

432474

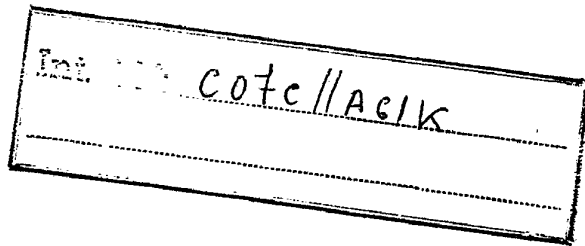
P.- 57.431

Case 5/551

(Verf.12)

Div. XI

30 NOV. 1974



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

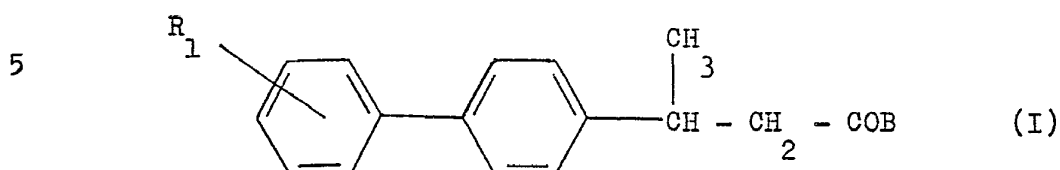
entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE BIFENILO"

(Clase Internacional C07c)

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



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.

15 En la fórmula I anterior:

R₁ significa un átomo de halógeno y

B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aral-

coxi o un grupo de la fórmula $-N \begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$, en que R₃ y

20

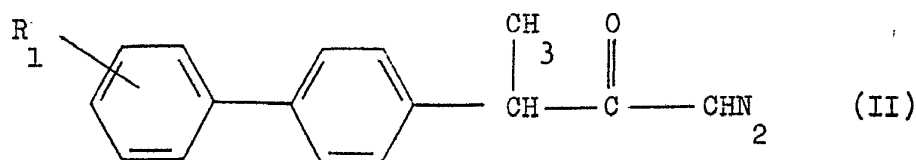
R₄, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcoholo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o me-

25

tilo.

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

5 Por transposición de una diazocetona, de la fórmula general II,



en la que el radical R_1 es como se ha definido arriba.

15 En la transposición de una diazocetona de la fórmula general II se obtienen, dependiendo de que se trabaje en presencia de agua, de alcoholes, o de aminas primarias o secundarias, los correspondientes ácidos carboxílicos, sus ésteres o amidas de la fórmula general I.

20 La transposición es catalizada mediante óxido de plata monovalente, tiosulfato de sodio, hidróxido de potasio en metanol/agua, aminas terciarias en alcohol bencílico o simplemente mediante iluminación. El catalizador homogéneo más apropiado es benzoato de plata en trietilamina, preferiblemente en presencia
25 de butanol terciario.

Los compuestos de la fórmula general I, si no habían sido preparados a partir de productos intermedios ópticamente activos, resultan en forma de racematos, que pueden ser desdoblados con facilidad mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes individuales ópticamente activos. Se ha acreditado especialmente en este caso el desdoblamiento de racematos con quinina.

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

Si de acuerdo con el procedimiento arriba indicado se obtiene un ácido de la fórmula general I (en este caso B significa el grupo hidroxil) éste 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 hidroxil, pueden ser transfor-

mados en caso deseado en sales, por ejemplo en sales con bases orgánicas. En calidad de bases orgánicas se han acreditado especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexilamina y piperazina.

5 Si se quieren obtener compuestos de la fórmula

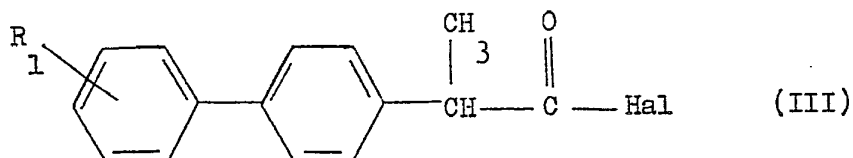
mula general I, en la que B significa el radical $\begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$,

se puede hacer reaccionar también 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

20 $\begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{H-N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array} \cdot$

Las diazocetonas de la fórmula general II se preparan a partir de halogenuros de ácido carboxílico de la fórmula general III,

5



en la que Hal es un átomo de cloro, bromo o yodo, y diazometano, preferiblemente a bajas temperaturas y en presencia de disolventes, tales como por ejemplo dietiléter, y además en presencia de una amina alifática o aromática terciaria.

Los halogenuros de ácido carboxílico de la fórmula general III se obtienen a partir de los ácidos 2-(4-bifenilil)-propiónicos adecuadamente sustituidos, conocidos de la bibliografía, por ejemplo por reacción con un halogenuro de tionilo, un halogenuro de fósforo tal como bromuro de fósforo trivalente o cloruro de fósforo pentavalente, o con cloruro de oxalilo.

