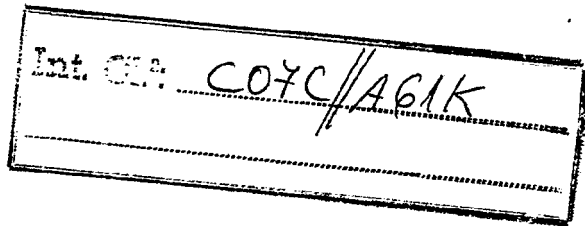


30 NOV. 1974 P.- 57.424

432467
Case 5/551
(Verf. 5)
Div. IV

432467



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

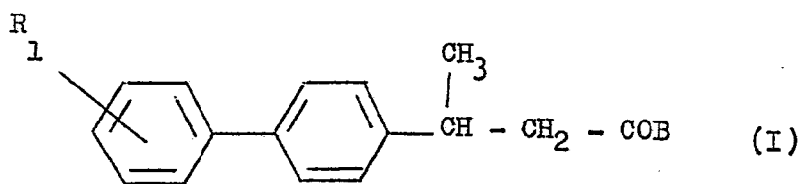
entidad alemana

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

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

(Clase Internacional CO7c)

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.

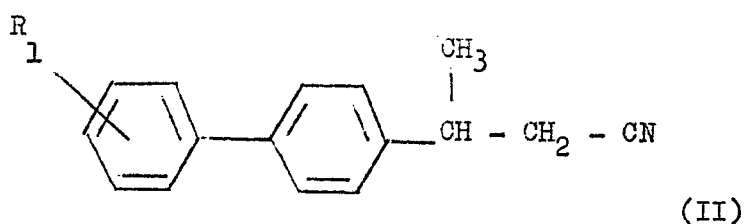
En la fórmula anterior:

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 , 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.

25 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser

preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Compuestos de la fórmula general I, en la que el radical B represente el grupo hidroxilo, pueden ser preparados por saponificación de 3-(4-bifenilil)-butironitrilos de la fórmula general II,



en la que el radical R₁ posee los significados arriba indicados.

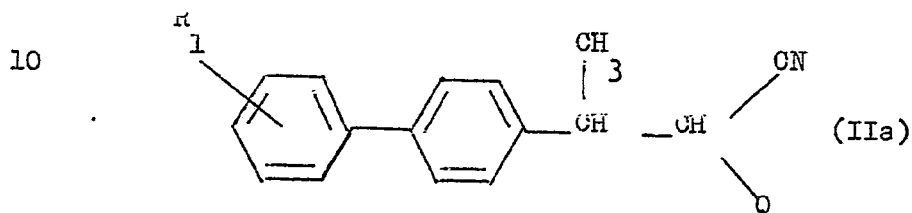
15 La saponificación se efectúa en presencia de una base o un ácido, ventajosamente en presencia de un disolvente, a temperaturas entre 100° y 200°C. Como disolvente sirven, por ejemplo, etilénglicol, etanol, butanol, pentanol, propilénglicol; en calidad de bases sirven hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos acuosos o alcohólicos concentrados tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio; y en calidad de ácidos sirven ácidos minerales acuosos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, especialmente en un disolvente polar tal como ácido acético glacial. Las sales que resultan al utilizarse bases

20

25

son transformadas en sus ácidos libres por acidificación, por ejemplo, con ácido clorhídrico.

Se ha encontrado además que pueden también obtenerse ventajosamente y con buenos rendimientos compuestos de la fórmula general I, en la que el radical B significa el grupo hidroxilo, saponificando y descarboxilando un butironitrilo de la fórmula general IIa,



15

en la que el radical R_1 representa un átomo de halógeno y Q significa el grupo ciano o carboxamido o un grupo carboxilo, que eventualmente puede estar esterificado con un alcohol alifático o aralifático o con un fenol.

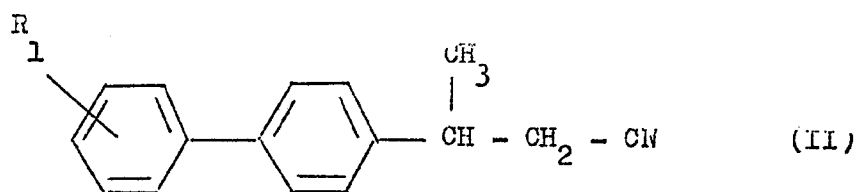
20

La saponificación y la descarboxilación pueden llevarse a cabo también en una sola etapa de trabajo. En este caso debe existir la posibilidad de que en primer término el grupo ciano sea saponificado, eventualmente incluso de modo parcial, o en primer término sea separado dióxido de carbono y se formen los productos intermedios de las

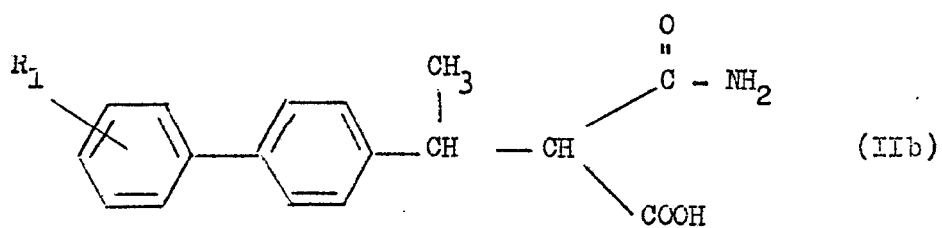
25

fórmulas generales II, IIb y IIc.

