

4324701

30 NOV. 1974

P.- 57.427

Case 5/551  
(Verf. 8)  
Div. VII

Int. No. CO7C//AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

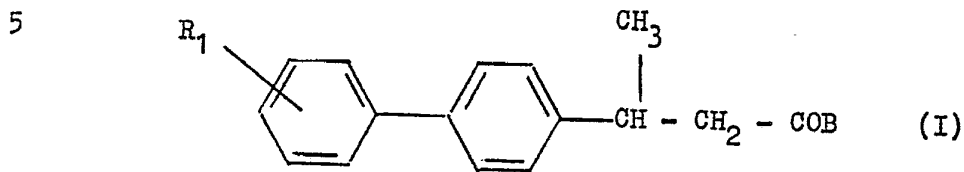
a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
DERIVADOS DE BIFENILO"  
(Clase Internacional 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.

15

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

En la fórmula I anterior:

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

20

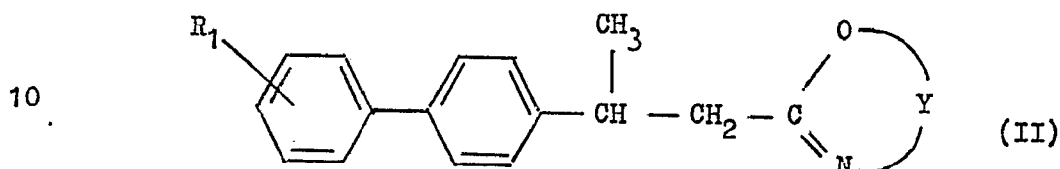
B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmula  $-N \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , en que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcohilo 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:

5           Compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, se obtienen por solvólisis de compuestos de la fórmula general II,



15           en la que R<sub>1</sub> es como se ha definido arriba e Y representa un radical hidrocarbonado de 2 ó 3 miembros saturado y bivalente, que eventualmente puede estar sustituido además por otros grupos alcohilo.

20           Si el disolvente es un alcohol, en presencia de ácidos minerales concentrados, por ejemplo de ácido sulfúrico concentrado o cloruro de hidrógeno anhidro, a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado, se obtienen compuestos de la fórmula general I, en que el radical B representa el correspondiente grupo alcoxi. Por el contrario, si se hacen actuar

25

ácidos minerales acuosos, por ejemplo ácido clorhídrico 3 N, sobre un compuesto de la fórmula general II, resultan compuestos de la fórmula general I, en la que el radical B es el grupo hidroxilo.

5 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 ac-  
10 tivas en sus dos componentes individuales ópticamente ac-  
tivos. 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,  
15 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 li-  
20 bertad los ácidos libres mediante acidificación con un ácido mineral. La saponificación puede ser catalizada también en medio ácido.

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

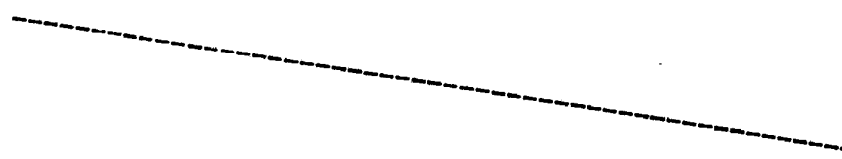
de por sí conocida, en sus ésteres.

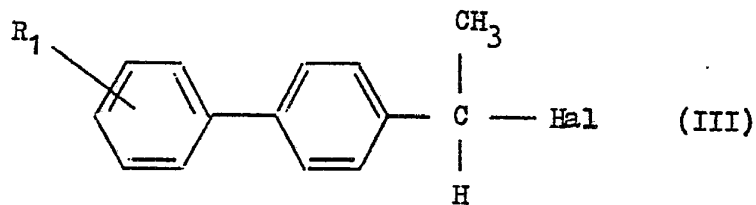
5 Los ácidos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxilo, pueden ser transformados en caso deseado en sales, por ejemplo en sales con bases orgánicas o inorgánicas. En calidad de bases orgánicas se han acreditado especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexilamina y piperazina.

