcétera.

401176



4. Oxidación de  $R_o-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CHO}$ .

La oxidación se puede llevar a cabo utilizando cualquier agente oxidante apropiado tal como permanganatos, ácido crómico, dicromatos, perácidos, peróxido de hidrógeno, ácido nítrico, hipocloritos, óxido de plata u oxígeno. Un procedimiento muy conveniente implica la oxidación en etanol acuoso con álcali (p.ej. un hidróxido de metal alcalino) y óxido de plata.

Las materias de partida se pueden preparar por los métodos descritos para compuestos afines en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica de los mismos inventores Núm. 1.160.725.

5. Escisión reductora de  $R_o-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}-\underset{\text{N}(\text{alcohol})_2}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COOH}$

Este método se puede llevar a cabo por procedimientos convencionales tales como por hidrogenación catalítica, p.ej. utilizando un catalizador de paladio-carbón vegetal, o por tratamiento con sodio en amoníaco líquido.

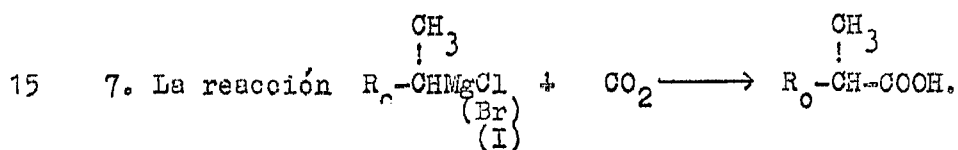
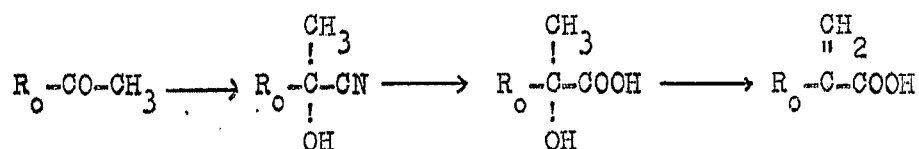
Las materias de partida se pueden preparar por los métodos descritos para compuestos afines en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica de los mismos inventores Núm. 1.167.192.

6. Hidrogenación de  $R_o-\overset{\text{CH}_2}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{COOH}$



Los procedimientos típicos incluyen hidrogenación sobre un catalizador convencional tal como, por ejemplo, paladio, óxido de paladio o platino en un disolvente inerte tal como un alcohol inferior, benceno, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, dioxano y ácido acético, a una temperatura que va desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo del sistema.

Las materias de partida se pueden preparar convencionalmente, por ejemplo, por el esquema de reacción siguiente:

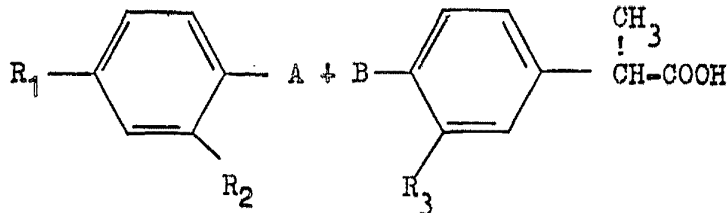


El reactivo de Grignard se puede preparar convencionalmente por reacción del haluro de alcoholo adecuadamente sustituido con magnesio en presencia de éter; se trata después en solución etérea con dióxido de carbono y el compuesto de adición así formado se descompone con ácido, p.ej. ácido sulfúrico diluido.

8. Por medio de la reacción de Ullmann: esto es,

401176

14

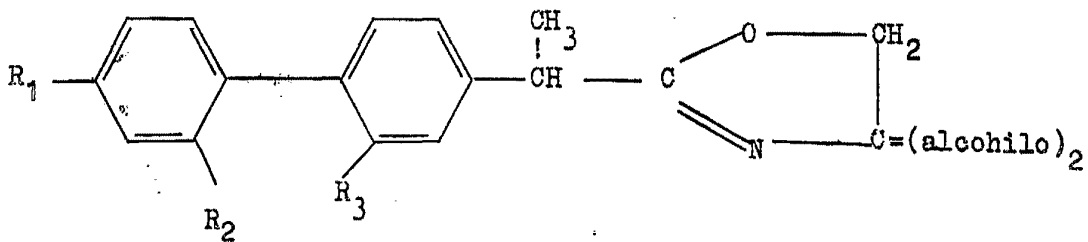


donde A y B son halógenos. Preferiblemente, A es yodo, y B es bromo.

10 Esta reacción se lleva a cabo normalmente calentando los compuestos juntamente a 100-350°C en presencia de un catalizador metálico, en especial polvo de cobre o bronce de cobre.

9. Hidrólisis de

15



donde "alcoholo" es preferiblemente metilo. Condiciones típicas de hidrólisis se describen en el método (1).

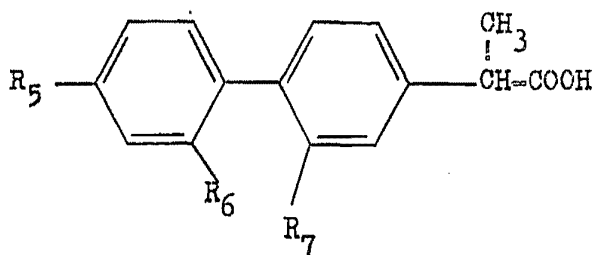
25 Las materias de partida se pueden preparar utilizando procedimientos similares a los descritos por



Meyers y Temple, J. Amer. Chem. Soc. 1970, 92, 6644.

10. Separación de dióxido de azufre a partir de un compuesto de fórmula

5



10

en la cual al menos uno de los símbolos  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  es un grupo fluoro-sulfonilo o cloro-sulfonilo, y los símbolos restantes corresponden a los valores deseados de  $R_1$ ,  $R_2$  ó  $R_3$ , por calentamiento en presencia de un compuesto útil para la descomposición de fluoruros y cloruros de sulfonilo. Compuestos típicos son níquel, platino, paladio, rutenio, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, dicloruro de tris(trifenilfosfina)rutenio, dicloruro de tetra(trifenilfosfina)rutenio y fluoruro de tris(trifenilfosfina)rodio. Generalmente se utiliza una temperatura de 100 a 300°C. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como benceno o xileno, aun cuando no es necesario el uso de un disolvente.