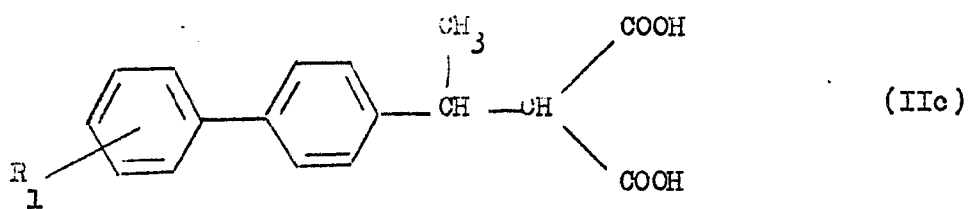
5



10



15

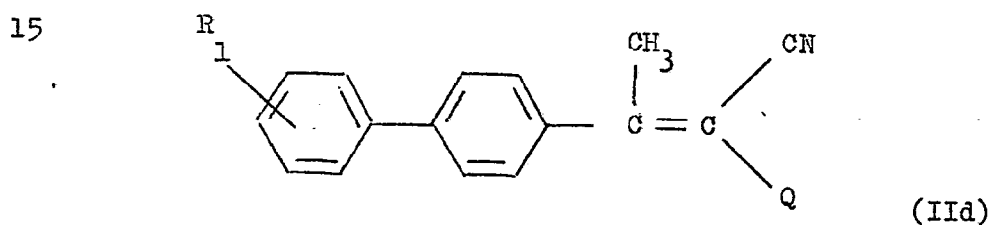


20

25

5 En este caso se han acreditado para la saponifi-
cación hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalino-té-
rreos alcohólicos o acuosos concentrados así como ácidos mi-
nerales acuosos; así, por ejemplo, al calentar nitrilos de
la fórmula general IIIa con hidróxidos de metal alcalino en
etanol, alcoholes superiores o etilénglicol o con hidrácí-
dos halogenados concentrados en un disolvente polar tal co-
mo ácido acético glacial se obtienen directamente los com-
puestos de la fórmula general I.

10 Los compuestos de la fórmula general I se obtie-
nen también por reducción así como saponificación y descar-
boxilación simultáneas de nitrilos de la fórmula general
IIId



20 en la que el radical R_1 significa un átomo de halógeno y
 Q significa el grupo ciano o carboxamido o un grupo carbo-
xilo, que eventualmente está esterificado con un alcohol
25 alifático o aralifático o un fenol.

La reducción se efectúa con ácido yodhídrico en caliente, eventualmente en un disolvente polar apropiado, tal como por ejemplo en ácido acético glacial, a temperaturas hasta la de reflujo del disolvente utilizado. En este caso - sin que tenga que prescribirse nada acerca del orden de sucesión de las etapas individuales - el enlace insaturado de la cadena lateral es transformado en un enlace saturado, se saponifican el grupo Q, si éste todavía no es un grupo carboxilo, y el grupo ciano así como se separa dióxido de carbono, con lo cual se obtiene directamente y sin aislamiento de productos intermedios un compuesto de la fórmula general I.

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.

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.

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.

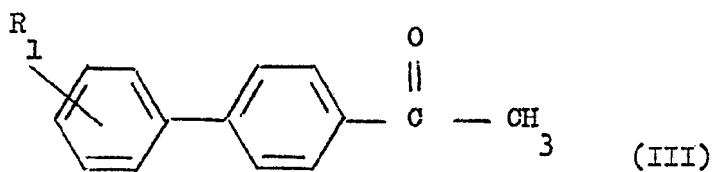
Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical $-N \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$, se hace reaccionar un éster de la fórmula general I, en que B representa un grupo alcoxi, con una amina primaria o secundaria. La reacción se lleva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

Compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo NH_2 , pueden obtenerse también por saponificación ácida o alcalina parcial de los nitrilos de la fórmula general II. Se ha acreditado especialmente, por ejemplo, el calentamiento con ácido polifosfórico.

Los nuevos compuestos de partida de la fórmula general IIIa se obtienen, por ejemplo, por reducción de nitrilos de la fórmula general IIId. Esta reducción se efectúa

por acción de zinc amalgamado sobre un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ventajosamente en presencia de un disolvente, por ejemplo de un hidrocarburo alifático o aromático tal como benceno o tolueno. La reducción, no obstante, puede efectuarse también catalíticamente con hidrógeno. En calidad de catalizadores son apropiados especialmente catalizadores de metales nobles tales como, por ejemplo, óxido de platino o paladio sobre carbón. En calidad de disolventes se utilizan preferiblemente carbinos tales como metanol, etanol o hidrocarburos tales como benceno, o éteres tales como dioxano o mezclas de estos disolventes. Se trabaja a la temperatura ambiente o a temperaturas hasta de 100°C y a una presión entre 1 y 50 atmósferas, preferiblemente de 1 a 5 atmósferas.

Los nuevos compuestos de partida de la fórmula general IIId se obtienen haciendo reaccionar una cetona de la fórmula general III,



en la que R_1 representa un átomo de halógeno, con ácido cianacético o con uno de sus derivados de la fórmula general
IV

5

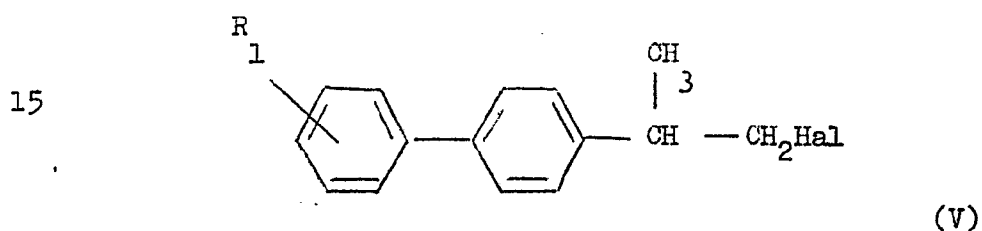


10 en la que Q significa el grupo ciano, el grupo carboxamido, o un grupo carboxilo, que eventualmente está esterificado con un alcohol alifático o aralifático o con un fenol, en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo en un carbinol tal como etanol, isopropanol, butanol, pero preferiblemente en un disolvente no miscible con agua, por ejemplo en un hidrocarburo aromático tal como benceno, y en presencia
15 de amoníaco o de sales de amonio o de aminas, preferiblemente de aminas terciarias tales como trietilamina, piperidina o sales de éstas, convenientemente en presencia de ácido acético, preferiblemente intercalando un separador de agua, a temperaturas hasta el punto de ebullición del
20 disolvente.

Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen por ejemplo mediante descarboxilación de compuestos de la fórmula general IIa, en la que Q significa un grupo carboxilo. La descarboxilación se inicia al calentar estos compuestos por encima de su punto de fusión.
25

El calentamiento se prolonga hasta tanto que ya no se separa nada de dióxido de carbono más.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados directamente también a partir de los compuestos de la fórmula general IIIa, en que el radical Q significa un radical carboxilo esterificado. La descarboxilación se efectúa por ejemplo en presencia de dimetilsulfóxido acuoso en cloruro de sodio a temperaturas de 130 a 190°C. Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados también a partir de los halogenuros de la fórmula general V



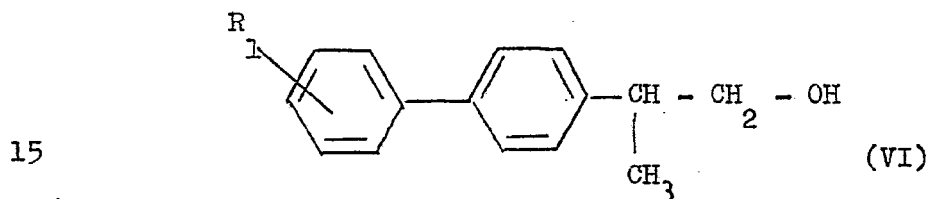
20

por reacción de un cianuro de metal alcalino en un disolvente tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etanol y similares. Los compuestos de la fórmula V son susceptibles de ser preparados, por ejemplo, del siguiente modo: por

25

reacción de un bifenilo adecuadamente sustituido con cloruro

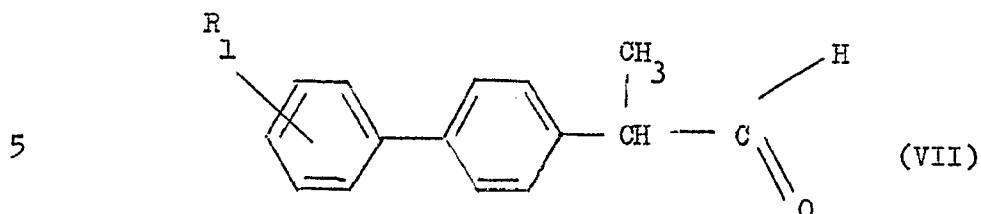
de éster monoetílico de ácido oxálico y cloruro de aluminio anhidro se obtiene el correspondiente éster de ácido 2-(4-bifenilil)-glioxílico, el cual con un mol de bromuro de metilmagnesio proporciona un ácido 2-(4-bifenilil)-2-hidroxi-propiónico. Según métodos de reducción de por sí conocidos, por ejemplo mediante ácido yodhídrico en ácido acético, puede obtenerse a partir de esto el correspondiente ácido 2-(4-bifenilil)-propiónico; la reducción de este ácido con hidruro de litio y aluminio en éter conduce entonces a un 2-(4-bifenilil)-propanol de la fórmula general VI,



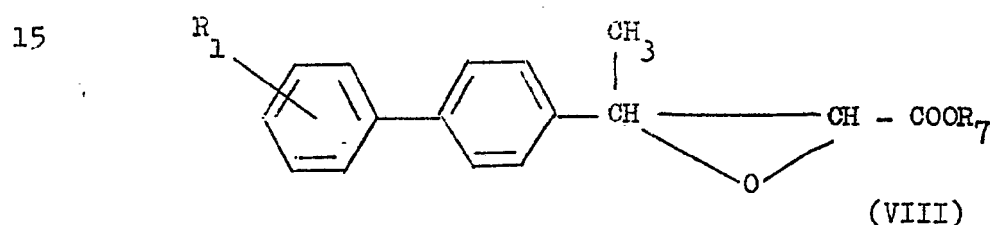
el cual por calentamiento con un trihalogenuro de fósforo, por ejemplo con tribromuro de fósforo, puede ser transformado en el correspondiente compuesto de la fórmula general V.

Los compuestos de la fórmula general VI pueden ser preparados también a partir de hidrotropealdehidos sustituidos de la fórmula general VII

25



por reducción con borohidruro de sodio en un disolvente,
 por ejemplo en un alcohol tal como metanol o etanol. Los
 10 hidratropaaldehidos sustituidos de la fórmula general VII
 se obtienen a su vez por ejemplo a partir de ésteres de
 ácido 4-bifenilil- α, β -epoxi- β -metil-hidrocinámico de la
 fórmula general VIII



20 por calentamiento en solución alcohólica a temperaturas
 hasta del punto de ebullición del disolvente en presencia
 de una lejía de metal alcalino. Los compuestos de la fórmu-
 la general VIII pueden obtenerse a su vez a partir de 4'-fe-
 25 nil-acetofenonas conocidas de la bibliografía por acción

de un éster cloroacético en presencia de amida de sodio en solución bencénica a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a 10 hasta 20°C.

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.

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

20 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
25 a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CER-

LETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)). Ratas FW
49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias
a ensayar 30 minutos antes de provocarse el edema, por son-
da de garganta. 5 horas después de haberse provocado el ede-
5 ma se compararon los valores de hinchazón promediados de
los animales tratados con sustancia de ensayo con los valo-
res obtenidos con animales testigo tratados de modo simula-
do. Mediante extrapolación gráfica se determinó, a partir de
los valores de inhibición porcentuales logrados con las di-
10 ferentes 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 correspon-
15 diente a los datos de WINNER 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.

