

432475

57.432

P.- 57.432

Case 5/551
(Verf. 13)
Div. XII

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.:	C07C/A61K
-----------	-----------

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

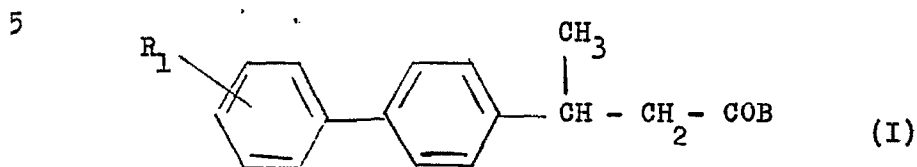
entidad alemana

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

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERI-
VADOS 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 tienen un efecto antiflogístico.

15

En la fórmula I anterior:

R_1 significa un átomo de halógeno y \bar{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 átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcoholo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo.

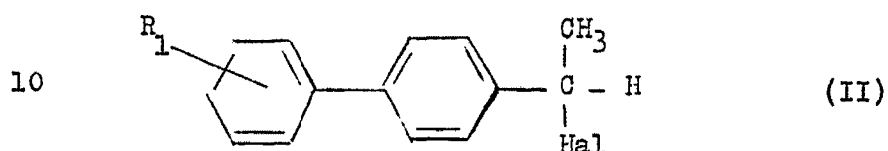
20

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente proce-

25

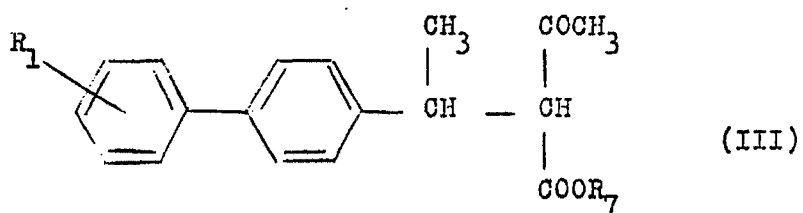
dimiento:

Se ha encontrado que pueden obtenerse compuestos de la fórmula I, en la que B significa un grupo hidroxilo o un radical alcoxi o aralcoxi, de modo ventajoso y con muy buenos rendimientos, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II,



15 en la que R_1 tiene los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, en primer término con una sal de metal alcalino de un éster de ácido acetoacético,

20



25

en la que el radical R_7 significa un radical alcoholilo o un radical aralcoholilo cualquiera.

Las sales de metal alcalino de la forma enólica de los ésteres de ácido acetoacético son compuestos conocidos. Para su preparación se hace reaccionar un éster de ácido acetoacético, de manera de por sí conocida, con la solución de un alcoholato de metal alcalino. Preferiblemente se utiliza el éster etílico de ácido acetoacético en forma de derivado sódico, que constituye un producto comercial barato.

La reacción de los compuestos de la fórmula II se lleva a cabo en general en un carbinol en calidad de disolvente, convenientemente en el carbinol con el que es esterificado el ácido acetoacético.

Con el fin de acelerar la reacción se calienta. De este modo se separa el halogenuro de metal alcalino, el cual después del enfriamiento es eliminado mediante filtración. El producto filtrado contiene los nuevos ésteres de ácido β -cetocarboxílico de la fórmula III, que son destilables.

Los ésteres de ácido β -cetocarboxílico de la fórmula III son sometidos a continuación a un desdoblamiento para formar los ésteres de la fórmula general I. Este desdoblamiento se efectúa bajo la influencia de álcalis fuertes. Se prefiere no obstante el método de

la alcoholólisis. En este caso se trabaja preferiblemente en presencia de cantidades catalíticas de un alcóxido tal como, por ejemplo, etilato de sodio, en un carbinol anhidro, tal como etanol, calentándose y separándose por
5 destilación continuamente en forma de azeótropo la mezcla resultante de acetato de etilo y el carbinol. En este caso se forman los ésteres de la fórmula general I.

La formación de cetonas como subproductos, tal como aparecen en el desdoblamiento del éster
10 de la fórmula general III con lejías de metal alcalino, se evitan en tal caso prácticamente y el rendimiento de los ésteres de la fórmula general I es excelente.

Los ésteres de la fórmula general I pueden ser transformados mediante saponificación alcalina
15 o ácida en los ácidos libres de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general I, si no habían sido preparados a partir de productos inter-
medios ópticamente activos, resultan en forma de racematos, que pueden ser desdoblados con facilidad mediante crista-
20 lización 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.

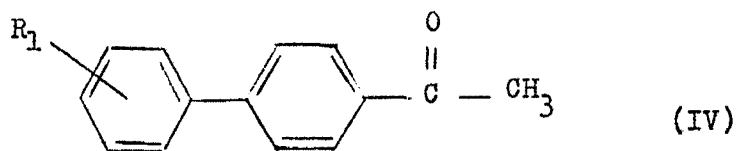
Si de acuerdo con el procedimiento
25 arriba indicado se obtiene un ácido de la fórmula general

I (en este caso B significa el grupo hidroxilo), éste puede ser transformado en caso deseado a continuación, de manera de por sí conocida, en sus ésteres.