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

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

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

5 Las sustancias fueron investigadas comparati-
vamente con fenil-butazona en cuanto a su efecto antiex-
sudativo frente al edema con caolín y al edema con ca-
rragenina de la pata posterior de la rata así como en
cuanto a su toxicidad aguda después de administración
por vía oral a la rata.

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

La provocación del edema se efectuó correspon-
dientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-
-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía
15 subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de cao-
lín en solución al 0,85% de NaCl. La medición del espe-
sor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técni-
ca indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy
Immunol. 12, 89 (1958)). Ratas PW 49 machos con un
20 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 ede-
ma se compararon los valores de hinchazón promediados
de los animales tratados con sustancia de ensayo con
25 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 (DE₃₅).

5

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.

10

15

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.

20

c) Toxicidad aguda.

La DL₅₀ fue determinada, después de administración por vía oral, a ratas F^w 49 machos y hembras (a partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa.

25

El cálculo de la DL₅₀ se efectuó, siempre que fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

5 d) El índice terapéutico, como medida de la amplitud terapéutica, fue calculado por formación del cociente entre la DL₅₀ oral en la rata y la DE₃₅ determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el valor del ensayo del edema con caolín y el valor del ensayo del edema con carragenina).

10 Los resultados logrados con estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla. Los compuestos citados superan a la conocida fenil-butazona en su efecto antiglofístico deseado.

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

20

25

Sustancia	Edema con caoalín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con caoalín DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg
Penil butazona	58	69	63,5
A	19	10,5	14,8
B	18,5	15	16,8
C	21	16,5	18,8

Toxicidad aguda en la rata mg/kg	Indice terapéutico
864	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DP ₅₀ /DE ₃₅
540	13,6
745	36,5
587	44,3
	31,2

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ peroral mg/kg	Edema con ca _{rr} agenina DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad mg/kg
Fenil butazona	58	69	63,5	864
A	19	10,5	14,8	540
B	18,5	15	16,8	745
C	21	16,5	18,8	587

DE ₃₅
,5
,8
,8
,8

Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅
864	793 - 942	13,6
540	422 - 691	36,5
745	596 - 931	44,3
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
10 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
15 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
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 glicina en 15 ml de agua se añaden gota a gota con agi

tación, 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 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 dimetoxie-

tano. Una vez terminada la adición se continúa agitando a la temperatura ambiente durante una hora más, luego se incorpora la mezcla de reacción en aproximadamente 1 litro de agua y se extrae con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se extrae por agitación con ácido clorhídrico diluído, luego con agua y a continuación con amoníaco con el fin de eliminar productos de partida que no hayan reaccionado. A partir de la solución en acetato de etilo se separa el disolvente por evaporación y se recristaliza el residuo en acetato de etilo/diisopropiléter. Se obtienen 3,3 g de (4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 164°C.

De igual modo:

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

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

teoría.

Ejemplo 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 racema-

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

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 reposar se obtiene un precipitado, que es filtrado con succión y recristalizado en aproximadamente 500 ml de acetato de etilo. Se obtiene el ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico levógiro de p. de f. 85-87°C (en ciclohexano) $[\alpha]_D^{20} : - 33,5^\circ$, con un rendimiento de 2,3 g.

Ejemplo 6

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

a) Cloruro de 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-propionilo

25 25,1 g (0,103 moles) de ácido 2-(2'-fluor-4-bi

fenilil)-propiónico son cubiertos con 110 ml (1,53 moles) de cloruro de tionilo y son puestos en ebullición a reflujo y con exclusión de la humedad hasta que está terminado el desprendimiento de gases. Se separa luego el exceso de cloruro de tionilo por destilación sobre baño María, se añaden dos porciones, cada vez de 10 ml de benceno anhidro, al residuo y se concentra cada vez en vacío. El producto bruto obtenido con un rendimiento de 24,5 g (91% de la teoría) puede ser utilizado sin purificación adicional.

b) Diazometil- Γ -(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil Γ -acetona

A una solución secada sobre potasa cáustica a base de 0,26 moles de diazometano (a partir de N-metil-N-nitroso-para-toluénsulfonamida) en 490 ml de éter se añade gota a gota una solución de 31,1 g (0,118 moles) de cloruro de 2-(2'-fluor-4-bifenilil)-propionilo en 100 ml de benceno absoluto, siendo mantenida la temperatura de la mezcla, por enfriamiento externo con un baño de hielo seco-metanol, a -22 hasta -20°C. A continuación se sigue agitando durante 30 minutos más a esta temperatura, se elimina el baño de enfriamiento y se deja calentarse la mezcla durante la noche hasta la temperatura ambiente. Los disolventes son separados por destilación en vacío, el residuo que se forma con un rendimiento de 31,6 g (99% de la teoría), que es de

1-diazo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butanona bruta, es tratado ulteriormente sin purificación adicional.

