

417792



20 NOV 1974

P.- 55.148

Case 5/551

417792

Int. Cl.²: C07c

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

con domicilio en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE BIFENILO"

(Clase Internacional C07c)

- 1 -

11-11-74

417792

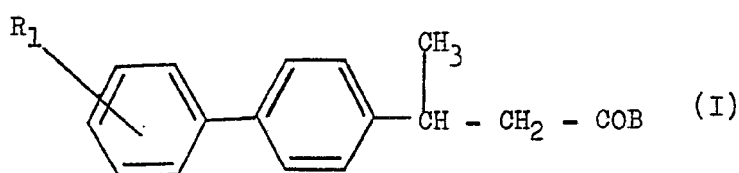
22

NOV 1974



El invento concierne a nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I

5



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, y a un procedimiento para su preparación.

Los compuestos de la fórmula general I poseen propiedades farmacológicamente valiosas; especialmente
15 tienen un efecto antiflogístico.

En la fórmula I anterior:

R_1 significa un átomo de halógeno y

B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aral-

20

xi o un grupo de la fórmula $-N \begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$, en que R_3 y R_4 ,

que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcohol inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo.

25

Los compuestos de la fórmula general I pueden

417792

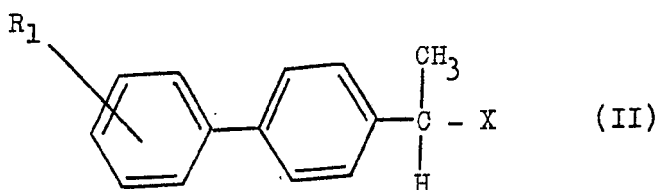
22 NOV 1951



ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que B significa el grupo hidroxilo, por reacción de compuestos de la fórmula general II,

5



10

en que R_1 es como se ha definido inicialmente y X significa el grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un radical aciloxi cualquiera, con un 1,1-dihalógenoetileno, preferiblemente con 1,1-dicloroetileno, en ácido sulfúrico, que contiene ventajosamente trifluoruro de boro, siendo hidrolizado a continuación, por adición de agua, el producto intermedio que se forma.

15

20

Los compuestos de la fórmula general I, si no habían sido preparados a partir de productos intermedios ópticamente activos, resultan en forma de racematos, que pueden ser desdoblados con facilidad mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes individuales ópticamente activos. Se ha acreditado especialmente en este caso el desdoblamiento de racematos con quinina.

25

417792

22 NOV 1974



Un ácido de la fórmula general I así obtenido (en este caso B significa el grupo hidroxilo) puede ser transformado en caso deseado a continuación, de manera de por sí conocida, en sus ésteres:

5 Los ácidos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxilo, pueden ser transformados en caso deseado en sales, por ejemplo en sales con bases orgánicas o inorgánicas. En calidad de bases orgánicas se han acreditado especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexilamina y piperazina.

10 Si se quieren obtener compuestos de la fórmula

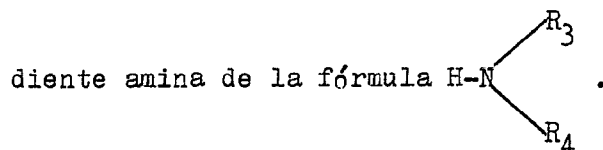
la general I, en la que B significa el radical $\begin{matrix} & R_3 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R_4 \end{matrix}$,

15 se hace reaccionar un éster de la fórmula general I, en que B representa un grupo alcoxi, con una amina primaria o secundaria. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, preferiblemente en un alcohol o en un hidrocarburo aromático, a temperatura elevada y a presión asimismo elevada. No obstante también pueden obtenerse las amidas de ácido de la fórmula general I haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general I en que B representa un átomo de halógeno, por lo tanto un halogenuro de ácido, con una correspon-