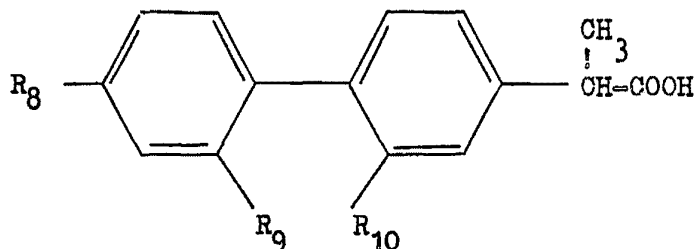
15

20

25 11. Reacción de un compuesto de la fórmula

6.4.72

401176



10 en la cual al menos uno de los símbolos  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  es un grupo amino y los otros símbolos corresponden a los valores deseados de  $R_1$ ,  $R_2$  ó  $R_3$  de manera conocida con el fin de convertir dicho grupo amino en el átomo de halógeno deseado. Ejemplos de procedimientos conocidos incluyen la reacción de Sandmeyer, en la cual el amino-compuesto se diazota y se hace reaccionar con un haluro cuproso, y la reacción de Schiemann, en la cual el amino-compuesto se diazota en presencia de un agente de fluoración para formar un derivado de fluorodiazonio que se descompone luego por calentamiento para dar el fluoro-compuesto correspondiente. Agentes de fluoración adecuados incluyen

15

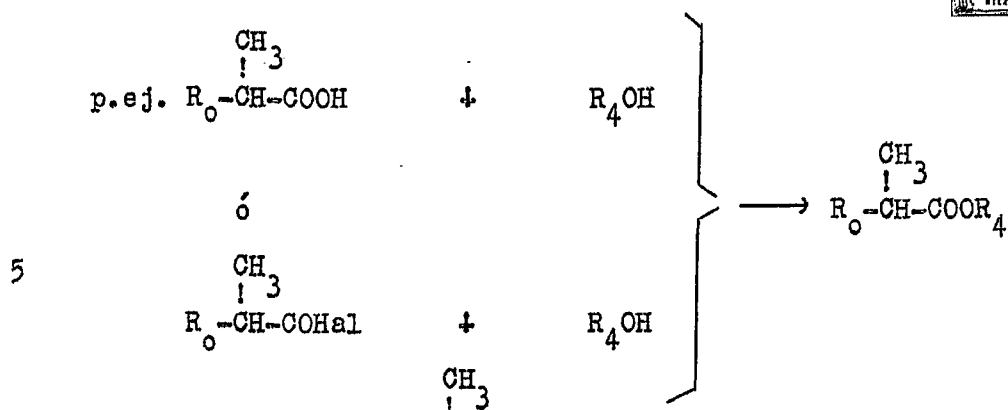
20 fluoruro de hidrógeno, ácido fluorbórico, ácido fluosilícico y ácido hexafluorofosfórico.

#### Esteres

1. Esterificación de los ácidos por medios convencionales:
- 25



14



10 2. Alcohólisis de  $\text{R}_o\text{-CH-Z}_1$ , donde  $\text{Z}_1$  es ciano, carbamólo, o tiocarbamólo N,N-disustituido (p.ej., derivado de morfolina).

3. Por medio de los métodos (3), (6), (8), (10) y (11), que se han descrito bajo el encabezamiento de "Acidos", pero partiendo del éster deseado en vez del ácido.

15 4. Por alcohólisis de las oxazolinas descritas en "Acidos (9)".  $\text{R}_4$  es preferiblemente un radical alcohilo inferior, por ejemplo alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, lo más preferiblemente metilo o etilo, si bien se puede utilizar cualquier radical esterificante adecuado.

20

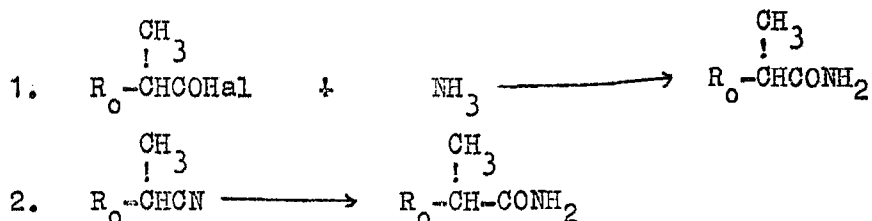
### Amidas

Preparación de las amidas por medios convencionales, p.ej.:

25

6.4.72

401176



5

3. Por medio de los métodos (3), (6), (10) ó (11), que se han descrito bajo el encabezamiento de "Ácidos", pero a partir de la amida en lugar del ácido.

#### 10 Sales

1. Reacción de los ácidos con bases orgánicas o inorgánicas.

2. Hidrólisis alcalina de  $\begin{array}{c} \text{R}_o\text{-CH-Z} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ .

15

Sales inorgánicas típicas que se pueden formar son las sales de sodio y de potasio. Sales orgánicas típicas que se pueden formar son sales de aminas, con inclusión de sales de hidroxilaminas. Por ejemplo, se pueden formar sales con trietilamina o dietilaminoetanol o benzilamina.

20

#### Alcoholes

1. Reducción de los ácidos o, preferiblemente, los ésteres (especialmente alcohol-ésteres). Es un ejemplo el uso de hidruro de aluminio y litio en un disolvente adecuado,

25

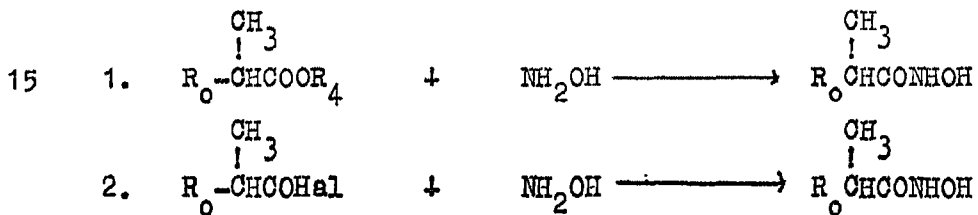


p.ej. éter, seguido por acidificación. Alternativamente, se puede utilizar la hidrogenación en presencia de un catalizador de cobre/óxido de cromo. Los ésteres se pueden reducir con sodio en un alcohol inferior.

- 5 2. Por medio de los métodos (8), (10) ó (11), que se han descrito bajo el encabezamiento de "Ácidos", pero partiendo de un alcohol protegido en lugar del ácido. El alcohol se puede proteger por medio de un grupo convencional fácilmente separable, p.ej. bencilo, el cual se separa finalmente después de las etapas iniciales de síntesis.
- 10

#### Ácidos Hidroxámicos

Preparación por medios convencionales, p.ej.:



A continuación se dan varios Ejemplos no limitativos de la preparación de las materias de partida, la preparación de los compuestos de la invención, y composiciones de la invención.

