

30 NOV. 1974
P.- 57.421

Case 5/551
(Venf. 2)
Div. I

432464

A1 432464 770216 CO7C 63/60

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en ESPAÑA

Por VEINTE años

CO7C/A61K

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

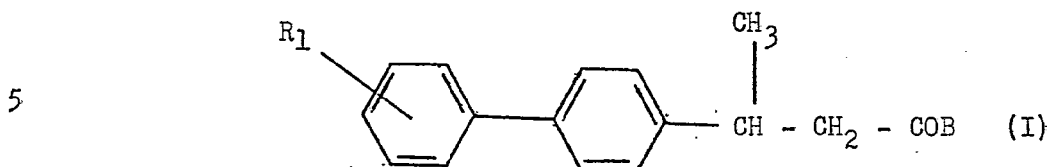
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE BIFENILO"

(Clase Internacional CO7c)

11-11-74

- 1 -

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



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.

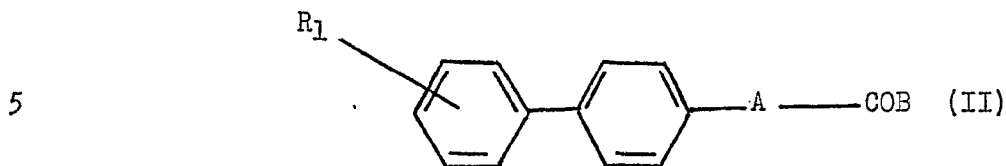
Los compuestos de la fórmula general I poseen propiedades farmacológicamente valiosas; especialmente tienen un efecto antiflogístico.

En la fórmula I anterior:

15 R_1 significa un átomo de halógeno y
B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmula $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$, en que R_3 y R_4 ,
20 que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcoholoinferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo.

25 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Por reducción de compuestos de la fórmula general II,



en la que R_1 y B son como se han definido arriba y A re

presenta el grupo $-C \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \end{matrix} = CH- \text{ ó } C \begin{matrix} \text{CH}_2 \\ || \end{matrix} - CH_2 -$.

10 La reducción se efectúa por ejemplo con hidrógeno activado catalíticamente. En calidad de catalizadores sirven por ejemplo óxidos de metales nobles tales como óxido de platino, pero también catalizadores metálicos de la serie de los metales Raney, tales como níquel

15 Raney o cobalto Raney. La reducción se efectúa en un disolvente, por ejemplo en un carbinol tal como metanol o etanol, a temperaturas entre 0° y 100°C y a una presión de hidrógeno entre 1 y 100 atmósferas, preferiblemente 2 hasta 10 atmósferas.

20 La reducción puede efectuarse también tratando, a temperaturas elevadas los compuestos arriba citados con yoduro de hidrógeno, eventualmente en presencia de una pequeña cantidad de fósforo rojo y eventualmente en presencia de un disolvente polar tal como por ejemplo ácido acé

25 tico glacial. De este modo se obtienen compuestos de

la fórmula general I, en la que B es un grupo hidroxilo.

La reducción puede llevarse a cabo también con hidrógeno nascente, así, por ejemplo, mediante el hidrógeno puesto en libertad al actuar magnesio sobre un carbinol, por ejemplo sobre metanol.

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.

Si de acuerdo con el procedimiento especificado se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo alcoxi, éstos pueden ser transformados en caso deseado a continuación, por saponificación, por ejemplo con una lejía de metal alcalino, en los ácidos (B = radical hidroxilo) o en sus sales de la fórmula general I. A partir de las sales eventualmente obtenidas de este modo pueden ponerse en libertad los ácidos libres mediante acidificación con un ácido mineral. La saponificación puede ser catalizada también en medio ácido.

Si de acuerdo con el procedimiento se
obtiene un ácido de la fórmula general I (en este caso
B significa el grupo hidroxilo) éste puede ser transfor-
mado en caso deseado a continuación, de manera de por
5 sí conocida, en sus ésteres.

Los ácidos de la fórmula general I, en
la que B significa el grupo hidroxilo, pueden ser trans-
formados en caso deseado en sales, por ejemplo en sales
con bases orgánicas o inorgánicas. En calidad de ba-
10 ses orgánicas se han acreditado especialmente dietanola-
mina, morfolina, ciclohexilamina y piperazina.