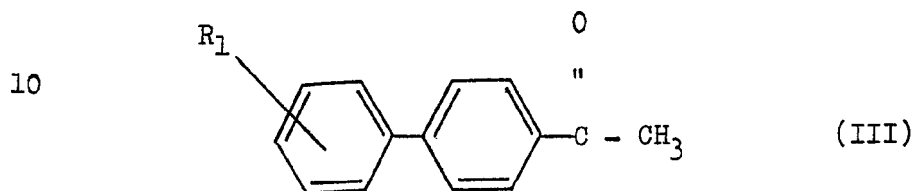
25

417792

22 NOV 1974



Los compuestos de partida de la fórmula general II, en la que X significa el grupo hidroxilo, parcialmente conocidos en la bibliografía, pueden obtenerse
 5 fácilmente por reducción de cetonas de la fórmula general III,



con hidruros metálicos complejos, especialmente con borohidruro de sodio. Compuestos de la fórmula general II, en la que X significa un átomo de halógeno o un grupo aciloxi, pueden ser preparados con facilidad a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula general II, en la que X representa el grupo hidroxilo, de manera
 15 de por sí conocida, por tratamiento, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, con un halogenuro de fósforo o con halogenuro de tionilo o respectivamente por acilación. Las cetonas de la fórmula general III pueden ser obtenidas de manera sencilla a partir de un bifenilo adecuadamente sustituido mediante reacción con cloruro de
 20
 25

417792 22 NOV. 1974



acetilo en presencia de cloruro de aluminio anhidro.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especialmente poseen un buen efecto antiflogístico.

5 Tomando en consideración su actividad anti-glogística absoluta y su toxicidad se investigaron por ejemplo las siguientes sustancias:

ácido 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico = A
ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico = B
10 y amida de ácido 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butírico = C

Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenil-butazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema con caolín y al edema con carragenina de la pata posterior de la rata así como en cuanto a su toxicidad aguda después de administración por
15 vía oral a la rata.

a) Edema con caolín de la pata posterior de la rata.

La provocación del edema se efectuó correspondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch.
20 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER
25 y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

417792

22



Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de provocarse el edema, por sonda de garganta. 5 horas después de haberse provocado el edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los animales tratados con sustancia de ensayo con los valores obtenidos con animales testigo tratados de modo simulado. Mediante extrapolación gráfica se determinó, a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE₃₅).

b) Edema con carragenina de la pata posterior de la rata

Para provocar el edema sirvió, de modo correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de haberse provocado el edema.

Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de haberse provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con caolín.

417792

22 NOV 1974



c) Toxicidad aguda.

La DL₅₀ fue determinada, después de administración por vía oral, a ratas FW 49 machos y hembras (a partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en
5 tilosa.

El cálculo de la DL₅₀ se efectuó, siempre que fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron en el
10 espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

d) El índice terapéutico, como medida de la amplitud terapéutica, fue calculado por formación del cociente entre la DL₅₀ oral en la rata y la DE₃₅ determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto
15 antiexsudativo (valor medio entre el valor del ensayo del edema con caolín y el valor del ensayo del edema con carragenina).

Los resultados logrados con estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla. Los compuestos citados superan a la conocida fenil-butazona en su efecto
20 antiflogístico deseado.

Dado que la toxicidad no experimenta un aumento paralelamente al efecto antiflogístico, los compuestos reivindicados superan a la fenil-butazona en su índice
25 terapéutico en un factor de 2 o más.

417792

417792



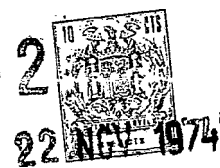
Sustancia	Edema con carfilin DE ₃₅ oral mg/kg	Edema con carrazenina DE ₃₅ oral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ ug/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Renil butazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A	19	10,5	14,8	540	422 - 691	36,5
B	18,5	15	16,8	745	596 - 931	44,3
C	21	16,5	18,8	587	462 - 745	31,2

417792

Sustancia	Edema con carlín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Ve I c
Fenil butazona	58	69	
A	19	10,5	
B	18,5	15	
C	21	16,5	

11-11-74

417792



Edema con carragenina DE ₃₅ per-oral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Índice terapéutico
		mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅
69	63,5	864	793 - 942	13,6
10,5	14,8	540	422 - 691	36,5
15	16,8	745	596 - 931	44,3
16,5	18,8	587	462 - 745	31,2

417792

22 NOV. 1974



Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplos de la preparación de sustancias de partida:

5 Ejemplo A

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano

Se introduce cloruro de hidrógeno durante dos horas a la temperatura ambiente, con agitación, en una solución de 151 g (0,7 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etanol [p. de f. 89°C (en éter de petróleo)] en 1 litro de benceno, controlándose el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa delgada. Después de reacción total del carbinol se separa el disolvente por destilación y se obtiene con rendimiento cuantitativo el 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano.