20

#### Ejemplo 1

25 Se hicieron reaccionar 2,4-difluorocodobenceno

40 1 176



y 4-bromo-3-nitroacetofenona en las condiciones de la reac-  
ción de Ullmann para dar 4-acetil-2',4'-difluoro-2-nitro-  
bifenilo, p.eb. 150-158°C/0,2 mm, y este compuesto se re-  
dujo con cloruro estannoso para dar 4-acetil-2-amino-2',4'-  
5 -difluorobifenilo, p.f. 93-95°C. Por métodos análogos, se  
obtuvieron 4-acetil-2'-cloro-4'-fluoro-2-nitrobifenilo,  
p.eb. 178-190/0,2 mm, p.f. 62-64°C, y 4-acetil-2-amino-  
-2'-cloro-4'-fluorobifenilo, p.f. 84-86°C;  
4-acetil-4'-cloro-2'-fluoro-2-nitrobifenilo, p.eb. 174-180/-  
10 0,2 mm, p.f. 85-86°C, y  
4-acetil-2-amino-2'-fluoro-4'-clorobifenilo, p.f. 115°C;  
4-acetil-2',4'-dicloro-2-nitrobifenilo, p.f. 72-74°C y  
4-acetil-2-amino-2',4'-diclorobifenilo, p.f. 75-76°C;  
4-acetil-2'-4'-dibromo-2-nitrobifenilo, p.eb. 210°C/0,3  
15 mm, y  
4-acetil-2-amino-2',4'-dibromobifenilo, p.f. 107-109°C;  
4-acetil-4'-bromo-2'-fluoro-2-nitrobifenilo, p.f. -  
116-117°C, y  
4-acetil-2-amino-4'-bromo-2'-fluorobifenilo, p.f. 120-121°C;  
20 4-acetil-2'-bromo-4'-fluoro-2-nitrobifenilo, p.eb. -  
188-200°C/0,2 mm, p.f. 75-77°C, y  
4-acetil-2-amino-2'-bromo-4'-fluorobifenilo, p.f. 98-100°C;  
4-acetil-4'-bromo-2'-cloro-2-nitrobifenilo, p.eb. -  
185-190°C/0,2 mm, y  
25 4-acetil-2-amino-4'-bromo-2'-clorobifenilo, p.f. 93-95°C; y

401176



4-acetil-2'-bromo-4'-cloro-2-nitrobifenilo, p.f. 84-86°C; y  
4-acetil-2-amino-2'-bromo-4'-clorobifenilo, p.f. 98-100°C.

Ejemplo 2

5                    Se sometió 4-acetil-2-amino-2',4'-difluorobife  
nilo, preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, a  
la reacción de Schiemann, utilizando ácido fluobórico pa  
ra dar 4-acetil-2,2',4'-trifluorobifenilo, p.f. 92-94°C.  
Por un método similar, a partir de los productos apropia  
10 dos en el Ejemplo 1, se obtuvieron 4-acetil-4'-cloro-2,2'  
-difluorobifenilo, p.f. 69-70°C y 4-acetil-4'-bromo-2,2'  
-difluorobifenilo, p.f. 75-76°C.

Ejemplo 3

15                    Se sometió 4-acetil-2-amino-2',4'-difluorobife  
nilo del Ejemplo 1 a la reacción de Sandmeyer, utilizando  
cloruro cuproso para dar 4-acetil-2-cloro-2',4'-difluoro  
bifenilo, p.eb. 132-134°C/0,3 mm. Por un método similar,  
se obtuvieron, a partir de la materia de partida apropia  
20 da, 4-acetil-2,2'-dicloro-4-fluorobifenilo, 4-acetil-2,4'  
-dicloro-2'-fluorobifenilo, p.eb. 134-138°C/0,05 mm; 4-ace  
til-2,2',4'-tricolorobifenilo, p.eb. 154-155°C/0,2 mm;  
4-acetil-2',4'-dibromo-2-clorobifenilo, p.eb. 174-178°C/  
0,5 mm; 4-acetil-4'-bromo-2-cloro-2'-fluorobifenilo, p.eb.  
25 165-170°C/0,1 mm; 4-acetil-2'-bromo-2-cloro-4'-fluorobife

401176



nilo, p.eb. 168-170°C/0,1 mm; y, utilizando bromuro cu -  
proso en lugar de cloruro cuproso en la reacción de Sand  
meyer, 4-acetil-2,2',-4'-tribromobifenilo, p.f. 73-75,5°C;  
4-acetil-2,4'-dibromo-2'-fluorobifenilo, p.f. 63-64°C;  
5 4-acetil-2,2' dibromo-4'-fluorobifenilo, p.eb. 166-168°C/-  
0,8 mm; 4-acetil-2,4'-dibromo-2'-clorobifenilo, p.f.  
53-54°C, y 4-acetil-2,2'-dibromo-4'-clorobifenilo, p.f.  
75-77°C.

10 Ejemplo 4

Se hicieron reaccionar 2,4-dicloroyodobenceno  
y 2,5-dibromonitrobenceno en las condiciones de reacción  
de Ullmann para dar 4-bromo-2',4'-dicloro-2-nitrobifenilo,  
p.f. 112-115°C. Se redujo este compuesto con cloruro es-  
tannoso para dar 2-amino-4-bromo-2',4'-diclorobifenilo,  
15 p.eb. 170-175°C/0,2 mm. Se sometió este compuesto a la  
reacción de Schiemann utilizando ácido fluobórico para  
dar 4-bromo-2',-4'-dicloro-2-fluorobifenilo, p.f. 63-65°C.  
Se hizo reaccionar este compuesto con cianuro cuproso en  
20 dimetil-formamida para dar 2',4'-dicloro-4-ciano-2-fluo-  
robifenilo, p.f. 98-103°C, que se hizo reaccionar después  
con yoduro de metilmagnesio seguido por hidrólisis con  
ácido clorhídrico diluido para dar 4-acetil-2',4'-diclo-  
ro-2-fluorobifenilo, p.f. 65-67°C.

25

6.4.72

Ejemplo 5

Se sometió el 4-acetil-2-amino-2'-cloro-4'-fluorobifenilo, obtenido en el Ejemplo 1, a diazotación en ácido fluorhídrico con nitrito sódico para dar 4-acetil-2'-cloro-2,4'-difluorobifenilo, p.eb. 140-160°C/1 mm. Por un método análogo, empleando las materias de partida apropiadas del Ejemplo 1, se obtuvieron 4-acetil-2',4'-dibromo-2-fluorobifenilo; 4-acetil-2'-bromo-2,4'-difluorobifenilo; 4-acetil-4'-bromo-2'-cloro-2-fluorobifenilo y 4-acetil-2'-bromo-4'-cloro-2-fluorobifenilo.