Si se quieren obtener compuestos de la

fórmula general I, en la que B significa el radical-N $\begin{matrix} R_3 \\ / \\ N \\ \backslash \\ R_4 \end{matrix}$,
15

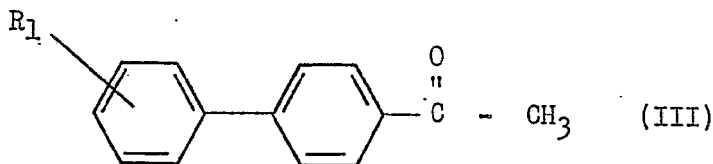
se hace reaccionar un éster de la fórmula general I, en
que B representa un grupo alcoxi, con una amina primaria
o secundaria. La reacción se lleva a cabo convenientemente
en un disolvente inerte, preferiblemente en un
20 alcohol o en un hidrocarburo aromático, a temperatura
elevada y a presión asimismo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

pondiente amina de la fórmula $\text{H-N} \begin{matrix} / \text{R}_3 \\ \backslash \text{R}_4 \end{matrix}$.

5 Los compuestos de partida de la fórmula general II, en la que A representa el grupo

$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C} = \text{CH} - \text{ó} - \text{C} - \text{CH}_2 - \end{matrix}$, se obtienen por ejemplo haciendo reaccionar en primer término una cetona de la fórmula general III

10



15

con el compuesto de zinc de un correspondiente éster de ácido halogenoacético para formar un compuesto de la fórmula general II en que A significa el grupo

20

$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C} - \text{CH}_2 \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$, y después de ello separando agua desde

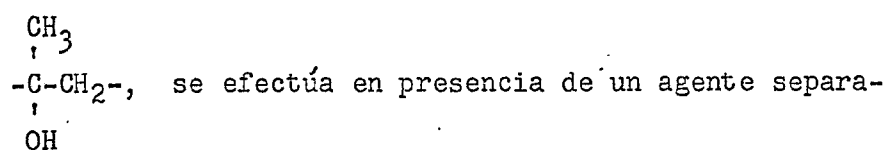
25

el compuesto así obtenido. La reacción para formar un compuesto de la fórmula general II en que A repre-

senta el grupo $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$, se efectúa en un disolvente

orgánico, por ejemplo en un éter tal como dietiléter, dimetoxietano, dietoxietano, dioxano, tetrahidrofurano o en mezclas de estos disolventes, o también en disolventes inertes tales como benceno o tolueno, a temperaturas de 15 a 120°C, preferiblemente entre 20 y 60°C.

La separación de agua desde un compuesto de la fórmula general II, en la que A significa el grupo



dor de agua, preferiblemente en presencia de un disolvente inerte, que no es miscible con agua, ventajosamente intercalando un separador de agua, a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

En calidad de agente separador de agua entran en consideración sales con reacción ácida, por ejemplo sales de la piridina o de las alcoholpiridinas con hidrácidos halogenados o con hidrógenosulfato de potasio, pero también sales metálicas tales como cloruros de zinc, y además ácidos tales como ácido para-toluensulfónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o, caso de que B sea el grupo alcoxi, preferiblemente halogenuros de ácidos inorgánicos, tales como por ejemplo oxihalogenuros de fósforo. En calidad de disolventes inertes sirven, por ejemplo, benceno, tolueno o xileno; no obstante, la

reacción puede llevarse a cabo también en ausencia de un disolvente.

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

Tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su toxicidad se investigaron por ejemplo las siguientes sustancias:

10 ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico = A
ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico = B

y

amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico = C

15 Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona 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 vía oral a la rata.

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

25 La provocación del edema se efectuó correspondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittelforsch. 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

3 horas después de haberse provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con caolín.

c) Toxicidad aguda.

5 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 tilosa.

10 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 espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

15 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 antiexsudativo (valor medio entre el valor del ensayo del edema con caolín y el valor del ensayo del edema con carragenina).

20 Los resultados logrados con estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla. Los compuestos citados superan a la conocida fenilbutazona en

25

su efecto antiflogístico deseado.

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

5

11-11-74

- 11 -

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ per oral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ per oral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbutazona	58	69	63,5	864	793 - 942	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅
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

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

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

5 28,4 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoico (p. de f. 52-53°C) son disueltos en 220 ml de etanol y son hidrogenados hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno con adición de 1 g de óxido de platino
10 en calidad de catalizador, a la temperatura ambiente y a 5 atmósferas de presión. A continuación se filtra con succión el catalizador y se separa el disolvente por destilación. Se obtienen 22 g (77% de la teoría) de ester etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de eb. 0,1 154°C.; p. de f. 32-34°C.
15

 En la saponificación del éster de modo usual mediante lejía de potasa alcohólica se obtiene el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 98-99°C. Sal de morfolina p. de f. 119-121°C.

20 Del mismo modo se prepararon los siguientes compuestos:

 Acido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico;

 p. de f.: 141-143°C (en etanol);

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

25 p. de f.: 128-129°C.

