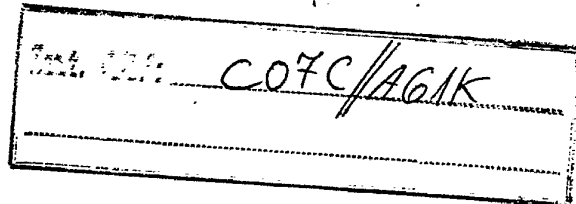


**432466**

**80 NOV. 1974**

P.- 57.423

Case 5/551  
(Verf. 4)  
Div. III



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en España

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

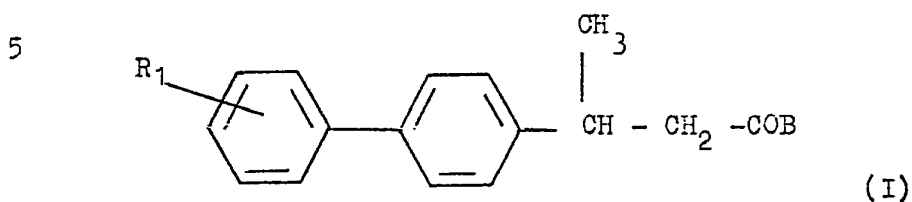
entidad alemana

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

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

(Clase Internacional C07c)

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  
15 tienen un efecto antiflogístico.

En la fórmula I anterior:

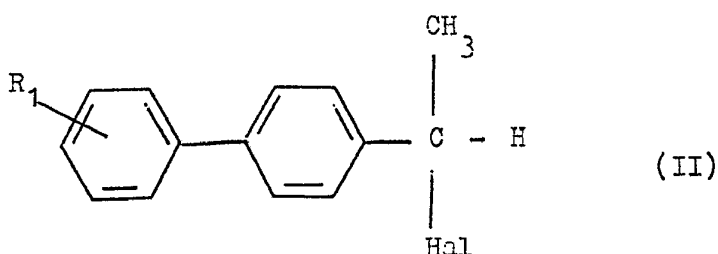
R<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno y

B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmula  $-N \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , en que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>,  
20 que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcoholo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo.

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

Compuestos de la fórmula general I, en que B significa un grupo hidroxilo, pueden ser obtenidos de modo ventajoso y con muy buenos rendimientos también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II

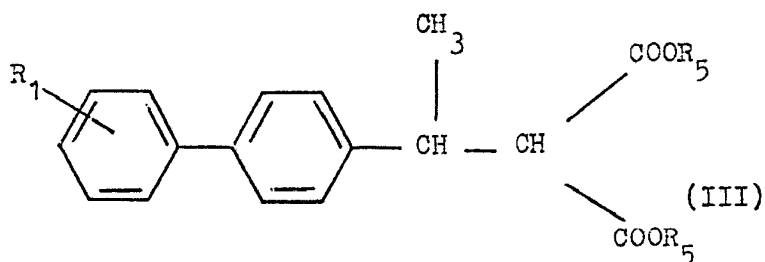
5



10

en la que  $R_1$  tiene los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, con una sal de metal alcalino o una sal de alcoximagnesio de un éster de ácido malónico, y saponificando el éster de ácido malónico de la fórmula general III obtenidos

15



20

25

5 en la que  $R_1$  tiene los significados inicialmente citados y los radicales  $R_5$  significan radicales alcohol inferior, para formar ácidos libres, y a continuación descarboxilando con separación de un mol de dióxido de carbono para formar un ácido de la fórmula general I.

10 En calidad de sal de metal alcalino del éster de ácido malónico, preferiblemente del éster dimetílico o del éster dietílico, se emplean especialmente la sal sódica o la sal potásica, pero en lugar de la sal de metal alcalino puede utilizarse también una sal de magnesio, por ejemplo la sal de etoximagnesio.

15 La reacción de un halogenuro de la fórmula II con una sal del éster de ácido malónico se efectúa preferiblemente en un disolvente, por ejemplo en un alcohol inferior, especialmente en etanol o metanol, de modo correspondiente al éster empleado. No obstante pueden utilizarse en calidad de disolvente  
20 también de modo ventajoso ésteres de ácido carbónico, por ejemplo carbonato de dietilo, con el fin de evitar la alcoholólisis. Si para la preparación de la sal de metal alcalino del éster de ácido malónico se utiliza un alcoholato de metal alcalino, el alcohol formado  
25 es convenientemente separado por destilación, antes

de que se haga reaccionar con el halogenuro de la fórmula II.