Ejemplo 6

Se trató 4-acetil-2,2',4'-trifluorobifenilo del Ejemplo 2 con isopropóxido de sodio y cloroacetato de etilo de acuerdo con la reacción de Darzens para dar una mezcla de ésteres que contenía el éster isopropílico crudo del ácido 3-(2,2',4'-trifluorobifenilil)2,3-epoxibutírico, que se hidrolizó con hidróxido sódico/alcohol acuoso para dar una sal de sodio cruda de dicho ácido butírico. Se descarboxiló ésta por calentamiento a 90°C para dar aldehído 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 132-134°C/1 mm. Cada uno de los restantes 4-acetil-trihalobifenilos producidos en los Ejemplos 2 a 5 se sometió al mismo procedimiento para producir los correspondientes aldehídos trihalogenados. Tales aldehídos

401176



inolufan, entre otros, aldehído 2-(4'-cloro-2,2'-difluoro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 174-180°C/0,1 mm; aldehído 2-(2,4'-dicloro-2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 152-156°C/0,1 mm; aldehído 2-(2'-4'-dicloro-2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 160-162°C/0,3 mm; aldehído 2-(2,2',4'-tricloro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 190-192°C/1,0 mm; aldehído 2-(2,4'-dibromo-2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 167-170°C/0,1 mm; aldehído 2-(4'-bromo-2'-difluoro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 145-146°C/0,07 mm; aldehído 2-(4'-bromo-2-cloro-2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 155-160°C/0,07 mm, y aldehído 2-(2-bromo-4'-cloro-2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico, p.eb. 158-160°C/0,07 mm.

15 Ejemplo 7

Se añadió sulfato de hidroxilamina (3,02 g) a una solución acuosa de acetato sódico [preparada a partir de ácido acético glacial (2,4 ml), hidróxido sódico acuoso 18 N (2,34 ml) y agua (23 ml) ]. Se añadió aldehído 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico (8,26 g) en etanol (23 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas y después a 90°C durante 1 minuto. Después de enfriar, la oxima precipitada se suspendió en agua que contenía sulfato de níquel (0,2 g) y se calentó a reflujo para obtener una suspensión acuosa

401176



de 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionamida. Se aña  
dió después hidróxido sódico acuoso (18 N, 6,75 ml) y se  
continuó el calentamiento a reflujo durante 24 horas. La  
solución resultante se enfrió a 40°C, se acidificó con  
5 ácido clorhídrico concentrado, y el producto se aisló en  
éter. Después de cierta purificación por una técnica con  
vencional de extracción por retroceso con carbonato potá  
sico acuoso, se evaporó a sequedad el extracto etéreo fi  
nal. Este ácido crudo, disuelto en cloruro de metileno,  
10 se sometió a cromatografía en una columna de un adsorben  
te sintético de óxido de magnesio/gel de sílice. La eva  
poración del producto de elución y la recristalización  
del residuo en éter de petróleo (p.eb. 80-100°C) dió áci  
do 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f.  
15 105-108°C.

Por un método análogo se obtuvieron, a partir  
de los aldehidos apropiados del Ejemplo 6, los ácidos  
propiónicos correspondientes. Los datos físicos para los  
diversos compuestos obtenidos se presentan en la Tabla  
20 siguiente, en la que los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  designan  
los sustituyentes en la fórmula I, y la cifra que apare  
ce en la columna de la derecha es el punto de fusión del  
ácido resultante.

25

6.4.72

401176



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p.f.(°C)
	F	F	Cl	91-93
5	F	Cl	F	104
	F	Cl	Cl	111-114
	Cl	F	F	95-6
	Cl	F	Cl	126-7
	Cl	Cl	F	96-99
10	Cl	Cl	Cl	90-92
	Br	Br	Br	Vidrio
	Br	Br	F	Vidrio
	Br	Br	Cl	Vidrio
	Br	F	Br	127-128
15	Br	F	F	127
	Br	F	Cl	129-130
	F	Br	Br	Vidrio
	F	Br	F	87-89
	F	Br	Cl	91-94
20	Br	Cl	Br	Vidrio (Sal de bencilamina, 126-8)
	Br	Cl	F	109-112
	Cl	Br	Br	Vidrio (Sal de bencilamina, 118-121)
	Cl	Br	F	90-92
25	F	Cl	Br	Vidrio
	Cl	F	Br	119-120
	F	F	Br	112-113,5

401176



Ejemplo 8

Se añadió bencilamina (0,15 ml) a una solución etérea de ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico (280 mg en 20 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 15 minutos, y después de ello se recogió la sal, se lavó con éter y se recrystalizó en una mezcla de acetona y gasolina ligera (p.eb. 40-60°C). El producto era 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionato de bencilamonio, p.f. 133-134°C.

Por el mismo método, partiendo del ácido apropiado, se obtuvo 2-(2',4'-dicloro-2-fluoro-4-bifenilil)propionato de bencilamonio, p.f. 111-113°C. Por el mismo método se obtienen otras sales orgánicas.

Ejemplo 9

Se añadió una solución de hidróxido sódico (0,1 g) en agua (1,0 ml) a una solución de ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico (0,5 g) en acetona (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se filtró la sal resultante, se lavó con acetona y se recrystalizó en agua. El 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionato sódico resultante tenía un p.f. de 222-224°C. Por el mismo método se obtienen otras sales inorgánicas, especialmente de sodio.

401176



Ejemplo 10

Se calentó a reflujo durante una noche una mezcla de ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico (2,0 g), etanol absoluto (25 ml), y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 ml). Se enfrió la solución, se diluyó con agua y se aisló en éter el éster. La destilación dió un aceite incoloro de p.eb. 124-126/0,3 mm, que solidificó y se cristalizó luego en gasolina ligera (p.eb. 40-60°C) dando agujas incoloras de 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionato de etilo, p.f. 36-38°C.

De la misma manera, se obtuvo 2-(4'-bromo-2,2'-difluoro-4-bifenilil)propionato de etilo, p.eb. 152-153°C/0,1 mm. Por el mismo método se obtienen otros ésteres de alcanos inferiores, especialmente aquéllos en los que el grupo alcohol contiene de 1 a 4 átomos de carbono, a partir de ácidos producidos en el Ejemplo 7.

