



P.- 57.430

Case 5/551

(Verf. 11)

Div. X

432473

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07c//A61k

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

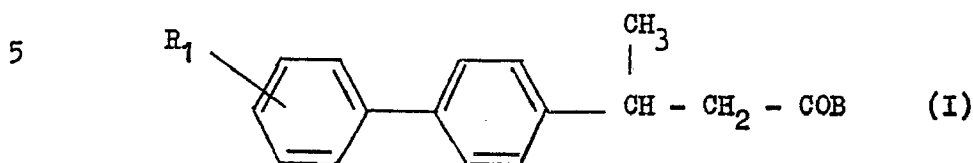
establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana

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

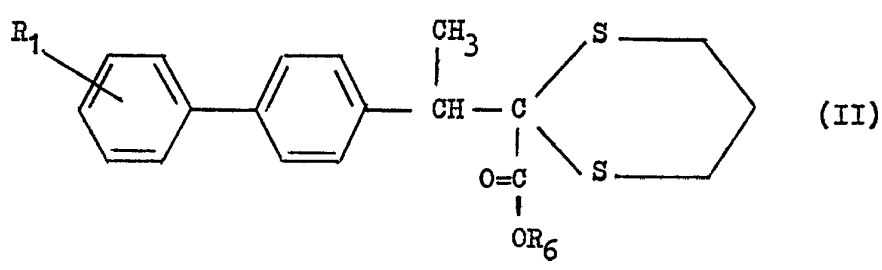
B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o un grupo de la fórmula  $-N \begin{matrix} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , en que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>,

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 la que B significa un grupo alcoxi, pueden obtenerse por desulfuración de compuestos de la fórmula general II,

5



10.

en la que el radical  $R_1$  es como se ha definido arriba y  $R_6$  representa un radical alcohilo, preferiblemente un radical metilo, etilo o propilo.

15

Para la desulfuración de compuestos de la fórmula general II se ha acreditado la acción de sales de mercurio o de plata, especialmente de cloruro de mercurio divalente en alcoholes a temperaturas elevadas. Se prefiere la desulfuración con níquel finamente dividido, por ejemplo níquel Raney, o con boruro de níquel, que se obtiene en la reducción de sales de níquel divalente con borohidruro de sodio. La desulfuración se lleva a cabo en disolventes apropiados, preferiblemente en alcoholes inferiores tales como etanol o propanol, y a

20

25



temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

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.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo alcoxi, 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.

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, mor

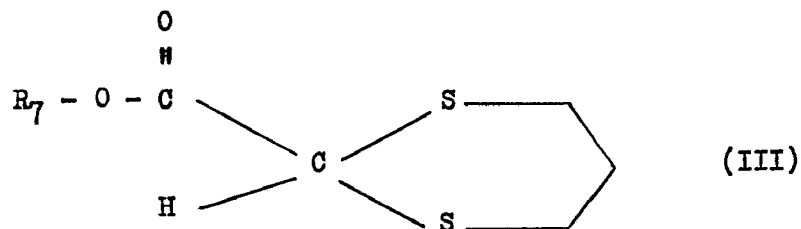
30 NOV 1954

folina, ciclohexilamina y piperazina.

Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical  $-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ , 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  $H-N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix}$ .

Los compuestos de partida de la fórmula general II, que de por sí son nuevos, se obtienen por alquilación de 1,3-ditiazin-2-carboxilatos de la fórmula general III

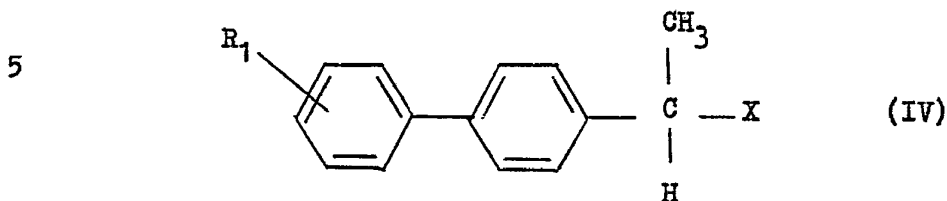
20



25



en la que R<sub>7</sub> significa un radical alcohilo, con compuestos halogenados de la fórmula general IV



10 (X = halógeno) en presencia de agentes de metalización. En calidad de agentes de metalización entran en consideración metal-orgánicos e hidruros metálicos de metales de los grupos principales 1º y 2º y álcali-dialcohilamidas. En calidad de disolventes se utilizan disolventes apróticos dipolares, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, triamida de ácido hexametilfosfórico, eventualmente en mezcla con éteres o hidrocarburos, tales como pentano, benceno, xileno, etc. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre -50°C y + 150°C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y + 100°C. Se ha acreditado especialmente la utilización de hidruro de sodio en calidad de agente de metalización y el trabajar en una mezcla de dimetilformamida anhidra y benceno.