10 Si se quieren obtener compuestos de la fórmula 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 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  $\begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ .

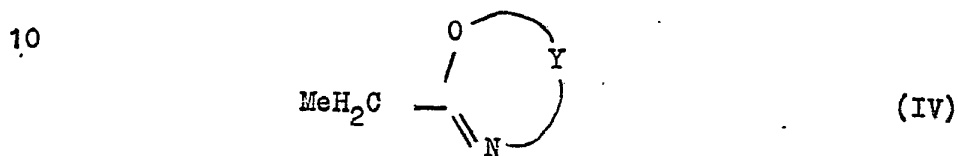
20 Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen por reacción de halogenuros de la fórmula general III,

25





en la que X es un átomo de halógeno, con heterociclos metalizados, de la fórmula general IV,



15 en la que Me es un átomo de metal alcalino, preferiblemente un átomo de litio. La reacción se efectúa preferiblemente en éter o tetrahidrofurano en calidad de disolvente, a temperaturas entre  $-100^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente. En este caso se trabaja bajo gas protector

20 libre de oxígeno o de dióxido de carbono, preferiblemente bajo argón purísimo o bajo nitrógeno purísimo.

Los heterociclos metalizados de la fórmula general IV se obtienen a su vez en la acción de agentes de metalización, tales como compuestos organometálicos

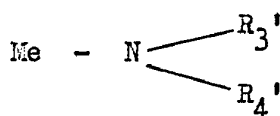
25 de las fórmulas generales



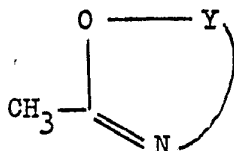
Alcohol - Me

(VI)

o de dialcoholamidas de metal alcalino de la fórmula  
5 general VII



10 en las que Me significa un átomo de metal alcalino y  
R'<sub>3</sub> así como R'<sub>4</sub> significan radicales alcoholo, ciclo  
alcoholo o aralcoholo con 1 a 10 átomos de carbono, pre  
feriblemente de n-butil-litio, ter-butil-litio, litio-  
-diisopropilamida o litio-ciclohexilisopropilamida, so  
15 bre heterociclos de la fórmula general, VIII



(VIII)

20

es decir sobre 2-metil-2-oxazolinas o 2-metil-5,6-dihidro-1,3-oxazinas eventualmente sustituidas. Los com-  
puestos metálicos son tratados ulteriormente sin ser ais-  
lados. Los compuestos de la fórmula general XXV son co-  
25 nocidos en la bibliografía (véase P. Allen jr, J. Ginos,  
J. org. Chem. 28, 2761 [1963] y A. I. Meyers y otros,

J. org. Chem. 38, 49 /1973/).

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

5 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  
10 ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico = B  
y  
amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-  
-butírico = C

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

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

La provocación del edema se efectuó correspondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar  
25 de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solu-

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

15                    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).