Ejemplo 11

Se calentaron a reflujo durante 1 hora, 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionato de etilo (708 mg) (Ejemplo 10) en etanol (5 ml) y agua (5 ml) que contenía hidróxido sódico (0,4 ml de solución 18 N). Se destiló el etanol y se enfrió y acidificó la mezcla residual. El ácido sólido se recogió, se lavó, se secó y se recrystalizó en gasolina ligera (p.eb. 80-100°C) para formar agujas inco

401176



loras, p.f. 107-108,5°C.

Ejemplo 12

Se añadió durante 5 minutos una solución de  
5 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionato de etilo  
(0,5 g) en éter seco (10 ml) a una suspensión agitada de  
hidruro de aluminio y litio (0,1 g) en éter seco (10 ml).  
Después de calentar a reflujo durante 90 minutos, se des-  
compuso el exceso de hidruro por adición sucesiva de éter  
10 húmedo, agua, y por último ácido sulfúrico diluido.

El propanol se aisló en éter, se lavó, se secó, se eva-  
poró y se destiló dando un aceite opalescente incoloro,  
p.eb. 140-142/0,7 mm, que se solidificó y se cristalizó  
después en gasolina ligera (p.eb. 62-68°C) dando agujas  
15 incoloras de 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propan-1-ol,  
p.f. 58-59°C.

De la misma manera, pero utilizando las materias  
de partida adecuadas, se obtuvieron 2-(4'-bromo-2,2'-di-  
fluoro-4-bifenilil)propan-1-ol, p.eb. 139-140°C/0,05 mm,  
20 y 2-(2'-4'-dicloro-2-fluoro-4-bifenilil)propan-1-ol,  
p.eb. 174-176°C/2 mm, pudiendo obtenerse otros alcoholes  
por el mismo método a partir de los ácidos producidos en  
el Ejemplo 7.

Ejemplo 13

25 Se disolvió ácido 2-(2',4'-dicloro-2-fluoro-4-

401176



-bifenilil)propiónico (1,2 g) en metanol (10 ml) y  $H_2SO_4$  concentrado (0,3 ml), y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se separó el metanol y se diluyó el residuo con agua; se extrajo con éter, se lavó con carbonato potásico acuoso, a continuación con agua, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se separó el éter y se destiló a vacío el residuo. El producto era 2-(2',4'-dicloro-2-fluoro-4-bifenilil)propionato de metilo, p.eb. 167-168°C/1 mm.

10 Ejemplo 14

Se calentó a reflujo ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico (1,0 g) en cloruro de tionilo (10 ml) durante 1 hora. Se separó por destilación el exceso de cloruro de tionilo, y el cloruro de ácido residual disuelto en éter (10 ml) se añadió gota a gota a amoníaco (10 ml, densidad = 0,880), se agitó y se enfrió en hielo. Al cabo de 15 minutos, se añadió una cantidad adicional (250 ml) de éter para disolver la amida, y la capa etérea se lavó con amoníaco diluido y agua, se secó, y se evaporó.

La recristalización en cloruro de metileno/gasolina ligera (p.eb. 40-60°C) dió agujas incoloras de 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionamida, p.f. 136-137°C. Otras amidas se pueden obtener por el mismo método, a partir de los ácidos producidos en el Ejemplo 7.

Ejemplo 15

4-acetil-2,2',4'-trifluorobifenilo (Ejemplo 2),  
por calentamiento a reflujo con azufre y morfolina de  
acuerdo con la reacción de Willgerodt seguida por hidró-  
5 lisis ácida, dió el ácido 2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil-  
acético, p.f. 145-147°C. La esterificación por calentamien-  
to a reflujo con etanol y ácido sulfúrico proporcionó  
2,2',4'-trifluoro-4-bifenililacetato de etilo, p.eb. 130-  
136°/0,4 mm, p.f. 50-52°C, que, después de la reacción  
10 con carbonato de etilo y etóxido sódico seguida por sul-  
fato de metilo, dió 2-metil-2-(2,2',4'-trifluoro-4-bife-  
nilil)-malonato de etilo y, después de hidrólisis con hi-  
dróxido sódico acuoso y etanol, dió ácido 2-metil-2-(2,2',4'-  
-trifluoro-4-bifenilil)malónico.

15 Se descarboxiló ácido 2-metil-2-(2,2',4'-tri-  
fluoro-4-bifenilil)malónico (1,9 g) por calentamiento a  
180-200°C durante 30 minutos. El material residual se pu-  
rificó por cromatografía preparativa en capa sobre gel  
de sílice PF<sub>254</sub>, utilizando la mezcla disolvente consti-  
20 tuida por ácido acético al 5% y gasolina ligera (p.eb.  
60-80°C) y eluyendo con acetato de etilo. El residuo cris-  
talino que quedó después de la separación de acetato de  
etilo se recrystalizó en gasolina ligera (p.eb. 80-100°C)  
para dar ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propióni-  
25 co, p.f. 105-107°C.

401176



Ejemplo 16

Se añadió gota a gota hidróxido potásico (3,04 ml de solución 13,2 N), diluido con agua (7,3 ml) a una solución agitada de nitrato de plata (6,8 g) en agua (8 ml). La suspensión de óxido de plata se diluyó con etanol (9 ml) seguido por adición lenta de una solución de aldehído 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico (5,1 g) (Ejemplo 6) en etanol (17 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron por espacio de 1 hora, hidróxido potásico (1,8 ml de solución 13,2 N) y agua (1,8 ml), manteniéndose la temperatura entre 43 y 45°C. Después de agitar a 40°C durante 30 minutos, se recogió la plata y se lavó con agua. Se separó el etanol del filtrado por destilación a presión reducida, se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluido, y el ácido se aisló en éter y se extrajo en solución de carbonato potásico (2,5%). Se acidificaron los extractos acuosos y el ácido liberado se aisló en éter, se lavó con agua, se secó y se evaporó. El ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico residual, después de recristalización en gasolina ligera (p.eb. 80-100°C), tenía un p.f. de 105-108°C.

Ejemplo 17

Se agitó 2-[1-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)-7-

401176



-4,4-dimetil-2-oxazolina (0,53 g), y se calentó a reflujo con ácido clorhídrico (5 ml de solución 2 N) durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con éter y se extrajo este último con solución de carbonato potásico al 2,5%. Los extractos acuosos se acidificaron con ácido clorhídrico diluido y el precipitado se aisló en éter, se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se recristalizó en gasolina ligera (p.eb. 80-100°C) para dar ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico, p.f. 107-108,5°C.