5 La temperatura de reacción se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado y se ajusta especialmente al halogenuro de la fórmula II utilizado. Si Hall significa un átomo de bromo, la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente; pero caso de que Hal sea un átomo de cloro, en general debe calentarse, preferiblemente hasta el punto de ebullición del disolvente.

15 El halogenuro de metal alcalino formado durante la reacción es separado seguidamente por filtración; el éster de ácido malónico de la fórmula III formado puede ser saponificado y descarboxilado sin aislamiento, pero evidentemente también puede ser aislado de antemano y purificado por destilación. Los nuevos ésteres de la fórmula III, en los cuales  $R_5$  significan radicales alcohilo inferior, así como los correspondientes nuevos ésteres de ácido malónico, en los cuales  $R_5$  significa hidrógeno, que cristalizan bien, son nuevos compuestos, que constituyen importantes productos intermedios para la preparación de derivados de bifenilo terapéuticamente valiosos.

25 La saponificación de los ésteres malónicos

se efectúa preferiblemente en medio alcalino. Por adición de lejía de metal alcalino a una solución del éster de la fórmula III purificado o a la mezcla de reacción obtenida y por ligero calentamiento se forma la sal de metal alcalino del ácido malónico libre, a partir de la cual, por adición de un ácido más fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, se pone en libertad el correspondiente ácido 1-(4-bifenilil)-1-etil-malónico. La descarboxilación de estos ácidos malónicos se efectúa luego calentando a una temperatura de aproximadamente 10 a 20°C por encima del punto de fusión, preferiblemente a 200°C; está terminada después de corto tiempo. La descarboxilación puede llevarse a cabo, no obstante, también a temperaturas más bajas o por calentamiento a 130-140°C en un disolvente de punto de ebullición más elevado tal como dimetilformamida, orto-diclorobenceno, xileno, dietilenglicoldi metiléter y compuestos similares.

Los ácidos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado posteriormente, mediante métodos conocidos, en sus ésteres o en sus amidas.

Compuestos de la fórmula general I, en la que el radical B significa un grupo alcoxi, pueden obtenerse no obstante también directamente mediante

descarboxilación de compuestos de la fórmula general III, en la que el radical  $R_1$  es como se ha definido arriba y  $R_5$  representa un radical alcoholo. Un compuesto de la fórmula general III es calentado en este caso a temperaturas entre 130 y 190°C en dimetilsulfóxido acuoso, dimetilformamida, dimetilacetamida o disolventes apróticos dipolares similares, en presencia de cloruro de sodio. En lugar de cloruro de sodio pueden emplearse también otros halogenuros de metal alcalino, por ejemplo fluoruro de potasio o bromuro de sodio, así como cianuro de sodio o fosfato de sodio.

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 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.

5

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

10

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.

15

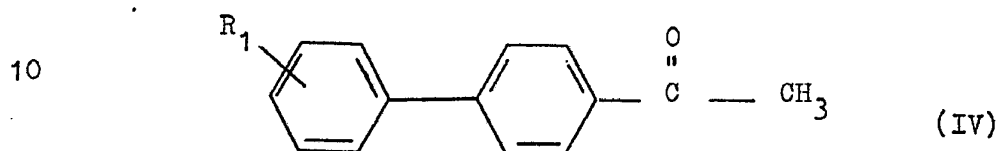
Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical  $-N \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , se hace reaccionar un éster de la fórmula general I, en que B representa un grupo alcoxi, con una amina primaria o secundaria. La reacción se lleva 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

20

25

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 correspondiente amina de la fórmula  $\text{H-N} \begin{matrix} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_4 \end{matrix}$ .

5 Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse fácilmente por reducción de cetonas de la fórmula general IV,



15 con hidruros metálicos complejos, especialmente con borohidruro de sodio. Se forman compuestos de la fórmula II en la que en lugar de un átomo de halógeno está el grupo hidroxilo. Compuestos de la fórmula general II pueden ser preparados con facilidad a partir de estos compuestos, de manera de por sí conocida, por tratamiento, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, con  
20 un halogenuro de fósforo o con halogenuro de tionilo. Las cetonas de la fórmula general IV pueden ser obtenidas de manera sencilla a partir de un bifenilo adecuadamente sustituido mediante reacción con cloruro de acetilo en presencia de cloruro de aluminio anhidro.  
25

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:

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

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.