25 Los necesarios ésteres de ácido 1,3-ditian-



-2-carboxílico de la fórmula general III pueden obtenerse con facilidad de acuerdo con el método de E. I. Eliel y otros, J. org. Chem. 37, 505 (1972) a partir de 1,3-propanditiol y un éster de ácido dialcoxiacético.

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

15

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

20

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.

25

La provocación del edema se efectuó correspon



dientemente 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 cao  
lín en solución al 0,85% de NaCl. La medición del es-  
5 pesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la téc-  
nica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (In. Arch. Allergy  
Immunol, 12, 89 (1958)). Ratas FW 49 machos con un pe-  
so de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30  
minutos antes de provocarse el edema, por sonda de gar-  
10 ganta. 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 va-  
lores obtenidos con animales testigo tratados de modo  
simulado. Mediante extrapolación gráfica se determinó,  
15 a partir de los valores de inhibición porcentuales lo-  
grados con las diferentes dosis, la dosis que condujo  
a una debilitación de 35% de la hinchazón ( $DE_{35}$ ).

b) Edema con carragenina de la pata poste-  
rior de la rata

20 Para provocar el edema sirvió, de modo co-  
rrespondiente 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 carrage-  
nina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de  
25 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.

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 tiliosa.

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.

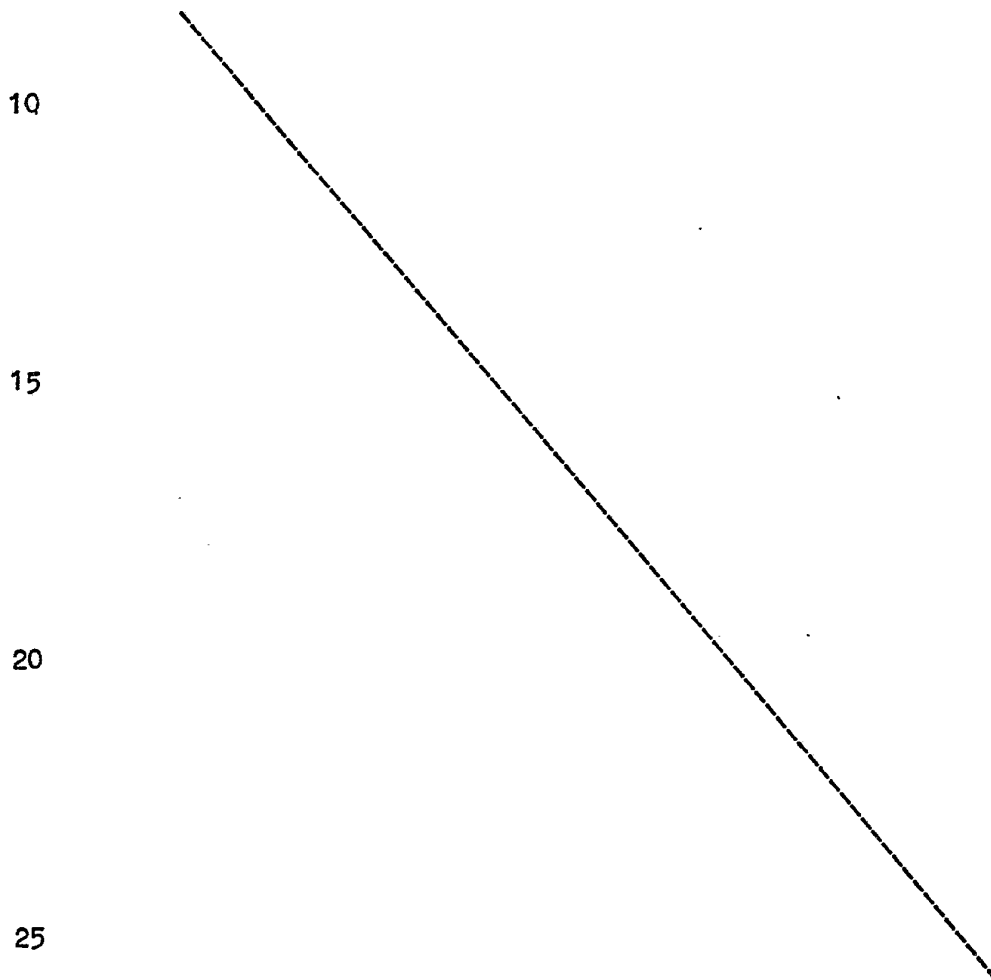
d) El índice terapéutico, como medida de la amplitud terapéutica, fue calculado por formación del cociente entre la  $DL_{50}$  oral en la rata y la  $DE_{35}$  determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el valor del ensayo del edema con caolín y el valor del ensayo del edema con carragenina).