Ejemplo 18

Se añadió gota a gota hidróxido potásico (1,0 g) en metanol (20 ml) a una solución de 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionato de metilo (0,42 g) y clorhidrato de hidroxilamina (0,5 g) en metanol (10 ml) hasta que la solución fué exactamente alcalina al tornasol. Después de permanecer en reposo durante una noche a la temperatura ambiente, el filtrado de las sales inorgánicas se evaporó para dar un volumen pequeño, se diluyó con agua, se lavó con éter, se acidificó con ácido clorhídrico diluido, se extrajo de nuevo con éter, se lavó con agua, se secó y se evaporó a sequedad. Se recristalizó el residuo en benceno para dar ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propionhidroxámico, p.f. 148-150°C (con descomposición).

401176

Ejemplo 19

Se prepararon cápsulas de gelatina dura del Núm.

5, cada una de las cuales contenía lo siguiente:

	(a) ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico	5 mg
5	lactosa	95 mg
	(b) ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico	5 mg
	fosfato cálcico	5 mg
	almidón de maíz	90 mg
	(c) ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico	5 mg
10	almidón de maíz	} partes iguales en peso 95 mg
	lactosa	
	fosfato cálcico	

Ejemplo 20

15 La mezcla siguiente (partes en peso) se convirtió en tabletas de la manera convencional, conteniendo cada tableta 5 mg de ingrediente activo:

	ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico	5
20	almidón de maíz	30
	lactosa	163
	ácido esteárico	1
	estearato de magnesio	1

25 Se prepararon composiciones análogas a las descritas en los Ejemplos 19 y 20, que contenían como ingre



diente activo otros compuestos de la invención.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 26 de Marzo de 1971, bajo el Número 7936/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

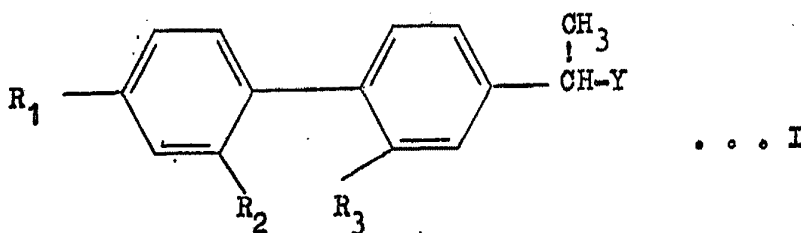
REIVINDICACIONES

15

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:

20

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I:



25

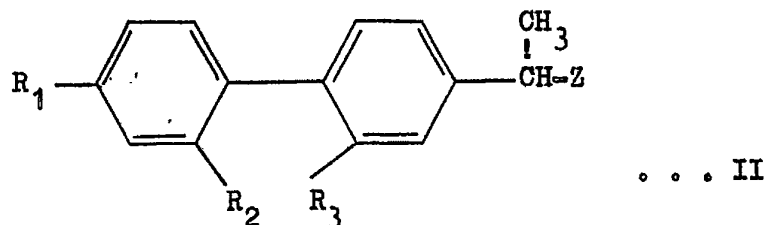
6.4.72

401176



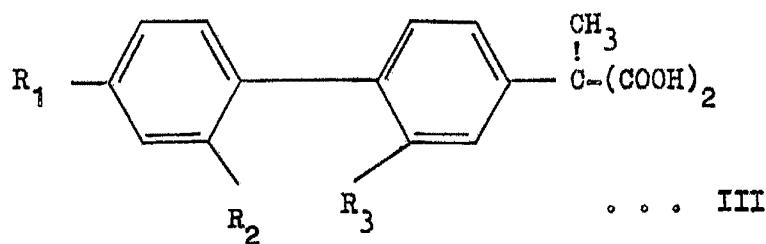
en la cual  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan, individualmente,  
 de entre flúor, cloro y bromo Y es  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  ó  
 $\text{CONHOH}$ ; junto con ésteres, sales inorgánicas y sales orgá  
 nicas farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos,  
 5 donde Y es  $\text{COOH}$  y sales inorgánicas en las que Y es  $\text{CONHOH}$ ;  
caracterizado por (1) hidrolizar un compuesto de la fór-  
 mula general II

10



en la cual Z es ciano, carbamoilo, tiocarbamoilo N,N-di-  
 15 sustituido, ó  $\text{COOR}_4$  donde  $R_4$  es un grupo formador de éster;  
 ó (2) descarboxilar un compuesto de fórmula general III

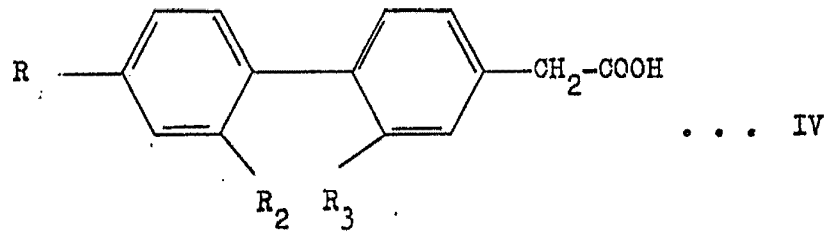
20



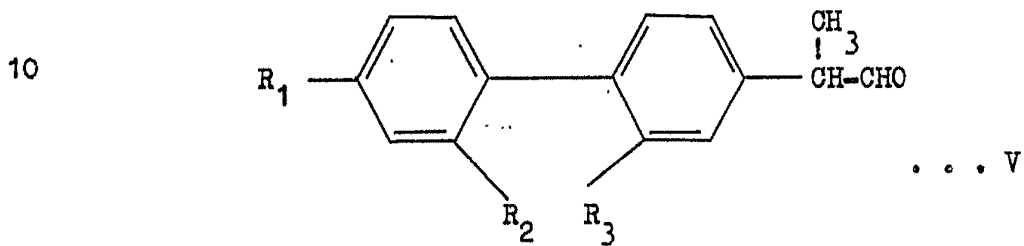
ó (3) metilar un compuesto de fórmula general IV