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. 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 y CERLETTI (Int. Arch. Allergy

Immunol. 12, 89 (1958)). Ratas PW 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 (DE<sub>35</sub>).

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.

c) Toxicidad aguda.

5 La  $DL_{50}$  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  $DL_{50}$  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  $DL_{50}$  oral en la rata y la  $DE_{35}$  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 su efecto antiflogístico deseado.

25 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.

Sustancia	Edema con caolín	Edema con carragenina	Toxicidad aguda en la rata		Índice terapéutico
	DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
	DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo LD <sub>50</sub> / DE <sub>35</sub>
Penilbutazona	58	69	864	793 - 942	13,6
A	19	10,5	540	422 - 691	36,5
B	18,5	15	745	596 - 931	44,3
C	21	16,5	587	462 - 745	31,2

Sustancia	Edema con caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema con carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor me DE <sub>35</sub> mg/.
Fenil butazona	58	69	63,5
A	19	10,5	14,8
B	18,5	15	16,8
C	21	16,5	18,8

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

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.

15 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. 121-122°C) en benceno, a la que se ha-  
0,05

bían 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 delgada. Después de reacción total del carbinol se separa el disolvente por destilación y se obtiene con rendimiento cuantitativo el 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloro-etano, que solidifica al enfriar y luego funde a 43-45°C.

Ejemplo C

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-bifenilil)-1-etanol (p. de f. 101-102°C) en 200 ml de benceno, 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 total del carbinol se separa el disolvente por destilación y se obtiene con rendimiento cuantitativo el 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

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

a gota, con agitación, a la temperatura ambiente una solución de 23,4 g (0,1 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano en 50 ml de acetona absoluta, luego se calienta a reflujo durante 2 horas, se enfría y se filtra con succión el cloruro de sodio resultante. El producto filtrado es liberado del disolvente y el residuo 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 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

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 pro-

sigue 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.

5 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 2

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

10 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 diferentes, simultáneamente 13,8 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 15 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 temperatura ambiente, la mezcla de reacción se incorpora en 500 ml de agua, se acidifica con 20 ácido clorhídrico 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.

#### Ejemplo 3.

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

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) 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)-butírico, que sin purificación adicional son disueltos en 40 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 temperatura ambiente durante una hora más, luego se incorpora 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 clorhídrico diluído, luego con agua y a continuación con amoníaco con el fin de eliminar productos de partida que no hayan reaccionado. A partir 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 154°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.

5

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 pe  
tróleo/acetato de etilo). Rendimiento: 46% de la teo  
ría.

10

#### Ejemplo 4.

#### 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 metilamida gaseosa  
y se continúa haciendo pasar metilamina durante la adi  
ción. Una vez terminada dicha adición se prosigue la  
agitación durante 30 minutos más a la temperatura am  
biente, después se incorpora la mezcla de reacción en  
1,5 litros de agua, se filtra con succión el precipi  
tado resultante y se le recristaliza 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

25

punto de fusión 112-113°C.

Ejemplo 5

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

a) Acido  $\angle$ 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil  $\gamma$ -malónico

5                   16,1 g de sodio se disuelven con agitación en  
500 ml de etanol absoluto. A esta solución moderadamen-  
te caliente (a 40°C) se añaden 123 g (0,77 moles) de és-  
ter dietílico de ácido malónico, se agita durante 30  
10 minutos, luego se agregan 164 g (0,7 moles) de 1-(2'-  
-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano en forma de producto  
bruto, se calienta a reflujo durante una hora, se enfría  
y se filtra con succión el cloruro de sodio resultante.  
El producto filtrado contiene el éster dietílico de áci-  
do  $\angle$ 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil  $\gamma$ -malónico, que se  
15 calienta en baño María hirviendo durante 15 minutos con  
400 ml de lejía de sosa al 20%, separándose la sal disó-  
dica del ácido  $\angle$ 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil  $\gamma$ -malóni-  
co. Por adición de 2 litros de agua se obtiene una solu-  
ción, que se extrae por agitación con 800 ml de éter. La  
20 solución en éter es desechada. La solución acuosa alcalina  
es acidificada por adición de ácido clorhídrico diluido, se  
recoge en acetato de etilo el ácido dicarboxílico, se sepa-  
ra el disolvente por evaporación y se extrae el residuo por  
ebullición con benceno. Se obtienen 147 g (70% de la teoría)  
25 de ácido  $\angle$ 1-2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil  $\gamma$ -malónico in-

coloro de p. de f 169-170°C (con descomposición).