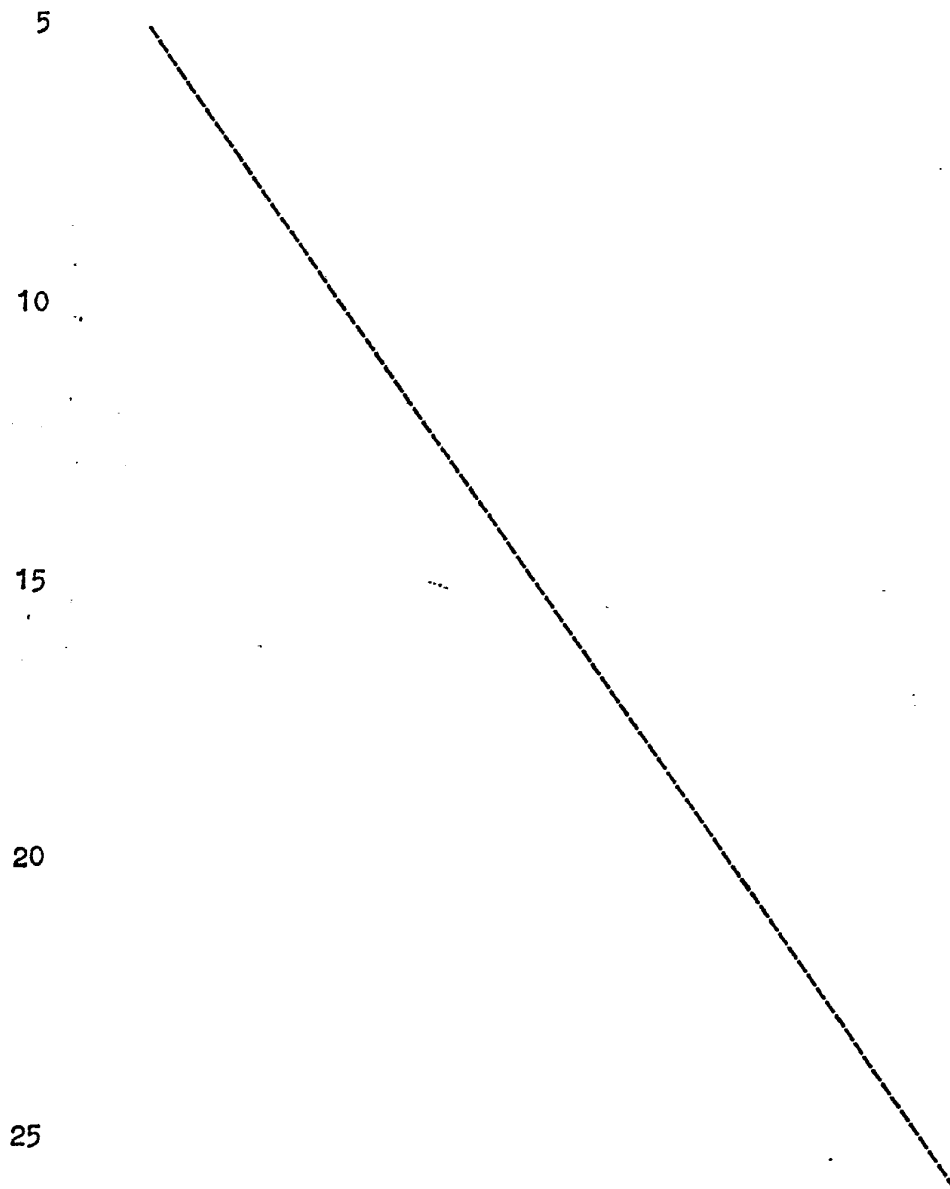
20

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 aumen

to paralelamente al efecto antiflogístico, los compuestos reivindicados superan a la fenilbutazona en su índice terapéutico en un factor de 2 o más.



5  
10  
15  
20  
25

Sustancia	Edema con cao lin DE <sub>35</sub> per oral mg/kg	Edema con ca rragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
				mg/kg	Limites de confian za con 95% de pro babilidad	
Fenil butazona	58	69	63,5	864	793 - 942	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudati vo DL <sub>50</sub> / DE <sub>35</sub> 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:

Ejemplo 1

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

5 Se calienta 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 disuel  
10 to en 90 ml de 1,2-dimetoxietano, y con agitación y en friamiento se añade gota a gota a 200 ml de 1,2-dime  
toxietano saturado con amoníaco gaseoso. Una vez termi  
nada la adición de prosigue la agitación durante 30 mi  
15 nutos 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 ami  
da de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto  
20 de fusión 151-152°C (en metanol).