Si se introduce bromuro de hidrógeno en el carbinol y se trabaja del mismo modo, se obtiene el 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano con rendimiento también cuantitativo.

20 [Punto de fusión: 42°C (en ciclohexano)] .

Ejemplo B.

1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloro-etano.

A la temperatura ambiente, en una solución de 23 g (0,1 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etanol (p. de eb. 0,05 121-122°C) en benceno, a la que se habían

417792



22 NOV. 1974

agregado 14 g de sulfato de sodio anhidro, se introduce
cloruro de hidrógeno durante $2\frac{1}{2}$ horas, controlándose el
progreso de la reacción por cromatografía en capa del-
gada. Despues de reacción total del carbinol se separa
5 el disolvente por destilación y se obtiene con rendi-
miento cuantitativo el 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-clo-
ro-etano, que solidifica al enfriar y luego funde a
43-45°C.

Ejemplo C

10 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano

Se introduce bromuro de hidrógeno durante 3
horas a la temperatura ambiente, con agitación, en una
solución de 21,6 g (0,1 moles) de 1-(4'-fluor-4-bifeni-
lil)-1-etanol (p. de f. 101-102°C) en 200 ml de benceno
15 a la que se habían agregado 14 g de sulfato de sodio
anhidro, controlándose el progreso de la reacción por
cromatografía en capa delgada. Después de reacción to-
tal del carbinol se separa el disolvente por destila-
ción y se obtiene con rendimiento cuantitativo el
20 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano, que después de
la recristalización en éter de petróleo funde a 56-57°C.

Ejemplo D

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-yodo-etano

25 A una solución de 16,4 g (0,11 moles) de yodu-
ro de sodio en 150 ml de acetona absoluta se añade gota

417792

22

NOV 1974



a gota, con agitación, a la temperatura ambiente una
solución de 23,4 g (0,1 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenil-
lil)-1-cloro-etano en 50 ml de acetona absoluta, luego
se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se
5 filtra con succión el cloruro de sodio resultante. El
producto filtrado es liberado del disolvente y el resi-
duo remanente es recogido en éter. La solución en éter
se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se
separa el disolvente por destilación, quedando 25 g de
10 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-yodo-etano, que es sometido
a tratamiento sin purificación adicional.

Calculado : I = 38,9 %. Encontrado: I : 39,9%.

Ejemplos de la preparación de los productos

finales:

15 Ejemplo 1.

Ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

A 540 g de ácido sulfúrico al 90%, que contiene
disuelto 8% de trifluoruro de boro, se añade gota a
gota con agitación a 0°C una solución de 58,1 g (0,25
20 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etanol (p. de eb. 0,3
140°C) en 242 g (2,5 moles) de 1,1-dicloroetileno. Una
vez terminada la adición se prosigue la agitación duran-
te dos horas más a la temperatura ambiente, se incorpora
la mezcla de reacción en hielo y en agua y se recoge en
25 éter el aceite separado. La solución en éter es extraída

417792

22 NOV 1974



5 con 500 ml de lejía de sosa al 10%. La solución acuosa alcalina se acidifica con ácido clorhídrico al 15%, se recoge en éter el precipitado que resulta en este caso, se seca con sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación.

Se obtienen 39 g (57% de la teoría) de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 128-129°C (en ciclohexano).

10 La sal de ciclohexilamina del ácido funde a 179-180°C.

De igual modo se prepararon los siguientes compuestos:

ácido 3-(4'-fluo~~r~~-4-bifenilil)-butírico;
p. de f.: 141-143°C (en etanol);

15

ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico;
p. de f.: 106-108°C.