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

c) Toxicidad aguda.

25 La DL₅₀ fue determinada, después de administración

por vía oral, a ratas F# 49 machos y hembras (a partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa.

5 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.

10 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).

15 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.

20 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.

25

Sustancia	Edema con coelín 77,35 peroral mg/kg	Edema con carragenina DE35 peroral mg/kg	Valor medio DE35 mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL50/DE35
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Tenilbutazona	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

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplos de la preparación de sustancias de partida:

5

Ejemplo A

3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo

Se calienta con agitación una mezcla de 6,22 g (0,02 moles) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, 1,2 g (0,022 moles) de cloruro de sodio y 0,3 ml (0,02 moles) de agua en 10 ml de dimetilsulfóxido durante $2 \frac{1}{2}$ horas en baño de aceite a una temperatura de 150°C. Después del enfriamiento se incorpora por agitación la carga de reacción en agua y se recoge en éter el aceite separado. La solución en éter es lavada con agua, secada y el disolvente es separado por destilación. La sustancia sólida remanente es recristalizada en ciclohexano. Se obtiene el 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo de p. de f. 71-72°C con un rendimiento de 1,8 g (38% de la teoría).

10

15

20 Ejemplos de la preparación de los productos finales:

Ejemplo 1.

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

25

Se calientan a reflujo 24 g (0,093 moles) de áci-

do 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.

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).

15.

Ejemplo 2

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

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 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 ácido clorhídrico diluído, se filtra con succión el precipitado y se le recrystaliza en ciclohexano/acetato de etilo.

5 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)-
10 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
15 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
20 clorhídrico diluído, luego con agua y a continuación con
25

amoníaco con el fin de eliminar productos de partida que no
hayen reaccionado. A partir de la solución en acetato de
etilo se separa el disolvente por evaporación y se recris-
taliza el residuo en acetato de etilo/diisopropiléter. Se
5 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-bife-
nilil)-butírico y orto-aminofenol se obtuvo la (2-hidroxi-
10 fenil)-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-bife-
nilil)-butírico y orto-toluidina se obtuvo la (2-metilfenil)-
15 amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto
de fusión 117-118°C (en éter de petróleo/acetato de etilo).
Rendimiento: 46,5 de la teoría.

Ejemplo 4

20 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 dimeto-
xietano se añade gota a gota con enfriamiento a 200 ml de
dimetoxietano saturado con metilamina gaseosa y se continúa
25 haciendo pasar metilamina durante la adición. Una vez ter-

minada dicha adición 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% de la teoría) de metilamida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 112-113°C.

Ejemplo 5

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

a) Acido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico.

Se calienta a reflujo con agitación e intercalando un separador de agua una mezcla de 107 g (0,05 moles) de 4'-(2-fluorofenil)-acetofenona (p. de f. 84-85°C), 42,5 g (0,05 moles) de ácido cianacético, 7,5 g de acetato de amonio y 12,5 ml de ácido acético glacial en 100 ml de benceno durante 40 horas, luego se enfría, se filtra con succión el precipitado sólido separado y se le lava bien con agua. Se obtiene el ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico de p. de f. 202°C (con descomposición) (después de la recristalización en etanol) con un rendimiento de 65 g (46,3% de la teoría).

25 La sal de ciclohexilamina precipitada en acetona funde con descomposición a 168 hasta 169°C.

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

5 g de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoico son calentados a reflujo con agitación en baño de aceite en 20 ml de ácido acético glacial con 40 ml de ácido yodhídrico (densidad 2,0) durante 3 horas. Luego se incorpora la carga de reacción en agua y se recoge en éter el aceite separado. La solución en éter es decolorada con solución de bisulfito de sodio, es lavada varias veces con agua, secada y liberada del disolvente. Después de que se ha disuelto en acetato de etilo el residuo remanente, que solidifica en forma cristalina, se añade ciclohexilamina, precipitando la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico. El punto de fusión del ácido libre se encuentra en 99-101°C. El rendimiento es de 2,2 g (47,8% de la teoría).

Ejemplo 6

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

a) Ester etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoico.

Se calienta a reflujo con agitación e intercalando un separador de agua una mezcla de 107 g (0,5 moles) de 4'-(2-fluorofenil)-acetofenona, 56,5 g (0,5 moles) de éster de ácido cianacético, 200 ml de benceno, 7,7 g (0,1 moles) de acetato de amonio y 24 g (0,4 moles) de ácido acético glacial

durante 9 horas. Después de este período de tiempo se enfría la carga de reacción, la solución en benceno se extrae por agitación dos veces con agua, se seca y se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente es destilado en vacío, obteniéndose 80 g (51,7% de la teoría) del éster arriba citado de p. de eb._{0,1} 177-178°C, que después de algún tiempo solidifica en forma cristalina y después de la recristalización en éter de petróleo/ciclohexano funde a 56-57°C.

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

El éster obtenido de acuerdo con a) es tratado ulteriormente del mismo modo que se describe en el Ejemplo 5b). Se obtiene la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 162-163°C con un rendimiento de 86% de la teoría. El ácido libre funde a 100°C.

Ejemplo 7

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

a) Acido 2-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-butenico

Una mezcla de 23 g (0,1 moles) de 4'-(2-clorofenil)-acetofenona (p. de f. 60-62°C), 8,5 g (0,1 moles) de ácido cianacético, 1,5 g de acetato de amonio y 2,5 ml de ácido acético glacial en 50 ml de benceno es calentada a reflujo durante 12 horas con agitación e intercalando un separador de agua. El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 21a). Se obtienen 12 g de ácido 2-ciano-

3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-butenico, que después de la recristalización en etanol funde a 198-200°C. (con descomposición).