Ejemplo 2

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

25 A una solución de 3,75 g (0,05 moles) de gli  
cina en 15 ml de agua se añaden gota a gota con agita-

ción, 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 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  
5 con ácido clorhídrico diluido, 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  
10 (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-  
15 -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.

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

25

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 metilamina gaseosa y se continúa haciendo pasar metilamina durante la adición. Una vez terminada 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.

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)  $\rho_D^{20}$  : + 34,5°. Rendimiento: 5,5 g.

5 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 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)  $\rho_D^{20}$  : - 33,5°, con un rendimiento de 2,3 g.

Ejemplo 6.

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

a) 4,4-dimetil-2-[2-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-propil]-2-oxazolina

20 En un matraz de tres bocas de 1000 ml, provisto con agitador, termómetro para bajas temperaturas y embudo de goteo, se vierten 150 ml de éter absoluto. Después de llenar el aparato con nitrógeno anhidro, libre de oxígeno y de dióxido de carbono, se introducen en forma de recortes directamente en el matraz de reacción 2,29 g (0,33 moles) de litio, continuando la introducción de nitrógeno.

25 Luego se añaden con agitación a partir del embudo de goteo alrededor de 30 gotas de una solución de 41,0 g (0,299 mo-

les) de bromuro de n-butilo en 80 ml de éter y la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  con ayuda de un baño de hielo seco-metanol de  $-30$  hasta  $-40^{\circ}\text{C}$ . Cuando ha comenzado la reacción, la solución se enturbia ligeramente y sobre el litio se manifiestan manchas de color claro. El resto del bromuro de n-butilo es añadido luego en porciones iguales y manteniendo una temperatura interna de  $-10^{\circ}\text{C}$ , en el transcurso de 30 minutos. Tras haber terminado la adición se deja calentar lentamente a  $0^{\circ}\text{C}$ , con agitación, en el espacio de 90 minutos. Manteniendo esta temperatura se añade gota a gota a continuación la solución de 30,4 g (0,302 moles) de diisopropilamina anhidra en 100 ml de tetrahidrofurano recientemente separado por destilación del hidruro de litio y aluminio, y se mantiene durante 30 minutos más a  $0^{\circ}\text{C}$  con agitación. De igual modo se añade luego la solución de 34,0 g (0,30 moles) de 2,4,4-trimetil-2-oxazolina en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto, y finalmente la solución de 48,2 g (0,173 moles) de 1-bromo-2-(2'-fluor-4-bifenilil)-etano en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro. Finalmente se mantiene con agitación durante 90 minutos más a  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla obtenida es filtrada sobre guata de vidrio, el producto filtrado es concentrado por evaporación en vacío, el residuo es cromatografiado sobre 2 kg de gel de sílice utilizando una mezcla de 8 partes en volumen de benceno y 2 partes en

volumen de acetato de etilo, mezclada con algunas gotas de amoníaco concentrado, para efectuar la elución. El progreso de la purificación por cromatografía en columna es vigilado de modo continuo en el cromatograma en capa delgada. Concentrando por evaporación los eluatos se obtienen 15,5 g (29% de la teoría) de un aceite incoloro, muy viscoso.

$C_{20}H_{22}FNO$  (311,40)

Calc.: C 77,14 H 7,12 N 4,50

Enc.: 77,00 7,14 4,54

IR (absorbido en  $CH_2Cl_2$ ): C = N 1670/cm

RMN ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): = 2,3 - 3,0 (8H-m; H aromático); 6,11 (2H-s); 6,5-7,1 (1H-m); 7,45 (2H-d); 8,64 (3H-t); 8,78 (3H-s); 8,89 (3H-s).

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

2,00 g (0,00643 moles) de 4,4-dimetil-2-(2'-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-propil)-2-oxazolina son disueltos en 20 ml de ácido clorhídrico 3 N y son puestos en ebullición a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento se diluye con 100 ml de agua y se extrae con éter hasta agotamiento. Los extractos en éter son lavados nuevamente con agua, secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El aceite que queda como residuo es llevado a cristalización por trituración con ciclohexano, y a continuación es recristalizado dos veces en ciclohexano.