El arriba citado éster dietílico de ácido  $\angle$ 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil $\gamma$ -malónico puede ser preparado y aislado también del siguiente modo:

5                   A una solución de 36 g de metilato de sodio (al 30% en metanol) en 70 ml de etanol absoluto se agregan con agitación a la temperatura ambiente, 35,2 g (0,22 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se prosigue la agitación, después de 15 minutos se  
10 añaden 46,8 g (0,2 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano (en forma de producto bruto y la carga de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de sodio separado y se libera el disolvente al producto  
15 filtrado. El residuo remanente se mezcla con 500 ml de agua, luego se le recoge en éter y la solución en éter se extrae nuevamente por agitación con agua. El residuo oleoso que queda después de la evaporación del disolvente es destilado en vacío. Se obtienen 50 g (70% de la teo-  
20 ría) de diéster de p. de eb.  $0,1$  164-165°C.

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

Se calientan 147 g de ácido  $\angle$ 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil $\gamma$ -malónico en un matraz en baño de aceite de 180-190°C durante 10 minutos. Se obtiene  
25 un producto de reacción líquido, que solidifica al en-

friar y es recristalizado en ciclohexano. Rendimiento: 117 g (93% de la teoría) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 100-101°C.

#### Ejemplo 6

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

a) Se calientan con agitación 10 g (0,033 moles) de ácido  $\int$ 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil $\int$ -malónico en 50 ml de orto-diclorobenceno durante 75 minutos en baño de aceite a 140°C (temperatura interna) y luego se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo sólido remanente es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 7 g (82% de la teoría) del ácido de p. de f. 99-100°C.

15 b) Se calientan a reflujo con agitación 10 g (0,033 moles) de ácido  $\int$ 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil $\int$ -malónico en 50 ml de xileno durante 2 horas en baño de aceite y luego se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo sólido remanente es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 5,4 g (63% de la teoría) de ácido de p. de f. 99°C.

20 c) Se calientan con agitación 5 g (0,016 moles) de ácido  $\int$ 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil $\int$ -malónico en 15 ml de dimetilformamida durante 5 minutos en baño de aceite a 135°C (temperatura interna) y luego se separa ampliamente el disolvente por destilación en

vacío. El residuo se mezcla con 50 ml de agua, se filtra con succión los cristales precipitados, se lava posteriormente con agua y se recristaliza en ciclohexano. De este modo se obtienen 3,2 g (75,2 % de la teoría) de ácido de punto de fusión 99-100°C.

Ejemplo 7

a) Acido  $\left[1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil}\right]$ -malónico

2,3 g de sodio se disuelven con agitación en 70 ml de etanol absoluto. A esta solución moderadamente caliente (40°C) se añaden 17,6 g (0,11 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se agita durante 30 minutos, luego se agregan 25,1 g (0,1 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloroetano en forma de producto bruto, se calienta durante una hora a reflujo, se enfría y se filtra con succión el cloruro de sodio resultante. El producto filtrado contiene el éster dietílico de ácido  $\left[1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil}\right]$ -malónico, que se obtiene separando por destilación el disolvente y por subsiguiente destilación (p. de eb.<sub>0,1</sub> 175-177°C) con un rendimiento de 27 g (72,2% de la teoría).

23 g de este diéster son disueltos en 100 ml de etanol y calentados en baño María hirviendo durante 15 minutos con 150 ml de lejía de sosa al 20%, separándose la sal disódica del ácido  $\left[1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil}\right]$ -malónico. Por adición de 250 ml de agua se ob-

tiene una solución, que se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El ácido dicarboxílico separado es filtrado con succión y extraído por ebullición con 100 ml de benceno.

5 Se obtienen 19 g (97% de la teoría) de ácido  $\angle 1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil} \gamma$ -malónico incoloro, que tiene un punto de descomposición de 192°C (en ciclohexano/acetato de etilo).