25

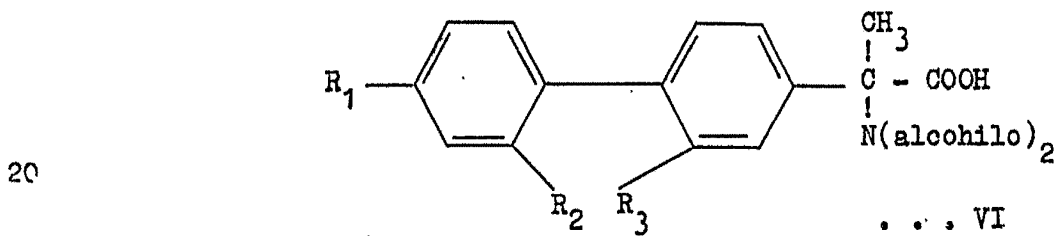
6.4.72



o un éster o una amida del mismo; ó (4) oxidar un compuesto de fórmula general V



15 ó (5) someter a escisión reductora un compuesto de fórmula general VI

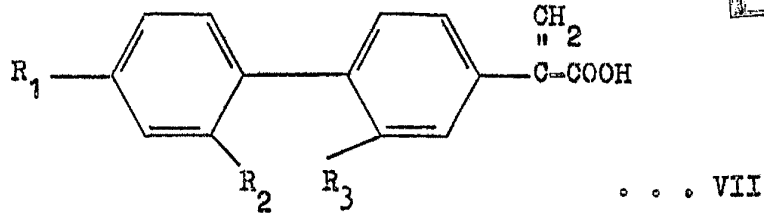


ó (6) hidrogenar un compuesto de fórmula general VII

25

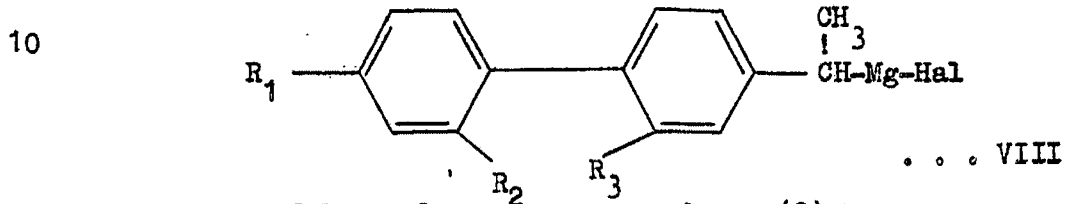
6.4.72

401176



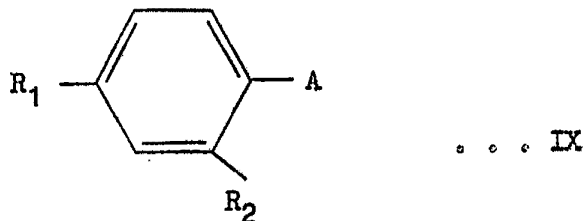
5

o un éster o una amida del mismo; ó (7) tratar con dióxido de carbono un compuesto de fórmula general VIII

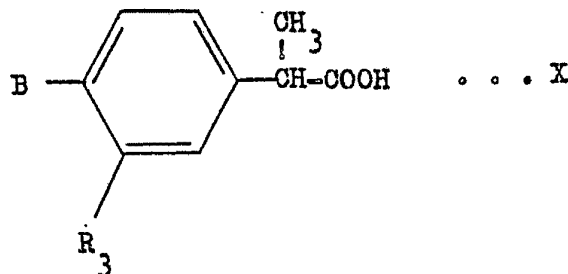


en la cual Hal es cloro, bromo o yodo; u (8) hacer reaccionar un compuesto de fórmula general IX

15

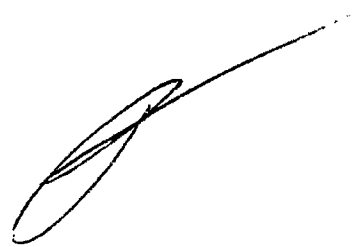


20 con un compuesto de fórmula general X



25

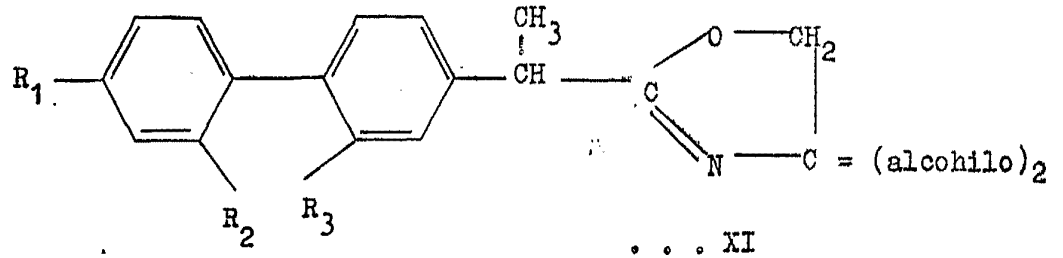
6.4.72





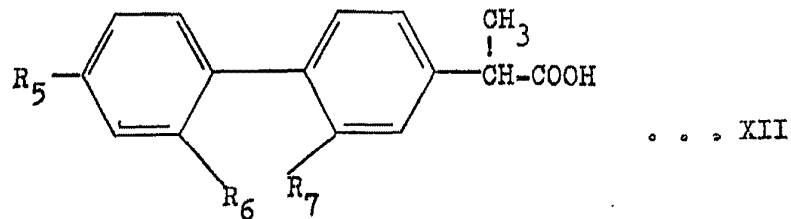
o un éster o alcohol derivado del mismo, donde A y B son átomos de halógeno; ó (9) someter a hidrólisis o alcoholólisis un compuesto de la fórmula general XI

5



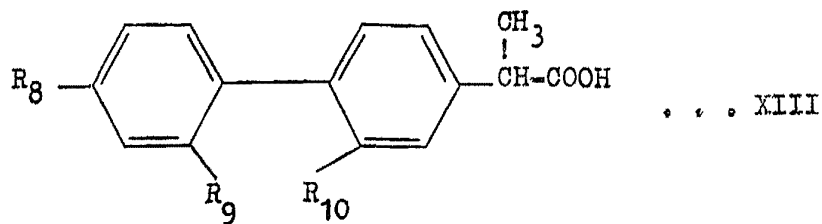
10 ó (10) separar dióxido de azufre a partir de un compuesto de la fórmula general XII

15

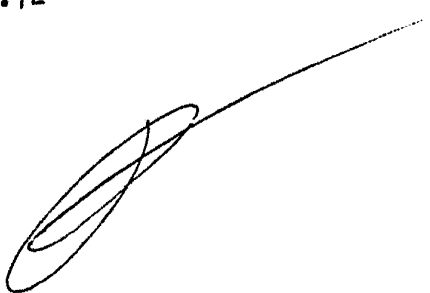


o un éster, amida o alcohol derivado del mismo, en el cual al menos uno de los símbolos  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  es un grupo halosulfonilo, y los símbolos restantes corresponden a los valores deseados de  $R_1$ ,  $R_2$  ó  $R_3$ ; u (11) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general XIII