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

5 31,0 g (0,115 moles) de 1-diazo-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butanona son disueltos en metanol caliente y se mezclan con agitación en pequeñas porciones en total con 5,0 g de óxido de plata monovalente recientemente preparado en el espacio de aproximadamente 10 te 3 horas, regulándose una temperatura de 50 a 55°C. Se mantiene durante 3 horas más a esta temperatura, se filtra la mezcla y se concentra por evaporación el producto filtrado. El residuo es recogido en éter, es filtrado y nuevamente evaporado hasta sequedad. El 15 producto es destilado en alto vacío (p. de eb. 0,05 mm de Hg 125-127°C) y a continuación es llevado a cristalización por trituración con un poco de éter de petróleo. Punto de fusión: 49 hasta 50°C (en n-hexano). Rendimiento: 4,6 g (15% de la teoría).

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

 4,5 g (0,0165 moles) de éster metílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico son disueltos en 150 ml de metanol y tras añadir 30 ml de lejía de sosa 1 N son calentados sobre baño María durante 30 25 minutos. El metanol es separado por destilación en va-

cío hasta aproximadamente cuatro quintas partes, el residuo es diluido con 200 ml de agua y es llevado a pH 3 con ácido clorhídrico primero concentrado y luego al 5%. El ácido carboxílico separado es recogido en éter, la solución en éter es lavada dos veces con agua, se-
5 cada sobre sulfato de sodio y concentrada por evaporación. Después de recristalizar dos veces en ciclohexano el residuo funde a 98-99°C, y el rendimiento es de 4,05 g (95% de la teoría).

10 De modo análogo se obtuvieron además, partiendo de cloruro de 2-(4'-fluor-4-bifenilil)-propionilo, cloruro de 2-(2'-cloro-4-bifenilil)-propionilo o cloruro de 2-(3'-cloro-4-bifenilil)-propionilo, los siguientes compuestos:

15 Acido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico, p. de f. 141-143°C (en etanol);

Acido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico, p. de f. 128-130°C; o

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

Ejemplo 7

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)-
25 -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

5 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
10 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
15 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
20 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.

25 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.

10

REIVINDICACIONES

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:

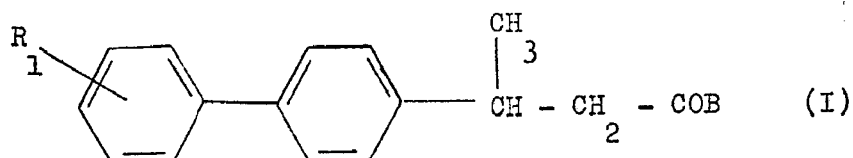
20

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

25

18-11-74

5



10

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 $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$, en

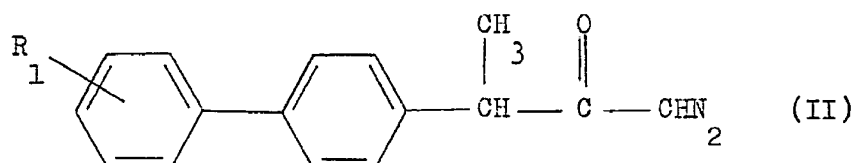
15

que R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes entre
sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carbo-
ximetilo, un radical alcoholo inferior o un radical fe-
nilo 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, caracte-
rizado porque se someten a transposición diazocetonas
de la fórmula general II

20

25

5



en la que el radical R_1 es como arriba se ha definido,
 en presencia de agua para formar el correspondiente
 10 ácido carboxílico, en presencia de alcoholes para for-
 mar los correspondientes ésteres, y en presencia de
 aminas primarias o secundarias para formar las corres-
 pondientes amidas de la fórmula general I; y los race-
 matos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante
 15 cristalización fraccionada de sus sales con bases ópti-
 camente activas en sus dos componentes individuales
 ópticamente activos, y en caso deseado, compuestos obte-
 nidos de la fórmula general I, en la que B significa
 el grupo alcoxi, se saponifican para formar compuestos
 20 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
 transforman según métodos de por sí usuales en sus
 ésteres o en sus sales por medio de bases orgánicas o
 25 inorgánicas o, caso de que se desee, para la prepara-

ción de compuestos de la fórmula general I, en la que B

significa el radical $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$, se hace reaccionar un

5 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 transposición de las dia-
10 zocetonas es catalizada mediante óxido de plata mono-
valente, tiosulfato de sodio, hidróxido de potasio en
metanol/agua, aminas terciarias en alcohol bencílico, o
mediante iluminación.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado por la utilización de benzoato de
15 plata en trielamina en presencia de butanol terciario.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de bifenilo.

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

25

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

Madrid, 30 NOV. 1974

P.A.

5

Oscar de Elzaburu
For Poder
Oscar de Elzaburu

10

15

20

25

18-11-74

RRA