Ejemplo 2

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

65 g (0,229 moles) de éster etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoico (p. de f. 52—53°C) son disueltos en 700 ml de etanol y con adición de 10 g de níquel Raney en calidad de catalizador son hidrogenados a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. A continuación se filtra con succión el catalizador y se separa el disolvente por destilación. Se obtienen 52,5 g (79% de la teoría) de éster etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de eb. 0,1 154°C; p. de f. 32-34°C.

De igual modo:

a partir de éster etílico de ácido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoico (p. de f. 60-62°C) se obtiene con un rendimiento de 86% el éster etílico de ácido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 42-43°C (en éter de petróleo). El ácido libre funde a 141-143°C (en etanol).

Ejemplo 3.

Acido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico.

Se calienta una mezcla de 2,56 g (0,01 moles) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoico (p. de f. 177-178°C), 2,9 g (0,12 átomos-gramo) de virutas

de magnesio y 100 ml de metanol, con agitación, hasta aproximadamente 30°C, subiendo entonces la temperatura a 40°C con vigoroso desprendimiento de hidrógeno. Se continúa agitando a esta temperatura, hasta que ha pasado a disolución la totalidad del magnesio, luego se incorpora en 400 ml de agua helada y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. Luego se extrae con 200 ml de éter, se lava con agua la solución en éter, se la seca sobre sulfato de magnesio y se separa el disolvente por destilación. El residuo sólido remanente es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 2,5 g (97% de la teoría) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 98-99°C.

Ejemplo 4.

15 Acido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

Se calientan a reflujo 4 g (0,0156 moles) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico en 50 ml de ácido acético glacial con 75 ml de ácido yodhídrico, (d 2,00) durante 2 1/2 horas, luego se incorpora la mezcla de reacción, con agitación, en 300 ml de agua, se decolora con bisulfito de sodio, se filtra con succión el precipitado separado y se le disuelve en éter. A partir de la solución en éter secada se precipita, por adición de ciclohexilamina, la sal de ciclohexilamina de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 160-162°C.

Rendimiento: 4 g (72% de la teoría).

El ácido puesto en libertad a partir de la sal funde a 97-98°C después de la recristalización en ciclohexano.

Ejemplo 5

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

Se calientan a reflujo 24 g (0,093 moles de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 97-99°C) con 45 g de cloruro de tionilo en 150 ml de benceno durante 60 minutos. El cloruro de ácido bruto, que queda después de haber separado por destilación el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso, es disuelto en 90 ml de 1,2-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 succión el precipitado separado.

10
15
20 Se obtienen 15 g (67,5% de la teoría) de amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 151-152°C (en metanol).

Ejemplo 6.

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

25 A una solución de 3,75 g (0,05 moles) de

glicina en 15 ml de agua se añaden gota a gota con
agitación, a partir de dos embudos de goteo diferen-
tes, simultáneamente 13,8 g (0,05 moles) de cloruro de
ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico y 4 g (0,1 mo-
5 les) de hidróxido de sodio en 7 ml de agua. Una vez
terminada la adición se prosigue la agitación durante
una hora más a la temperatura ambiente, la mezcla de
reacción se incorpora en 500 ml de agua, se acidifica
con ácido clorhídrico diluído, se filtra con succión
10 el precipitado y se le recristaliza en ciclohexano/ace-
tato de etilo.

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

Ejemplo 7.

15 (4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-butírico

Se calientan a reflujo 9,5 g (0,035 mo-
les) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de
f. 98-99°C) en 50 ml de benceno con 16,7 g (0,14 moles)
20 de cloruro de tionilo durante una hora y a continuación
se separa el disolvente por destilación. Quedan como resi-
duo 9,6 g de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-butírico, que sin purificación adicional son disueltos
en 40 ml de dimetoxietano. Esta solución se añade gota
25 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 temperatura ambiente durante una hora más, luego se incorpora la mezcla de reacción en aproximadamente 5 1 litro de agua y se extrae con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se extrae por agitación con ácido clorhídrico diluído, luego con agua y a continuación con amoníaco con el fin de eliminar productos de partida que no hayan reaccionado. A partir 10 de la solución en 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.

15

De igual modo:

20

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.

25

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 8.

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

Una solución de 13 g (0,047 moles) de
5 cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico en
50 ml de dimetoxietano se añade gota a gota con en-
friamiento a 200 ml de dimetoxietano saturado con me-
tilamina gaseosa y se continúa haciendo pasar metilami-
na durante la adición. Una vez terminada dicha adición
10 se prosigue la agitación 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 recristaliza en éter
de petróleo/acetato de etilo. Se obtienen 7 g (55%
15 de la teoría) de metilamida de ácido 3-(2'-fluor-4-bi-
fenilil)-butírico de punto de fusión 112-113°C.