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

10 Se calientan 16 g de ácido  $\angle 1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-1\text{-etil} \gamma$ -malónico en un matraz en baño de aceite de 200°C durante 10 minutos. Se obtiene una masa fundida, que solidifica al enfriar y es recristalizada en ciclohexano. Rendimiento: 11,7 g (85% de la teoría) de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 128-129°C.

15

Ejemplo 8

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

a) Acido  $\angle 1-(4'-\text{fluor-4-bifenilil})-1\text{-etil} \gamma$ -malónico

20 2,3 g de sodio se disuelven, con agitación, en 70 ml de etanol absoluto. A la solución moderadamente caliente a aproximadamente 40°C se añaden 17,6 g (0,11 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se agita durante 30 minutos, luego se agregan 27,9 g (0,1 moles) de 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano en forma de  
25 producto bruto, se calienta a reflujo durante una hora,

se enfría y se filtra con succión el cloruro de sodio resultante. El producto filtrado contiene el éster diétilico de ácido  $\left[1-(4'\text{-fluor-4-bifenilil})-1\text{-etil}\right]\text{-malónico}$ , que mediante separación por destilación del disolvente y subsiguiente destilación (p. de eb.  $0,1$   $172^{\circ}\text{C}$  p. de f.  $56-57^{\circ}\text{C}$   $\left[\text{en éter de petróleo}\right]$  se obtiene con un rendimiento de 22 g (61,5% de la teoría)).

Este diéster es disuelto en 100 ml de etanol y calentado en baño María hirviendo durante 15 minutos con 50 ml de lejía de potasa al 30%. Luego se agregan 400 ml de agua y se extrae la solución con éter. La solución en éter es desechada. La solución acuosa es acidificada con ácido clorhídrico diluido y el precipitado separado es extraído con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es lavada con agua, secada y liberada del disolvente. El residuo remanente es recristalizado en ciclohexano/acetato de etilo.

Se obtienen 13 g (86% de la teoría) de ácido  $\left[1-(4'\text{-fluor-4-bifenilil})-1\text{-etil}\right]\text{-malónico}$  de punto de descomposición  $179-180^{\circ}\text{C}$ .

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

Se calientan 10 g de ácido  $\left[1-(4'\text{-fluor-4-bifenilil})-1\text{-etil}\right]\text{-malónico}$  en un matraz en baño de aceite de  $190^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos. Se obtiene una masa fundida, que solidifica al enfriar y es recrista-

lizada en etanol. Rendimiento: 7 g (81,6 % de la teoría) de ácido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 142-143°C.

Del mismo modo se preparó el siguiente compuesto:

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

#### Ejemplo 9

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 recristalizado 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)  $[\alpha]_D^{20} : + 34,5^\circ$ . 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 tra-

tado cuatro veces más con metanol del mismo modo. El  
residuo que queda al concentrar el metanol por evapo-  
ración se disuelve en 500 ml de acetato de etilo mode-  
radamente caliente y al dejar reposar se obtiene un  
5 precipitado, que es filtrado con succión y recrista-  
lizado 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) / $\alpha$ / <sup>20</sup> D :  
33,5%, con un rendimiento de 2,3 g.

10 Ejemplo 10

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

Se calienta con agitación una mezcla de 7 g  
(0,02 moles) de éster dietílico de ácido [1-(2'-fluor-  
-4-bifenilil)-1-etil]7-malónico, 1,2 g (0,022 moles)  
15 de cloruro de sodio y 0,3 ml (0,02 moles) de agua en  
10 ml de dimetilsulfóxido durante 5 horas a 150°C.  
Después del enfriamiento se incorpora por agitación el  
producto de reacción en agua y se recoge en éter el  
aceite separado. La solución en éter es lavada, secada  
20 y liberada del disolvente. El residuo remanente es des-  
tilado en vacío. Se obtiene el éster etílico de ácido  
3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de eb. 0,09  
135-137°C con un rendimiento de 2 g (35% de la teoría).

25 Ejemplo 11

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

Se trabaja del modo que se describe en el Ejemplo 1 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.

5

Ejemplo 12

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.

10

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

15

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-

20

25

117<sup>o</sup>C.