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

5 El ácido obtenido de acuerdo con a) es tratado ulteriormente del mismo modo que se describe en el Ejemplo 5b). Se obtiene la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 180°C con un rendimiento de 50% de la teoría. El ácido libre funde a 128-129°C.

10 Ejemplo 8

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

a) Ester etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-butenico.

15 Una mezcla de 57,7 g (0,25 moles) de 4'-(2-clorofenil)-acetofenona, 28,25 g (0,25 moles) de éster de ácido cianacético, 3,85 g de acetato de amonio y 12 ml de ácido acético glacial en 100 ml de benceno se calienta a reflujo durante 9 horas con agitación e intercalando un separador de agua. El tratamiento se efectúa tal como se describe en
20 el Ejemplo 24a). Se obtiene el éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-butenico de p. de eb._{0,1} 190-192°C con un rendimiento de 53 g (65% de la teoría).

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

25 El éster obtenido de acuerdo con a) es tratado ulteriormente del mismo modo que se describe en el Ejemplo

5b). Se obtiene la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 179-181°C con un rendimiento de 60% de la teoría. El ácido libre funde a 128-129°C.

5

Ejemplo 9

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

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

A 20 g de polvo de zinc amalgamado (Org. Synth. Coll. Vol. II, página 499) se añaden de modo sucesivo 70 ml de tolueno, 15 ml de agua, 35 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 g (0,0356 moles) de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico y se calienta a reflujo esta mezcla en total durante 3 1/2 horas con agitación, añadiéndose tras aproximadamente 1 1/2 horas de nuevo 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Luego se enfría, se separa del zinc por decantación y se extrae con éter. A partir de la solución en éter, que es lavada con agua, se separa el disolvente por evaporación. Como residuo se obtienen 6 g (60% de la teoría) de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil), que funde a 168-170°C.

15

20

Cuando se utiliza xileno en lugar de tolueno se obtiene el ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico con el mismo rendimiento.

25

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

Se calienta a reflujo 1 g (0,0038 moles) de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, 5 ml de ácido acético glacial y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 8 horas, agregándose de nuevo tras 2 y 4 horas, respectivamente, cada vez 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después del enfriamiento se extrae por agitación con éter, se lava con agua la solución en éter, se la seca y se separa el disolvente por destilación, quedando como residuo el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, que para la purificación se transforma en la sal de ciclohexilamina, la cual recristalizada en acetona funde a 161-162°C. El rendimiento es de 0,7 g (76,8% de la teoría). El ácido puesto en libertad a partir de la sal funde a 99-101°C.

15

Ejemplo 10

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

2,5 g (0,009 moles) de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico son calentados a reflujo con agitación durante 8 horas con 7 ml de ácido yodhídrico (d = 2,00) en 10 ml de ácido acético glacial. Después del enfriamiento se extrae por agitación con éter. La solución en éter es lavada con solución de bisulfito de sodio, luego con agua y después secada. El ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico bruto que queda después de haber separado por destilación el disolvente, es transformado en la sal de ciclohexilamina.

25

El ácido puesto en libertad a partir de esto funde a 99-101°C. El rendimiento es de 1,6 g (69,5% de la teoría).

Ejemplo 11

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

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

10 A 20 g de polvo de zinc amalgamado se añaden de modo sucesivo 70 ml de tolueno, 15 ml de agua, 35 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 g (0,0323 moles) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoi-
co, y esta mezcla se calienta a reflujo en total durante 5 horas con agitación. El tratamiento se efectúa del mismo modo que se describe en el Ejemplo 27a).

15 Se obtienen 3,5 g (34,8% de la teoría) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de eb._{0,15} 170-172°C.

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

20 Se calientan con agitación a una temperatura externa de 150°C 9 g (0,0289 moles) de éster de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenoi-
co con 3,4 g (0,0612 moles) de hidróxido de potasio en 50 ml de etilenglicol durante 8 horas. Después del enfriamiento se agrega agua a esto y se extrae por agitación con éter. La solución alcalina
25 acuosa es luego acidificada con ácido clorhídrico diluido

y el producto precipitado es recogido en éter. A partir de la solución en éter lavada con agua, secada y filtrada sobre carbón activo se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente es disuelto en acetato de etilo. Por adición de ciclohexilamina se obtiene la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 160-162°C.

Rendimiento: 3,2 g (43% de la teoría). El ácido puesto en libertad funde a 99-100°C.

Ejemplo 12

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

a) Nitrilo de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico.

Se calientan a reflujo con agitación e intercalando un separador de agua durante 5 horas, 21,4 g (0,1 moles) de 4'-(2-fluorofenil)-acetofenona, 6,6 g (0,1 moles) de dinitrilo de ácido malónico, 1,5 g de acetato de amonio en 70 ml de benceno con adición de 2,5 ml de ácido acético glacial. La solución caliente es filtrada sobre carbón activo y luego es mezclada con éter de petróleo (150 ml) separándose un precipitado que es filtrado con succión y recristalizado en metanol. Se obtienen 8 g (30,3% de la teoría) de nitrilo de ácido 2-ciano-3-(2'-fluoro-4-bifenilil)-2-butenico de punto de fusión 145-146°C.

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

1 g (0,0038 moles) de nitrilo de ácido 2-ciano-
-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butenoico son calentados a reflujo
durante 5 horas con 8 ml de ácido yodhídrico (densidad 2,00)
5 y 4 ml de ácido acético glacial. El tratamiento se efectúa
del mismo modo que se describe en el Ejemplo 5 b). Se ob-
tienen 0,28 g (20,6% de la teoría) de sal de ciclohexilami-
na del ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de f.
160-162°C. El ácido puesto en libertad a partir de esto
10 funde a 99-100°C.

Ejemplo 13.

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

a) Amida de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-bute-
15 noico.