20



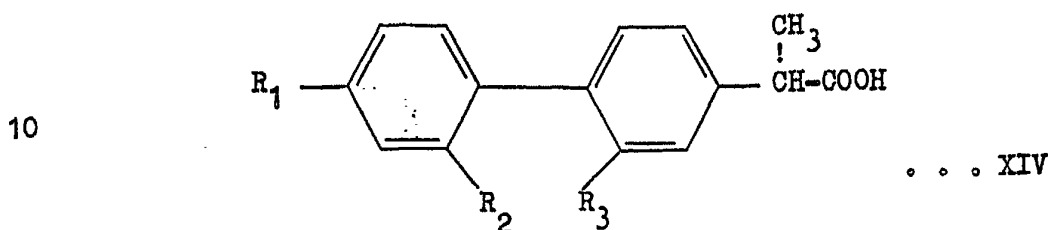
25



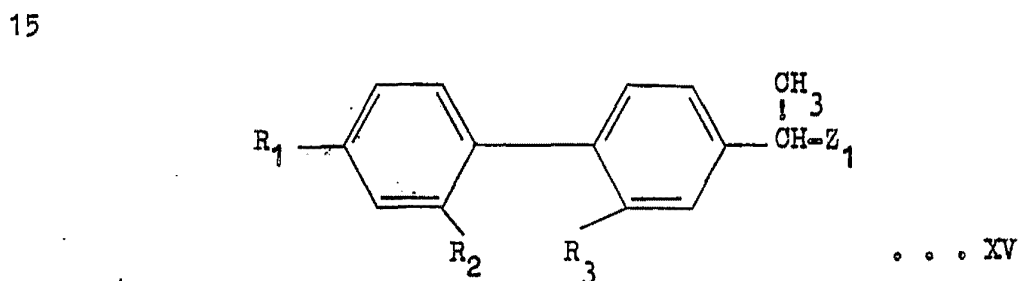
401176



o un éster, amida o alcohol derivados del mismo; en el cual al menos uno de los símbolos  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  es un grupo amino y los otros símbolos corresponden a los valores deseados de  $R_1$ ,  $R_2$  ó  $R_3$  con un agente capaz de convertir dicho grupo amino en el átomo de halógeno deseado; ó (12) esterificar un compuesto de la fórmula general XIV



ó (13) someter a alcoholólisis un compuesto de la fórmula general XV

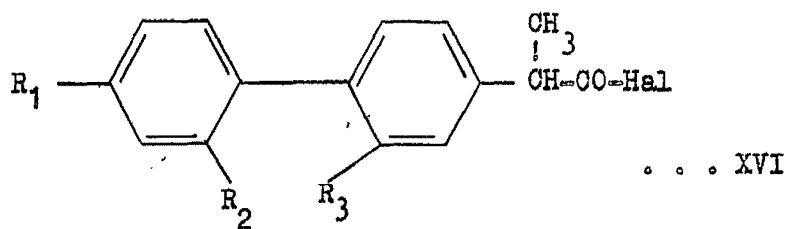


20

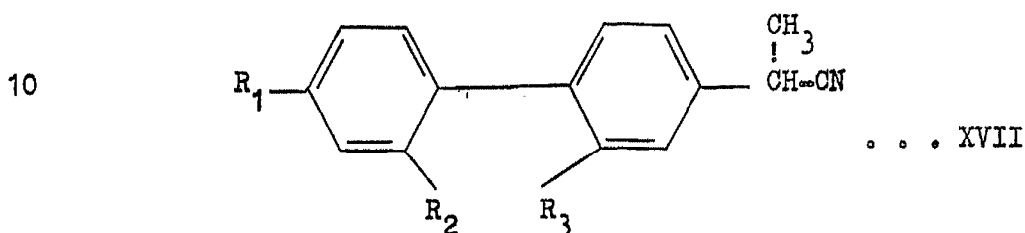
en la cual  $Z_1$  es ciano, carbamoilo ó tiocarbamoilo N,N-disustituido; ó (14) amidar un compuesto de la fórmula general XVI

25

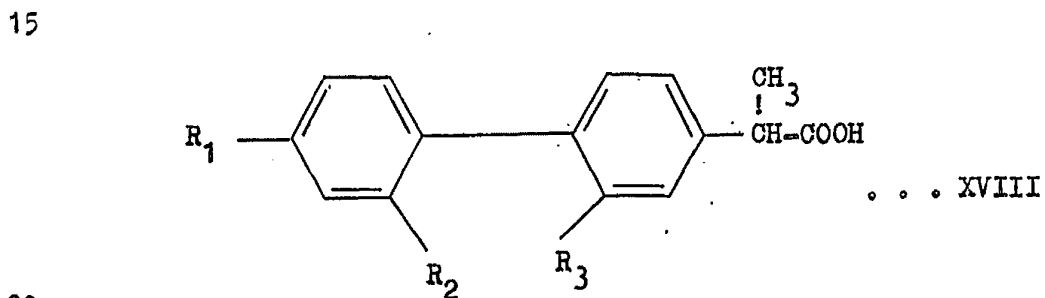
6.4.72



en la cual Hal es un átomo de halógeno; ó (15) hidrolizar un compuesto de la fórmula general XVII



para convertir el grupo ciano en un grupo carbamóilo; ó (16) reducir un compuesto de la fórmula general XVIII

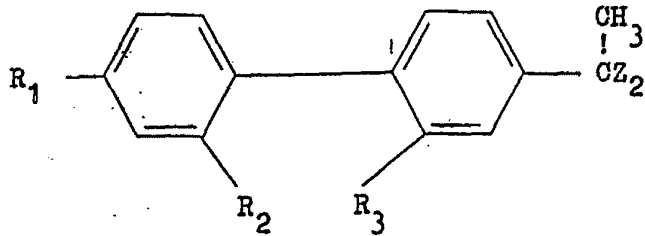


o un éster del mismo para convertir el grupo COOH en CH<sub>2</sub>OH; ó (17) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general XIX

25

6.4.72

401176



. . . XIX

5

donde  $Z_2$  es  $COOR_4$  ó  $COHal$ , con hidroxilamina; y, si se desea, formar una sal farmacéuticamente aceptable de cualquier ácido así obtenido.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUESTROS ACIDOS PROPIONICOS SUSTITUIDOS Y SUS DERIVADOS".

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

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

Madrid,

14 ABR. 1972

P.A.

Alberto de *[Signature]*  
Por Poder