20 ácido 3-(2'-fluo~~r~~-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 97-99°C (sal de ciclohexilamina, p. de f. 162-163°C), con un rendimiento de 42% de la teoría a partir de 1-(2'-fluo~~r~~-4-bifenilil)-1-etanol (p. de f. 86-87°C).

Ejemplo 2.

Amida de ácido 3-(2'-fluo~~r~~-4-bifenilil)-butírico

25 Se calienta a reflujo 24 g (0,093 moles) de ácido 3-(2'-fluo~~r~~-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 97-99°C)

417792₂₂ NOV. 197



5 con 45 g de cloruro de tionilo en 150 ml de benceno duran-
te 60 minutos. El cloruro de ácido bruto, que queda des-
pués de haber separado por destilación el disolvente y el
cloruro de tionilo en exceso, es disuelto en 90 ml de 1,2-
5 -dimetoxietano, y con agitación y enfriamiento se añade
gota a gota a 200 ml de 1,2-dimetoxietano saturado con
amoníaco gaseoso. Una vez terminada la adición se prosigue
la agitación durante 30 minutos más, la carga de reacción
se incorpora luego en 1500 ml de agua y se filtra con suc-
10 ción el precipitado separado.

Se obtienen 15 g (67,5% de la teoría) de ami-
da de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto
de fusión 151-152°C (en metanol).

Ejemplo 3.

15 Carboximetil-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-bu-
tírico

A una solución de 3,75 g (0,05 moles) de gli-
cina en 15 ml de agua se añaden gota a gota con agitación,
a partir de dos embudos de goteo diferentes, simultánea-
20 mente 13,8 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-
-4-bifenilil)-butírico y 4 g (0,1 moles) de hidróxido
de sodio en 7 ml de agua. Una vez terminada la adición
se prosigue la agitación durante una hora más a la tem-
peratura ambiente, la mezcla de reacción se incorpora
25 en 500 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico

417792

22 NOV 1974



diluido, se filtra con succión el precipitado y se le
recristaliza en ciclohexano/acetato de etilo.

Se obtienen 7 g (44,6 % de la teoría) de la
amida arriba citada de p. de f. 153-154°C.

5 Ejemplo 4.

(4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifeni-
lil)-butírico.

Se calientan a reflujo 9,5 g (0,035 moles) de
ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 98-99°C)
10 en 50 ml de benceno con 16,7 g (0,14 moles) de cloruro
de tionilo durante una hora y a continuación se separa
el disolvente por destilación. Quedan como residuo 9,6
g de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butíri-
co, que sin purificación adicional son disueltos en 40
15 ml de dimetoxietano. Esta solución se añade gota a gota,
con agitación, a una suspensión de 7,7 g (0,07 moles)
de para-aminofenol en 70 ml de dimetoxietano. Una vez
terminada la adición se continúa agitando a la tempera-
tura ambiente durante una hora más, luego se incorpora
20 la mezcla de reacción en aproximadamente 1 litro de
agua y se extrae con acetato de etilo. La solución en
acetato de etilo se extrae por agitación con ácido clo-
rhídrico diluido, luego con agua y a continuación con
amoníaco con el fin de eliminar productos de partida
25 que no hayan reaccionado. A partir de la solución en

417792



acetato de etilo se separa el disolvente por evaporación y se recristaliza el residuo en acetato de etilo/diisopropiléter. Se obtienen 3,3 g de (4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 164°C.

De igual modo:

a partir de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico y orto-aminofenol se obtuvo la (2-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 129-131°C (en ciclohexano/acetato de etilo).

Rendimiento: 49% de la teoría.

a partir de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico y orto-toluidina se obtuvo la (2-metilfenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 117-118°C (en éter de petróleo/acetato de etilo). Rendimiento: 46% de la teoría.

Ejemplo 5.

Metilamida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

Una solución de 13 g (0,047 moles) de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico en 50 ml de dimetoxietano se añade gota a gota con enfriamiento a 200 ml de dimetoxietano saturado con metilamina gaseosa y se continúa haciendo pasar metilamina durante la adición. Una vez terminada dicha adición se prosigue la agi

417792



22 NOV. 1974

tación durante 30 minutos más a la temperatura ambiente, después se incorpora la mezcla de reacción en 1,5 litros de agua, se filtra con succión el precipitado resultante y se le recrystaliza en éter de petróleo/acetato de etilo. Se obtienen 7 g (55% de la teoría) de metilamida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 112-113°C.