Se calientan a reflujo con agitación e interca-
lando un separador de agua durante 8 horas 21,4 g (0,1 mo-
les) de 4'-(2-fluorofenil)-acetofenona, 8,4 g (0,1 moles)
de cianacetamida, 1,5 g de acetato de amonio y 2,5 ml de
20 ácido acético glacial en 50 ml de benceno. Después del enfria-
miento se filtra con succión el precipitado separado y se
leva primero con benceno y luego con agua. Después de la
recristalización en metanol se obtienen 8,4 g (30% de la
teoría) de amida de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)
25 -2-butenico de p. de f. 196-198°C.

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

0,2 g (0,000714 moles) de amida de ácido 2-ciano-
-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico son calentados a re-
flujo durante 3 horas con 6 ml de ácido yodhídrico (densi-
dad 2,00) y 3 ml de ácido acético glacial. El tratamiento
5 se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 5b). Después
de la purificación pesando por la sal de ciclohexilamina
se obtienen 0,1 g (54,5% de la teoría) de ácido 3-(2'-fluor-
-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 99-100°C.

10

Ejemplo 14

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

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

A 4 g de polvo de zinc amalgamado se añaden de
modo sucesivo 25 ml de tolueno, 6,5 ml de agua, 12 ml de
15 ácido clorhídrico concentrado y 2 g de amida de ácido 2-
ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico y se calienta
a reflujo esta mezcla en total durante 3 horas con agita-
ción. El tratamiento se efectúa del mismo modo que se des-
cribe en el Ejemplo 9.

20

Se obtienen 1,8 g (89% de la teoría) de amida de
ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de f.
155-157°C.

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

25

Se calientan con agitación a una temperatura ex-

terna de 160°C, durante 3 horas, 1,4 g (0,05 moles) de amida de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico con 0,5 g (0,01 moles) de hidróxido de potasio en 10 ml de etilén-glicol. El tratamiento se efectúa del mismo modo que se describe en el Ejemplo 5b).

Se obtienen 0,5 g (28% de la teoría) de sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 161°C. El ácido puesto en libertad funde a 99-100°C.

Ejemplo 15

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

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

6,2-g (0,02 moles) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico son hidrogenados a 2 atmósferas de presión en 50 ml de benceno/metanol (1:1) con adición de 0,5 g de óxido de platino a la temperatura ambiente e introduciendo hidrógeno. Después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno el catalizador es filtrado con succión y el disolvente es separado por destilación en vacío. El residuo oleoso remanente es destilado en vacío.

Se obtienen 4,5 g (72,5% de la teoría) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico

de p. de eb. 0,3 179-180°C en forma de líquido incoloro.

La utilización de paladio sobre carbón en calidad de catalizador con dioxano en calidad de disolvente proporciona el mismo resultado.

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

2,5 g (0,008 moles) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico son calentados durante corto tiempo a 40°C en 10 ml de etanol con 15 ml de lejía de sosa 2 N, luego son dejados reposar a la temperatura ambiente durante 4 horas, mezclados con agua y acidificados con ácido clorhídrico diluido. Se filtra con succión el precipitado y se le disuelve en éter y después del secado se separa el disolvente por destilación. Se obtienen 2 g (83,5% de la teoría) de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 168-169°C.

15 c) 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo

1 g (0,0035 moles) de ácido 2-ciano-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico es calentado por encima del punto de fusión hasta tanto que ya no se desprende nada de dióxido de carbono más. El residuo remanente solidifica y es disuelto en diisopropiléter. Después de la filtración sobre carbón la solución es concentrada. Al enfriar se separan por cristalización 0,5 g (59% de la teoría) de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo de p. de f. 74°C.

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

4 g (0,017 moles) de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo son calentados con agitación a 160°C durante 3 horas en 20 ml de etilenglicol con adición de 2 g (0,036 moles) de hidróxido de potasio. A continuación se diluye la carga de reacción con agua, se extrae con éter y se desecha la solución en éter. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico diluído y el precipitado separado es recogido en éter. Después de la filtración sobre carbón el disolvente es separado por destilación.

Se obtienen 3,4 g (77,5% de la teoría) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, que recristalizado en ciclohexano, funde a 100-101°C.

Ejemplo 16

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

a) Ester etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico

1) 8,15 g (0,025 moles) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-butenico (preparado de acuerdo con el Ejemplo en 100 ml de etanol son hidrogenados catalíticamente a la temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 4 atmósferas en presencia de 2,5 g de paladio aproximadamente al 10% sobre carbón. Se separa el catalizador, se concentra en vacío la solución y se destila el residuo en alto vacío. De este modo se obtienen 5,7 g

de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico en forma de aceite incoloro y viscoso de p. de eb. 0,07 170-172°C (rendimiento: 69% de la teoría).

5 2) El mismo éster se obtiene por reacción de bromuro de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etilo (obtenido a partir de 1-[2'-cloro-4-bifenilil]-1-etanol, p. de eb. 0,08 124-125°C, y bromuro de hidrógeno) con una cantidad equimolar de la sal sódica de éster etílico de ácido cianacético en etanol absoluto a 40-45°C (rendimiento: 52% de la teoría).

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

54,0 g (0,165 moles) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico en 300 ml de etanol son agitados a 60°C durante $2 \frac{1}{2}$ horas con 200 ml de lejía de sosa al 5% (0,25 moles). Luego se separa por destilación el etanol, se acidifica la solución acuosa y se extrae varias veces con éter. Los extractos en éter proporcionan después de la concentración 40,0 g de ácido 2-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico, que es descarboxilado a una temperatura del baño de 150-180°C en vacío (aproximadamente 15 mm). Por destilación (p. de eb. 0,05 145-148°C) se obtienen 26,5 g correspondientes a 62,8% de la teoría, de nitrilo de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico, que después de la recristalización en etanol funde a 65-67°C.