Los resultados logrados con estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla. Los compuestos citados



tados superan a la conocida fenilbutazona en su efecto antiflogístico deseado.

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



5  
10  
15  
20  
25

Sustancia	Edema con caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema con carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico DL <sub>50</sub> / DE <sub>35</sub>
				mg/kg	Limites de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbutazona	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:

Ejemplo 1

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

5 Se calientan a reflujo 24 g (0,093 moles) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 97-99°C) con 45 g de cloruro de tionilo en 150 ml de benceno durante 60 minutos. El cloruro de ácido bruto, que queda después de haber separado por destilación el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso, es disuelto en 90 ml de 1,2-dimetoxietano, y con agitación y enfriamiento se añade gota a gota a 200 ml de 1,2-dimetoxietano saturado con amoníaco gaseoso. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 30 minutos más, la carga de reacción se incorpora luego en 1500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

10

15

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).

20

Ejemplo 2

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

25

A una solución de 3,75 g (0,05 moles) de glicina en 15 ml de agua se añaden gota a gota con agitación, a partir de dos embudos de goteo diferentes, si-



multáneamente 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  
5 a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se in-  
corpora en 500 ml de agua, se acidifica con ácido clor  
hídrico diluido, se filtra con succión el precipitado  
y se le recrystaliza en ciclohexano/acetato de etilo.

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

### Ejemplo 3

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

Se calientan a reflujo 9,5 g (0,035 moles) de  
15 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 re  
siduo 9,6 g de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-  
20 -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 tem-  
25 peratura ambiente durante una hora más, luego se incor-



5 para 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 diluido, luego con agua y a continuación con amoníaco con el fin de eliminar productos de parti-  
da que no hayan reaccionado. A partir de la solución en acetato de etilo se separa el disolvente por evapo-  
ración y se recristaliza el residuo en acetato de etilo/  
diisopropiléter. Se obtienen 3,3 g de (4-hidroxifenil)-  
10 -amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 164°C.

De igual modo:

a partir de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-  
-bifenilil)-butírico y orto-aminofenol se obtuvo la  
15 (2-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-  
-butírico de punto de fusión 129-131°C (en ciclohexano/  
acetato de etilo). Rendimiento: 49% de la teoría.

a partir de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-  
-bifenilil)-butírico y orto-toluidina se obtuvo la (2-  
20 -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 teo-  
ría.

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 recrystaliza en éter de petróleo/acetato de etilo. Se obtienen 7 g (55% de la teoría) de metilamida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 112-113°C.

#### Ejemplo 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 mezclados con una solución de 97,2 g (0,3 moles) de quinina (para el desdoblamiento de racematos, "Merck") en 1,5 litros de etanol. Se obtienen un Precipitado A incoloro que es filtrado con succión y el Filtrado B.

El precipitado A es recrystalizado 15 veces en etanol (en total 30 litros), obteniéndose el ácido 3-(2'-



-fluor-4-bifenilil)-butírico dextrógiro de p. de f. 87-88°C  
(en ciclohexano)  $\alpha_D^{20}$  : + 34,5°. Rendimiento: 5,5 g.

5 El Filtrado B es liberado del disolvente y el re-  
sídúo es recogido en 500 ml de metanol caliente. Al enfriar  
se separa un precipitado, que es filtrado con succión y de-  
sechado. El producto filtrado es tratado cuatro veces más  
con metanol del mismo modo. El residuo que queda al concen-  
trar el metanol por evaporación se disuelve en 500 ml de  
10 acetato de etilo moderadamente caliente y al dejar reposar  
se obtiene un precipitado, que es filtrado con succión y re-  
cristalizado en aproximadamente 500 ml de acetato de etilo.  
Se obtiene el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico levó-  
giro de p. de f. 85-87°C (en ciclohexano)  $\alpha_D^{20}$  : - 33,5°,  
con un rendimiento de 2,3 g.