Ejemplo 6.

Desdoblamiento de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico racémico en los componentes ópticamente activos.

77,5 g (0,3 moles) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico son disueltos en 1,5 litros de etanol y mezclados con una solución de 97,2 g (0,3 moles) de quinina (para el desdoblamiento de racematos "Merck") en 1,5 litros de etanol. Se obtienen un Precipitado A incoloro que es filtrado con succión y el Filtrado B.

El Precipitado A es recrystalizado 15 veces en etanol (en total 30 litros), obteniéndose el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico dextrógiro de p. de f. 87-88°C (en ciclohexano) $[\alpha]_D^{20} : \pm 34,5^\circ$. Rendimiento: 5,5 g.

El Filtrado B es liberado del disolvente y el residuo es recogido en 500 ml de metanol caliente. Al enfriar se separa un precipitado, que es filtrado con succión y desechado. El producto filtrado es tratado cuatro

417792

22

NOV 1974



veces más con metanol del mismo modo. El residuo que queda al concentrar el metanol por evaporación se disuelve en 500 ml de acetato de etilo moderadamente caliente y al dejar reposar se obtiene un precipitado, que es filtrado con succión y recristalización en aproximadamente 500 ml de acetato de etilo. Se obtiene el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico levógiro de p. de f. 85-87°C (en ciclohexano $[\alpha]_D^{20}$: - 33,5°, con un rendimiento de 2,3 g.

Ejemplo 7.

10 Amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

Se trabaja del modo que se describe en el Ejemplo 3 y a partir de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico se obtiene la amida de p. de f. 116-117°C. Rendimiento: 68% de la teoría.

15 Ejemplo 8.

Ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

A 200 g de ácido sulfúrico al 90% enfriado a 0°C, que contiene 8% de trifluoruro de boro, se añade gota a gota con intensa agitación en el espacio de 2 horas una mezcla de 23,5 g (0,1 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano (p. de f. 42°C) y 14,55 g (0,15 moles) de 1,1-dicloroetileno. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación a la temperatura ambiente durante $1\frac{1}{2}$ horas más, luego se incorpora con agitación en agua helada y el aceite precipitado se

417792

22 NOV 1974



extrae con 400 ml de éter. A partir de la solución lavada con agua, secada y filtrada sobre carbón activo se separa el disolvente por destilación. A partir del residuo remanente, que es disuelto en 400 ml de acetato de etilo/acetona, mediante adición de ciclohexilamina se precipita la sal de ciclohexilamina de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico. Se obtienen 15,5 g (43,4% de la teoría) de esta sal, con p. de f. 160-162°C.

El ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, puesto en libertad a partir de ésta, funde a 99-100°C después de la recristalización en ciclohexano.

Ejemplo 9.

Acido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

Se trabaja del modo que se describe precedentemente, pero utilizando 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloroetano (p. de f. 43-45°C) y se obtienen 11,5 g (30,8% de la teoría) de sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 179-180°C. El ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico puesto en libertad a partir de ésta funde a 127-128°C después de la recristalización en ciclohexano.

Ejemplo 10.

Amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

a) Cloruro de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

Se calientan a reflujo con agitación 13,7 g



(0,05 moles) de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico y 23,9 g (0,2 moles) de cloruro de tionilo en 100 ml de benceno durante una hora y luego se separa el disolvente por destilación en vacío. El cloruro de ácido remanente es hecho reaccionar sin purificación adicional.

b) Amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

Una solución del cloruro de ácido obtenido según a) en 50 ml de 1,2-dimetoxietano es añadida gota a gota, con agitación, a 150 ml de 1,2-dimetoxietano, que había sido saturado en frío con amoníaco gaseoso. En la solución se introduce amoníaco gaseoso durante la adición gota a gota y durante 30 minutos más, luego se incorpora la carga de reacción en 1 litro de agua y se filtra con succión el precipitado resultante, que se recristaliza en ciclohexano/acetato de etilo. De este modo se obtienen 8 g (58,5% de la teoría) de amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 116-117°C.