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

5,0 g (0,195 moles) de nitrilo de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico son calentados a 190-200°C durante 6 horas en 120 ml de glicol con 32,5 g (aproximadamente 0,39 moles) de hidróxido de potasio (al 85%). La solución enfriada es mezclada con 250 ml de agua, es acidificada con ácido sulfúrico diluído y extraída con éter. El residuo seco de la solución en éter se recrystaliza en ciclohexano y se obtienen 4,6 g, correspondientes a 83% del rendimiento teórico, de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico con el punto de fusión de 129-130°C.

Del mismo modo se prepararon los siguientes compuestos:

Acido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico,
p. de f.: 141-143°C (en etanol);
ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico,
p. de f.: 106-108°C.

Ejemplo 17

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

77,5 (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.

5 El Precipitado A es recristalizado 15 veces en etanol (en total 30 litros), obteniéndose el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de α / D ²⁰ : + 34,5°. Rendimiento: 5,5g.

10 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 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
15 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 α / D ²⁰ : -33,5°, con un rendimiento de 2,3 g.

Ejemplo 18

20 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.

25

Ejemplo 19

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
5 (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 ben-
ceno durante una hora y luego se separa el disolvente por
destilación en vacío. El cloruro de ácido remanente es he-
cho reaccionar sin purificación adicional.

10 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
15 se introduce amoníaco gaseoso durante la adición gota a go-
ta 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
20 la teoría) de amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butí-
rico de p. de f- 116-117°C.

Ejemplo 20

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

25 A un ácido polifosfórico calentado a 100°C (pre-

parado a partir de 9,4 g de ácido ortofosfórico y 12 g de pentóxido de fósforo) se añaden 1,2 g (0,005 moles de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo . Se calienta durante una hora a 110°C, luego se añaden 200 ml de agua helada y se filtra con succión el precipitado separado, que se 5
recristaliza en metanol al 70%. Se obtienen 1,1 g (88% de la teoría) de amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico incolora de p. de f. 148-149°C.

10

Ejemplo 21

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

a) Ester etílico de ácido 4-(2-fluorfenil)- α,β -epoxi- β -metil-hidrocinámico.

15

A una solución de 214 g (1 mol) de 4'-(2-fluorofenil)-acetofenona (p. de f. 86-88°C) y 124 g (1 mol) de éster etílico de ácido cloroacético en 700 ml de benceno absoluto, se agregan con agitación y enfriamiento a 15-20°C en porciones, 48 g (1,2 moles) de amida sódica. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente, luego se incorpora la carga de 20
reacción en agua helada y se diluye con 2 litros de eter. La fase orgánica es separada, lavada con agua, secada y liberada del disolvente. El residuo remanente es un líquido oleoso, que solidifica en forma cristalina y puede ser re-
cristalizado en metanol (p. de f. 82-83°C). Rendimiento: 25

221 g (73,6% de la teoría).

b) 4-(2-fluorofenil)-hidratropaaldehido

230 g (0,72 moles) de éster etílico de ácido
4-(2-fluorofenil)- α , β -epoxi- β -metil-hidrocinámico bruto,
5 320 g (1,6 moles) de lejía de sosa al 20% y 500 ml de etanol
son calentados a reflujo durante una hora con agitación,
son diluidos con agua a un volumen de 1,2 litros y extraí-
dos por agitación con éter. La solución en éter es desecha-
da. La solución alcalina acuosa es concentrada en vacío en
10 baño María hasta aproximadamente la mitad del volumen y es
enfriada, separándose un precipitado sólido, que se filtra
con succión, se incorpora por agitación en porciones en
450 ml de ácido clorhídrico al 15% y luego se calienta a
110°C en baño de aceite durante 2 horas. Después de este
15 tiempo se enfría la carga de reacción y se extrae con ben-
ceno.

A partir de la solución en benceno, que es lava-
da con agua, secada, filtrada sobre carbón activo, se se-
para por destilación el disolvente, quedando un residuo
20 líquido, que se destila en vacío. De este modo se obtienen
89 g (54% de la teoría) de 4-(2-fluorofenil)-hidratropaal-
dehido de p. de eb._{0,5} 136°C.

c) 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-propanol

A una solución de 88,5 g (0,38 moles) de 4-(2-
25 fluorofenil)-hidratropaaldehido en 550 ml de metanol se

añaden con agitación 16,0 g (0,41 moles) de borohidruro de sodio en porciones a 10-15°C, se continúa agitando durante 30 minutos más a la temperatura ambiente, luego se incorpora la carga de reacción en agua y se extrae con éter. La solución en éter es secada y liberada del disolvente. El residuo remanente es recristalizado en 400 ml de ciclohexano.

Se obtiene el 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-propanol de p. de f. 72-73°C con un rendimiento de 71 g (81,5% de la teoría).

d) 1-bromo-2-(2'-fluor-4-bifenilil)-propano

14 g (0,06 moles) de 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-propanol en 30 ml de tetracloruro de carbono anhidro son mezclados gota a gota con agitación a -8°C con una solución de 5,5 g (0,02 moles) de tribromuro de fósforo en 40 ml de tetracloruro de carbono anhidro. Una vez terminada la adición se continúa agitando a esta temperatura durante una hora más, luego se calienta lentamente a 25-30°C, se agita de nuevo durante una hora a continuación se separa el disolvente por destilación en vacío en baño María, obteniéndose 16 g de 1-bromo-2-(2'-fluor-4-bifenilil)-propano líquido bruto.

e) 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo

16 g del producto bruto obtenido de acuerdo con d) se calientan a 105°C en 40 ml de dimetilsulfóxido abso-

luto con 3,5 g de cianuro de sodio durante 90 minutos con agitación, luego se vierte sobre hielo/agua y se extrae tres veces por agitación con éter, La solución en éter es lavada con agua, secada, filtrada sobre carbón activo y liberada del disolvente. El residuo remanente es recristalizado en éter de petróleo. Se obtienen 5 g de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo de p. de f. 74-75°C.