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, morfina, ciclohexilamina y piperazina.

10 Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical $-N \begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$, se hace reaccionar un éster de la fórmula general I, R_4 en que B representa un grupo alcoxi, con una amina primaria o secundaria. La reacción se lleva a cabo con
15 venientemente 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
20 tanto un halogenuro de ácido, con una correspondiente amina de la fórmula $H-N \begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$.

25 Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse fácilmente por reducción de cetonas de la fórmula general IV.



5

con hidruros metálicos complejos, especialmente con boro-
 hidruro de sodio, pudiendo los compuestos hidroxílicos que
 se forman primero ser transformados de manera de por sí
 10 conocida, por tratamiento, por ejemplo, con hidrácidos
 halogenados, con un halogenuro de fósforo o con halogenu-
 ro de tionilo, en los compuestos de la fórmula II. Las
 cetonas de la fórmula general IV pueden ser obtenidas de
 manera sencilla a partir de un bifenilo adecuadamente sus-
 tituído mediante reacción con cloruro de acetilo en pre-
 15 sencia de cloruro de aluminio anhidro.

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

20 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

25

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

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

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

La provocación del edema se efectuó
10 confrespondientemente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).
15 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
20 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 (DE₃₅).
25

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 inhibidor 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 tilosa.

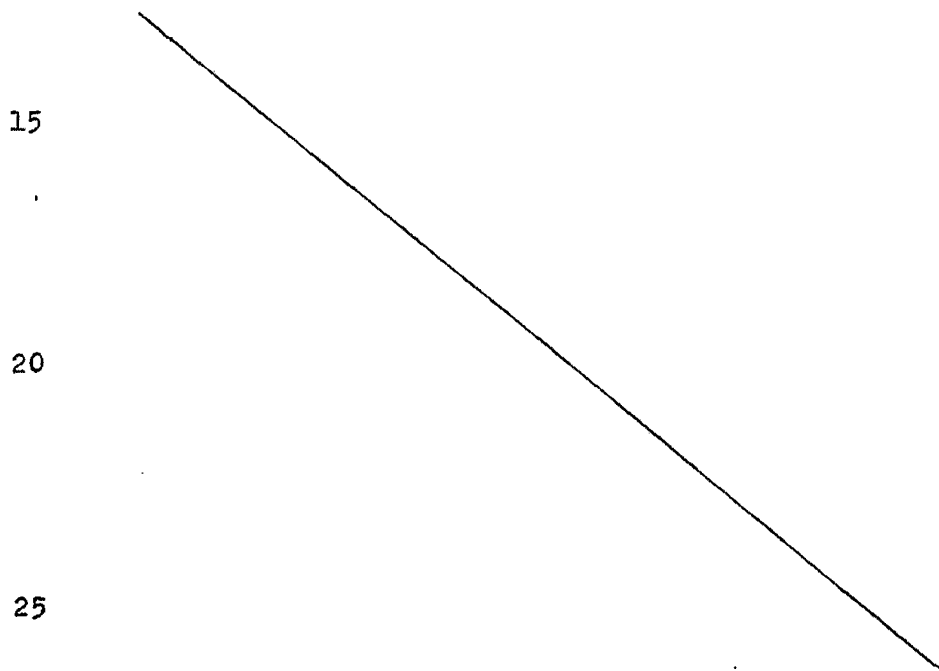
El cálculo de la DL_{50} se efectuó, siempre que fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

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).

5 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.

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



Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ per- oral mg/kg	Edema con carrageni na DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsuda- tivo DE ₅₀ /DE ₃₅
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Fenil butazona	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

19.11.74

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

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

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

15
20 Se obtienen 15 g (67,5% de la teoría) de amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)butírico de punto de fusión 151-152°C (en metanol).

Ejemplo 2

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

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, 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
5 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.
10

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

Ejemplo 3

15 (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
20
25 ml de dimetoxietano. Esta solución se añade gota a gota,

con agitación, a una suspensión de 7,7 g (0,07 moles) de para-aminofenol en 70 ml de dimetoxietano. Una vez terminada la adición se continúa agitando a la temperatura ambiente durante una hora más, luego se incorpora la mezcla de reacción en aproximadamente 1 litro de agua y se extrae con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se extrae por agitación con ácido clorhídrico diluído, luego con agua y a continuación con amoníaco con el fin de eliminar productos de partida que no hayan reaccionado. A partir de la solución en acetato de etilo se separa el disolvente por evaporación y se recristaliza el residuo en acetato de etilo/diisopropiléter. Se obtienen 3,3 g de (4-hidroxifenil)-amida de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 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
5 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
10 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 ob-
tienen 7 g (55% de la teoría) de metilamida de ácido
15 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 112-
113°C.