A partir del ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico obtenido se preparó su éster metílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 49-50°C).

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es



417792

de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, y la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 17 de Agosto de 1972, bajo el número P 22 40 441.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

15

- REIVINDICACIONES -

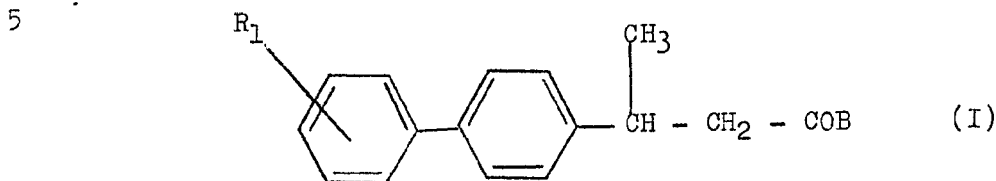
20

25 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes



tes:

1a.- Procedimiento para la preparaci3n de nue-
vos derivados de bifenilo de la f3rmula general I,



10 en la que el radical R_1 significa un 3tomo de hal3geno
y el radical B significa el grupo hidroxii, un grupo alco-

xi o aralcoxi o un grupo de la f3rmula $\begin{matrix} & R_3 \\ & / \\ -N & \\ & \backslash \\ & R_4 \end{matrix}$, en que

15 R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes entre s3,
representan 3tomos de hidr3geno, el radical carboxime-
tilo, un radical alcoholo inferior o un radical fenilo
eventualmente sustituido por un grupo hidroxii o metilo,
y, caso de que B signifique el grupo hidroxii, de sus
20 sales con bases org3nicas o inorg3nicas, caracterizado
porque para la preparaci3n de compuestos de la f3rmula
general I, en la que B significa el grupo hidroxii, se ha
ce reaccionar un compuesto de la f3rmula general II

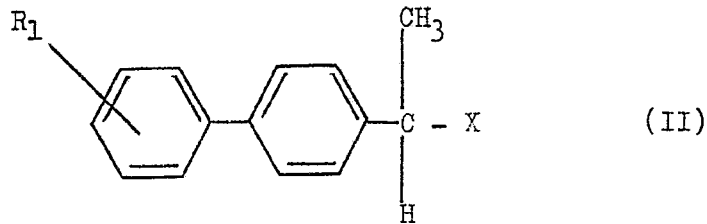
25

me

22 NOV 1974

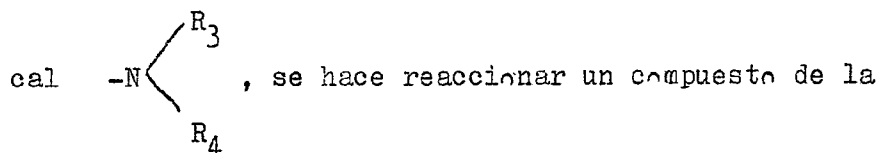
417792

5



en la que R_1 es como se ha definido inicialmente y X significa el grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un radical aciloxi cualquiera, con un 1,1-dihalogenoetileno en ácido sulfúrico, y el producto intermedio es hidrolizado por adición de agua; y los recematos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes individuales ópticamente activos, y en caso deseado, compuestos obtenidos de la fórmula general I, en la que B es el grupo hidroxilo, se transforman según métodos de por sí usuales en sus ésteres o en sus sales por medio de bases orgánicas o inorgánicas o, caso de que se desee, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radi-

20



25

fórmula general I, en la que B representa un grupo alco-

MLC

417792



30 NOV. 1974

xi o un átomo de halógeno, con una amina primaria o secundaria a temperaturas elevadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de 1,1-dihalogeno-etileno se utiliza el 1,1-dicloroetileno y el ácido sulfúrico contiene adicionalmente trifluoruro de boro.

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo.

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

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

Madrid,

P.A.

30 NOV. 1974

Alberio de Elizaburu
Por Poderes

15

20

25

mfe