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

4 g (0,017 moles) de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo, son calentados a 160°C con agitación durante 3 horas en una solución de 2 g (0,036 moles) de hidróxido de potasio en 20 ml de etilenglicol. Después del enfriamiento se diluye el producto de reacción con agua y se extrae por agitación con éter. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico diluido, separándose un precipitado, que se recoge en éter. La solución en éter es lavada con agua, secada, filtrada sobre carbón activo y liberada del disolvente. El ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico remanente es recristalizado en ciclohexano. Funde a 99-100°C
Rendimiento: 3,4 g (77,5% de la teoría).

En la saponificación del 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butironitrilo con ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado (durante 24 horas a reflujo) se obtiene 50% de la teoría de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pue-

den ser incorporados para la administración farmacéutica,
eventualmente en combinación con otras sustancias activas
de la fórmula general I, en las formas de preparados far-
macéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg,
5 preferiblemente de 100 a 300 mg, y la dosis diaria es de
100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

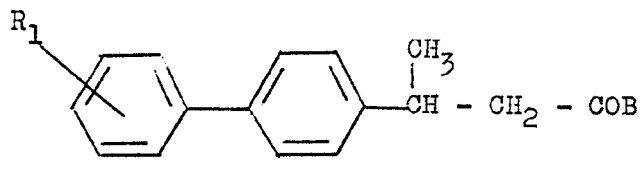
Esta solicitud, que corresponde a la presentada
en República Federal Alemana, el día 3 de Mayo de 1973,
bajo el nº. P 23 22 195.6, se acoge a los beneficios del
10 Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

15 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te 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,

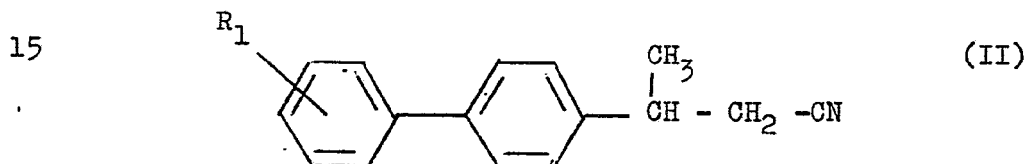
20



(I)

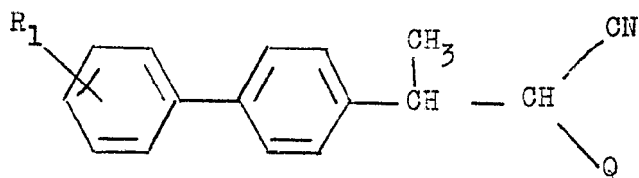
25

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 $-N \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$, en que R_3 y R_4 ,
 que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan
 5 átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical
 alcohilo inferior o un radical fenilo eventualmente susti-
 tuído por un grupo hidroxilo o metilo, y, caso de que B sig-
 nifique el grupo hidroxilo, de sus sales con bases orgánicas
 o inorgánicas, caracterizado porque para la preparación de
 10 compuestos de la fórmula general I, en la que el radical
 B representa el grupo hidroxilo, se saponifican 3-(4-bifeni-
 lil)-butironitrilos de la fórmula general II



en la que el radical R_1 posee los significados arriba in-
 20 dicados, en presencia de una base o de un ácido a tempera-
 turas entre 100°C y 200°C o, para la preparación de los mis-
 mos compuestos de la fórmula general I, se saponifican y
 descarboxilan butironitrilos de la fórmula general IIa

25

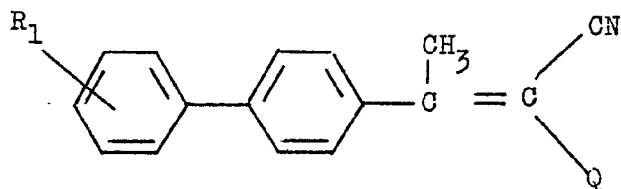


5

(IIa)

en la que el radical R_1 representa un átomo de halógeno y el radical Q significa el grupo ciano o carboxamido o un grupo carboxilo, que eventualmente puede estar esterificado con un alcohol alifático o aralifático o con un fenol: o se reducen, saponifican y descarboxilan nitrilos de la fórmula general IIId

15



(IIId)

20

en la que los radicales R_1 y Q son como se han definido precedentemente o, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que B significa el grupo amino libre, se saponifica parcialmente un nitrilo de la fórmula general II; y los racematos eventualmente obtenidos se

25

desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sa-
les con bases ópticamente activas en sus dos componentes
individuales ópticamente activos, y en caso deseado, com-
puestos obtenidos de la fórmula general I, en la que B
5 significa el grupo alcoxi, o se saponifican para formar
compuestos de la fórmula general I, en que B representa
el grupo hidroxí, y en caso deseado, compuestos obtenidos
de la fórmula general I, en la que B es el grupo hidroxí,
se transformen según métodos de por sí usuales en sus és-
10 teres o en sus sales por medio de bases orgánicas o inor-
gánicas o, caso de que se 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
15 o un átomo de halógeno, con una amina primaria o secunda-
ria a temperaturas elevadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque la saponificación se lleva a cabo en
un disolvente polar y en calidad de bases se utilizan hi-
20 dróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos
acuosos o alcohólicos concentrados, y en calidad de ácidos
se utilizan ácidos minerales acuosos.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque se transforma un compuesto de la fórmula
25 general IIId con ácido yodhídrico en caliente en un disol-

vente polar, directamente en un compuesto de la fórmula general I, en la que B es un grupo hidroxilo.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en que B significa el grupo amino libre, se trata un nitrilo de la fórmula general II con ácido polifosfórico a temperaturas elevadas.

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

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

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

Madrid,

30 NOV. 1974

P.A. Alberto de Elzopuru
Por Poderes