Punto de fusión: 99°C, rendimiento: 1,21 g  
(73% de la teoría).

Del mismo modo se prepararon los siguientes compuestos:

- 5      Acido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico,  
p. de f. 141-143°C (en etanol);  
ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico,  
p. de f. 128-129°C;  
ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico,  
10     p. de f. 106-108°C.

Ejemplo 7.

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

15     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.

Ejemplo 8.

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

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

20     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.  
25

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

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 si-  
5 do saturado en frío con amoníaco gaseoso. En la solución  
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/  
10 acetato de etilo. De este modo se obtienen 8 g (58,5% de  
la teoría) de amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butí-  
rico de p. de f. 116-117°C.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I  
pueden ser incorporados para la administración farmacéuti-  
ca, eventualmente en combinación con otras sustancias acti-  
15 vas de la fórmula general I, en las formas de preparados  
farmaceuticos 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.

20

25

## REIVINDICACIONES

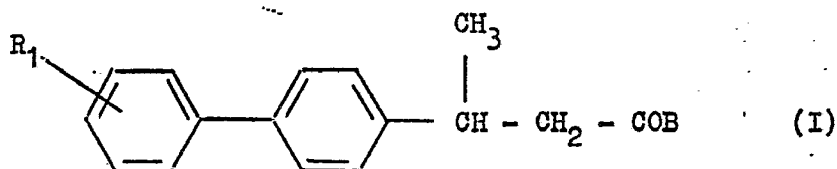
5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

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

15



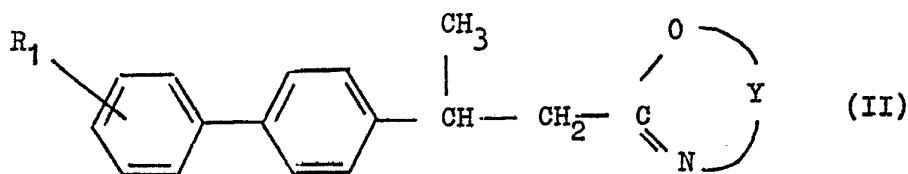
20

en la que el radical  $\text{R}_1$  significa un átomo de halógeno y el radical B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmula  $-\text{N} \begin{matrix} / \text{R}_3 \\ \backslash \text{R}_4 \end{matrix}$ , en que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$ , que pueden ser iguales o diferentes<sup>4</sup> entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un

25

radical alcohilo inferior o un radical fenilo eventual-  
 mente 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 para  
 5 la preparación de compuestos de la fórmula general I, en  
 la que B significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, se  
 desdobla por solvólisis, en un alcohol o en agua en pre-  
 sencia de un ácido mineral, un compuesto de la fórmula  
 general II

10



15

en la que  $R_1$  es como arriba se ha definido e Y represen-  
 ta un radical hidrocarbonado de 2 ó 3 miembros, saturado  
 y bivalente, que eventualmente puede estar sustituido  
 20 además por otros grupos alcohilo, resultando, en el caso  
 de utilizarse un alcohol, un compuesto de la fórmula ge-  
 neral I, en que B significa el correspondiente grupo al-  
 coxi pero, en el caso de utilizarse agua, un compuesto de  
 25 la fórmula general I, en que B representa el grupo hidroxilo;

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, compuestos obtenidos de la fórmula general I, en la que B es el grupo hidroxilo, se transforman según métodos de por sí usuales en sus ésteres o en sus sales por medio de bases orgánicas o inorgánicas o, caso de que se desee, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical  $-N \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , 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 temperaturas elevadas.

2ª.- 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.

25

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

Madrid,

30 NOV. 1974

5

P.A.

Alberto de Eizaburu  
Per Foder. *Atte*

10

15

20

25

18.11.74  
EBL.