Ejemplo 9.

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

19,5 g (0,065 moles) de éster etílico
20 de ácido 2-(3'-cloro-4-bifenilil)-2-butenico (p. de
eb. 0,06 152-155°C) son hidrogenados a la temperatura
del laboratorio en presencia de níquel Raney a 50 atmós-
feras de hidrógeno en etanol. Se separa el catalizador
por filtración, se concentra y se destila en vacío el
25 residuo.. Se obtienen 17,6 g (89,6% de la teoría) de

éster etílico de ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico (p. de eb. 0,05 148-151°C).

5 8,5 g (0,028 moles) de este éster de ácido carboxílico son puestos en ebullición a reflujo durante 2 1/2 horas con una solución de 6,6 g (0,1 moles) de hidróxido de potasio al 85%, 7 ml de agua y 50 ml de etanol. Se concentra, se extrae con éter, se acidifica la porción acuosa y se recristaliza en ciclohexano el ácido que precipita. De este modo se obtienen 10 6,6 g de ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 106-108°C (rendimiento: 85,6 % de la teoría).

Ejemplo 10.

15 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. 20

El Precipitado A es recristalizado 15 veces en etanol (en total 30 litros), obteniéndose el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico dextrógiro de 25

p. de f. 87-88°C (en ciclohexano) $[\alpha]_D^{20} : + 34,5^\circ$.

Rendimiento: 5,5 g.

El Filtrado B es liberado del disolvente y el residuo es recogido en 500 ml de metanol caliente.

5 Al enfriar se separa un precipitado, que es filtrado con succión y desechado. El producto filtrado es tratado cuatro 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 recristalizado 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) $[\alpha]_D^{20} : - 33,5^\circ$,
10 con un rendimiento de 2,3 g.
15

Ejemplo 11.

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

Se trabaja del modo que se describe en el Ejemplo 5 y a partir de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico se obtiene la amida de p. de f. 116-117°C.
20 Rendimiento: 68% de la teoría.

Ejemplo 12.

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

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

25 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.

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 de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a

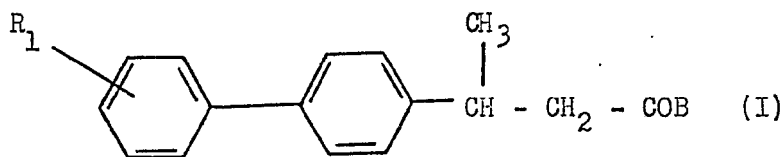
a 300 mg, y la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 17 de Agosto de 1972, bajo el nº P 22 40 441.7, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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:

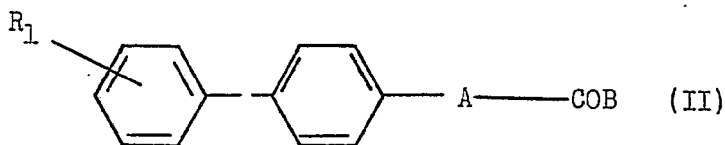
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I,



en la que el radical R_1 significa un átomo de halógeno y el radical B significa el grupo hidroxilo, un grupo

alcoxi o aralcoxi 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 carboximeto, un radical alcoholo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo, y, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, de sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque se reduce un compuesto de la fórmula general II



en la que R_1 y B son como arriba se han definido y A

20

$\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -C = CH- \\ | \\ CH_2 \end{matrix}$ o $\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ -C-CH_2- \\ | \\ \end{matrix}$

representa el grupo $-C = CH-$ o $-C-CH_2-$; y los racematos 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

25

fórmula general I, en la que B significa el grupo alco

xi, o se saponifican para formar compuestos de la fórmula general I, en que B representa el grupo hidroxilo, 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

5

10

el radical $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, con una amina primaria o secundaria a temperaturas elevadas.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción con hidrógeno activado catalíticamente se efectúa en un disolvente a temperaturas entre 0° y 100°C y a una presión de hidrógeno entre 1 y 100 atmósferas.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque en calidad de catalizador se utilizan óxido de platino, níquel Raney o cobalto Raney.

25

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se efectúa

con yoduro de hidrógeno, formándose un compuesto de la fórmula general I, en la que B es el grupo hidrox*u*i.

5 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque con el yoduro de hidrógeno no se ha mezclado fósforo rojo y la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar.

10 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con hidrógeno nasiente.

7ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BIFENILO.

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

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

Madrid,

30 NOV. 1974

P.A.

Alberto de Elzoburu
For Yodora