15

Ejemplo 6

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

a) Ester metílico de ácido 1,3-ditian-2-carboxílico

53,8 g (0,498 moles) de 1,3-propanditiol y 67,0 g  
(0,499 moles) de éster metílico de ácido dimetoxiacético,  
20 disueltos en 300 ml de cloroformo anhidro, son añadidos go-  
ta a gota en el espacio de 15 minutos a una solución hir-  
viendo de 140 g (0,988 moles) de eterato de trifluoruro de  
boto en 100 ml de cloroformo anhidro, a continuación la  
mezcla es puesta en ebullición a reflujo durante 2 horas  
25 más.



Después del enfriamiento la carga es incorporada por agitación en 400 ml de agua helada, la fase orgánica es separada y lavada dos veces cada vez con 200 ml de agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, es secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo remanente es destilado en alto vacío. P. de f. 0,9 mm de Hg 96-98°C. Punto de fusión: 35°C (en éter de petróleo). El rendimiento es de 35,0 g (39% de la teoría).

10 b) Acido 2- $\sqrt{7}$ -(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil-1,3-ditian-carboxílico.

15 A una suspensión de 2,76 g (0,115 moles) de hidruro de sodio (3,45 g de una suspensión al 80% en aceite mineral) en 150 ml de benceno anhidro se añade gota a gota en el espacio de alrededor de 30 minutos, manteniendo una temperatura de reacción de + 5°C, una solución de 20,0 g (0,112 moles) de éster metílico de ácido 1,3-ditian-2-carboxílico y 35,0 g (0,125 moles) de 1-bromo-1-(2'-fluor-4-bifenilil)-etano en 90 ml de dimetilformamida absoluta, a 20 continuación se mantiene con agitación durante 1 hora a 10°C y durante 12 horas a la temperatura ambiente, se separa el benceno amplísimamente por destilación a presión reducida y después de adición de 100 ml más de dimetilformamida anhidra se calienta durante 1 hora a 30°C. La carga 25 es incorporada con agitación en 500 ml de agua helada, es



acidificada con ácido clorhídrico diluido y el producto cristalino precipitado es recogido en acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo reunidos son lavados sucesivamente con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, son secados sobre sulfato de sodio y luego concentrados por evaporación. El residuo remanente puede ser recristalizado en acetato de etilo y funde a 151-152°C.

El rendimiento es de 33,0 g (78% de la teoría).  
10 c) Acido 2-[1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-1,3-ditian-2-carboxílico.

Una mezcla de 20,0 g (0,0533 moles) de éster metílico de ácido 2-[1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-1,3-ditian-2-carboxílico, 8,9 g (0,16 moles) de hidróxido de potasio y 200 ml de etanol es puesta en ebullición a reflujo durante 15 horas. Se separan por destilación aproximadamente dos terceras partes del disolvente, la mezcla remanente se incorpora por agitación en aproximadamente 1 litro de agua y la solución obtenida se extrae varias veces con éter. Los extractos en éter son desechados. La fase acuoso-alcalina es llevada a pH 3 por adición de ácido clorhídrico diluido y a continuación es extraída con acetato de etilo hasta agotamiento. Los extractos en acetato de etilo reunidos son lavados varias veces con agua, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evapora-



ción. El aceite de color amarillento remanente cristaliza tras triturar con éter de petróleo. El producto obtenido con un rendimiento de 16,0 g (83% de la teoría) funde a 157-158°C después de la recristalización en ciclohexano/cloruro de metileno (proporción en volúmen 8:2).

5

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

Una solución de 7,20 g (0,0198 moles) de ácido 2-[1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-1,3-ditian-2-carboxílico en 200 ml de etanol es puesta en ebullición a reflujo durante 16 horas tras haber añadido 48 g (aproximadamente 0,82 moles) de níquel Raney. El níquel Raney es separado por filtración, el producto filtrado es concentrado por evaporación en vacío, y el residuo, un aceite de color verdoso, es recogido en lejía de sosa al 10% y a continuación es extraído varias veces con éter. Los extractos en éter son desechados. La fase acuoso-alcalina es acidificada con ácido clorhídrico diluido, y el producto que precipita es recogido en éter. Esta solución en éter es lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación. El residuo remanente se purifica sobre sal de ciclohexilamonio (punto de fusión: 163-164°C.). El ácido libre funde a 98-99°C después de la recristalización en ciclohexano. El rendimiento asciende a 2,95 g (58% de la teoría).