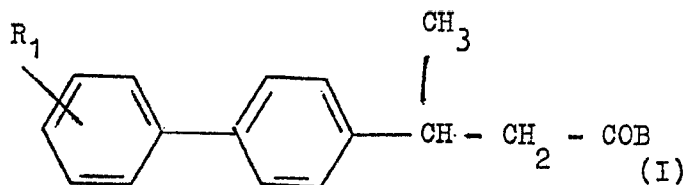
Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 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 República Federal Alemana, con fecha 18 de Diciembre de 1972, bajo el N<sup>o</sup> P 22 61 912.1, 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, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

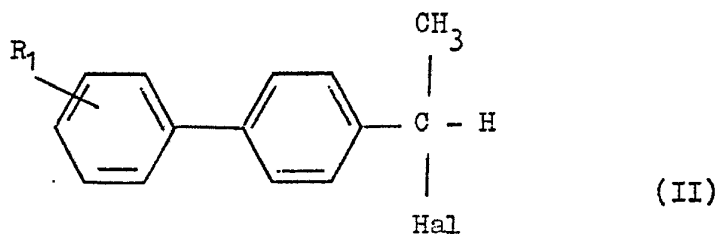


5

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  $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ , en que  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical 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 un compuesto de la fórmula general II

10

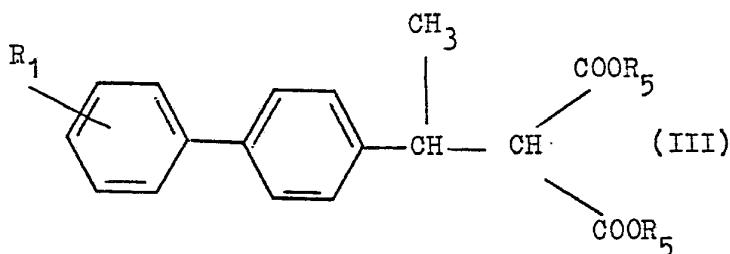
15



20

en que  $R_1$  tiene los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de halógeno, con una sal de metal alcalino o una sal de alcoximagnesio de un éster de ácido malónico, y el éster de ácido malónico de la fórmula general I obtenido,

25



5

en la que  $R_1$  tiene los significados inicialmente citados y los radicales  $R_5$  significan radicales alcohilo inferiores, se saponifica para formar el ácido libre y a continuación se descarboxila con separación de un mol de dióxido de carbono para formar un ácido de la fórmula general I, o se descarboxila un compuesto de la fórmula general III, en la que el radical  $R_1$  es como arriba se ha definido y  $R_5$  representa un radical alcohilo, en disolventes apróticos dipolares en presencia de sales, directamente a temperaturas entre  $130^\circ$  y  $190^\circ C$  para formar compuestos de la fórmula general I, en la que B significa un grupo alcoxi 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 fórmula general I, en la que B significa el grupo alcoxi, se saponifican para formar compuestos de la fórmula general I, en que B representa el grupo hidroxilo, y en caso deseado,

10

15

20

25

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  
5 desee, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical  $-N \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , 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 tempe-  
10 raturas elevadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª), caracterizado porque la reacción de un halogenuro de la fórmula general II con una sal del éster de ácido malónico se efectúa en un disolvente, y en cali-  
15 dad de disolventes se utilizan alcoholes inferiores o ésteres de ácido carbónico.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª), caracterizado porque la saponificación del éster de ácido malónico se efectúa en medio alcalino y el áci-  
20 do malónico puesto en libertad por acidificación es descarboxilado por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 10 hasta 20°C por encima de su punto de fusión o por calentamiento a 130-140°C en un disolvente de ebullición elevado.

25 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª),

5 caracterizado porque para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que el radical B significa un grupo alcoxi, se descarboxila un compuesto de la fórmula general IV, en la que el radical R<sub>5</sub> representa un radical alcohilo, en dimetilsulfóxido acuoso, dimetilformamida, dimetilacetamida en presencia de cloruro de sodio o fluoruro de potasio o bromuro de sodio o cianuro de sodio o fosfato de sodio, por calentamiento a 130° hasta 190°C.

10 5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo.

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

15 Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

30 NOV. 1974

P.A.

Alberio de Elizaburo  
Por Poder  
*Alberio*

12.11.74

IAG/