10

15

20

Del mismo modo se prepararon además los siguientes compuestos:

25

a) ácido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico, p.



de f. 141-143°C (en etanol), a partir de ácido 2-[1-(4'-  
-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-1,3-ditian-carboxílico;

b) ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico, p.  
de f. 128-119°C, a partir de ácido 2-[1-(2'-cloro-4-bife-  
nilil)-1-etil]-1,3-ditian-carboxílico;

c) ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico, p.  
de f. 106-108°C, a partir de ácido 2-[1-(3'-cloro-4-bife-  
nilil)-1-etil]-1,3-ditian-carboxílico.

#### Ejemplo 7

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

A la solución de 48,0 g (0,202 moles) de cloruro  
de níquel hexahidratado en 180 ml de etanol se añaden con  
agitación y en pequeñas porciones 15,2 g (0,4 moles) de  
borohidruro de sodio. La suspensión de color negro obteni-  
da es agitada durante 30 minutos más a la temperatura ambien-  
te. Después se añaden 7,5 g (0,199 moles) de éster metílico  
de ácido 2-[1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-1,3-ditian-  
carboxílico y se pone en ebullición durante 70 minutos con  
agitación y a reflujo. La mezcla enfriada es filtrada, con-  
centrada y destilada en alto vacío (p. de eb. 124-130°C)  
a continuación es llevada a cristalización por trituración  
con un poco de éter de petróleo y recristalizada en n-hexano.  
Se obtienen 3,75 g (59% de la teoría) de cristales incolo-  
ros de punto de fusión 49-50°C.

#### Ejemplo 8

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

30 NOV. 1974



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

Se calientan a reflujo con agitación 13,7 g (0,05 moles) de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico y 23,9 g (0,2 moles) de cloruro de tionilo en 100 ml de benceno durante una hora y luego se separa el disolvente por destilación en vacío. El cloruro de ácido remanente es hecho reaccionar sin purificación adicional.

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

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

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.

5

REIVINDICACIONES

10

15

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:

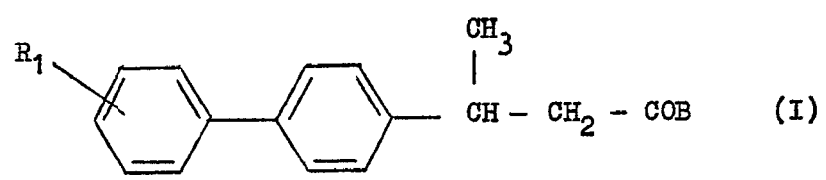
20

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

25

19.11.74

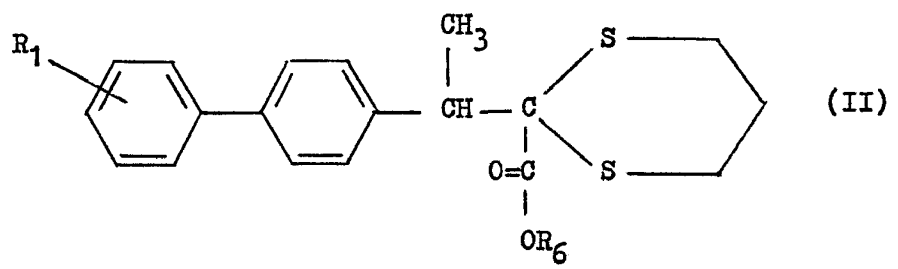
30 NOV. 1974



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  $-N \begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ , en que  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcoholilo 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 para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi, se someten a desulfuración compuestos de la fórmula general II

20



25

19.11.74



en la que el radical  $R_1$  es como arriba se ha definido y el radical  $R_6$  representa un radical alcoholilo, preferiblemente un radical metilo, etilo o propilo; 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 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  $-N \begin{matrix} \swarrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{matrix}$ , 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 temperaturas elevadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la desulfuración de compuestos de la fórmula general II se efectúa por la acción de sales de mercurio o plata o níquel finamente dividido o de bromuro de níquel en alcoholes inferiores en calidad de disolventes a temperaturas hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado.



3ª.- 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.

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

Madrid,

P.A.

30 NOV 1974

Oscar de Elzaburu  
Por Poderes

10

15

20

25

19.11.74

EBL.