Ejemplo 5

a) Ester etílico de ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2'-fluor-4-bifenilil)-1-
etil 7-acetoacético

20 A una solución de 2,53 g de sodio en
70 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota, con agita-
ción, 14,3 g (0,11 moles) de éster etílico de ácido acetoa-
cético, se prosigue la agitación durante 30 minutos más,
luego se añaden gota a gota 27,9 g (0,1 moles) de 1-(2'-
25 fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano (producto bruto) y a con-

tinuación se calienta a reflujo durante 30 minutos.

Después del enfriamiento se filtra con succión el bromuro de sodio resultante y se separa el disolvente desde el producto filtrado por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 250 ml de agua y luego se le recoge en éter. La solución en éter es lavada a continuación con agua, secada y liberada del disolvente, quedando un residuo líquido, al que se destila en vacío.

Se obtiene el éster arriba citado en forma de líquido incoloro de p. de eb. 165°C con un rendimiento de 24,5 g (75% de la teoría).

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

15

A una solución de 75 mg de sodio en 4 g (0,088 moles) de etanol absoluto se añaden 11,8 g (0,036 moles) de éster etílico de ácido 2-[1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-acetoacético y se calienta la carga de reacción de modo tal que la mezcla resultante de etanol y acetato de etilo pasa por destilación gota a gota sobre una columna de Vigreux de 10 cm. Después de aproximadamente 2 1/2 horas se agregan nuevamente 4 g de etanol absoluto. La reacción está terminada después de 5 horas. Tras este tiempo el etanol en exceso es separado por destilación,

19.11.74

el residuo remanente es mezclado con 150 ml de ácido clorhídrico al 5% y es recogido en éter. A partir de la solución en éter extraída por agitación con agua se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente se destila en vacío y se obtienen 9 g (87% de la teoría) de éster etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico de p. de eb. 139-140°C (p. de f. 32-33°C).

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

10 .

Se disuelven 9 g (0,0314 moles) de éster etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)butírico en 150 ml de metanol, se añade lejía de potasa al 30% hasta reacción fuertemente alcalina y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos. A continuación se separa el disolvente por destilación, se disuelve en agua el residuo sólido remanente y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El ácido precipitado es filtrado con succión, lavado con agua, secado y recristalizado en ciclohexano. El ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico funde a 100-101°C, y su sal de ciclohexilamina funde a 165°C. El rendimiento es de 6,9 g (85% de la teoría).

15
20

Ejemplo 6

25 a) Ester etílico de ácido 2- $\sqrt{1}$ -(2'-fluor-4-bifenilil)-1-
-etil-7-acetoacético

19.11.74

Se disuelven con agitación 42,6 g (0,28 moles) de sal sódica de éster etílico de ácido acetoacético en 200 ml de etanol absoluto, luego se añaden gota a gota 59,5 g (0,254 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-cloro-etano (producto bruto) y a continuación se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de sodio resultante y a partir del producto filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 300 ml de agua y luego se le recoge en éter. La solución en éter es lavada con agua, secada y liberada del disolvente, quedando un residuo líquido, que se destila en vacío.

Se obtiene el éster arriba citado en forma de líquido incoloro de p. de eb. 0,2 165-167°C con un rendimiento de 61,5 g (73,8% de la teoría).

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

A una solución de 450 mg de etilato de sodio en 8 g (0,175 moles) de etanol absoluto se agregan 16,4 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido 2-[1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-acetacético y se calienta la carga de reacción de modo tal que la mezcla resultante de etanol y acetato de etilo pasa por destila-

ción gota a gota sobre una columna de Vigreux de 10 cm. Después de aproximadamente 2 1/2 horas se agregan de nuevo 8 g de etanol absoluto. La reacción está terminada tras 5 horas. Después de este tiempo se separa por destilación el etanol en exceso el residuo remanente se mezcla con 200 ml de ácido clorhídrico al 5% y se recoge en éter. A partir de la solución en éter extraída por agitación con agua se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente consiste en el éster etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico.

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

Se disuelve el éster etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico obtenido en b) en 300 ml de metanol, se añade lejía de potasa al 30% hasta reacción fuertemente alcalina y se calienta a reflujo durante 30 minutos la mezcla de reacción. A continuación se separa el disolvente por destilación, el residuo sólido remanente se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El ácido precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y disuelto en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es secada.

Por adición de ciclohexilamina a esta solución hasta reacción alcalina se precipita la sal de

ciclohexilamina del ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico, que funde a 164-165°C. Rendimiento: 14 g (78,3% de la teoría).

5

Ejemplo 7

a) Ester etílico de ácido 2-[1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etil]-acetoacético

A una solución de 2,53 g de sodio en 70 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota con agitación 14,3 g (0,11 moles) de éster etílico de ácido acetoacético, se prosigue la agitación durante 30 minutos más, luego se añaden gota a gota 25,1 g (0,1 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-cloro-etano (producto bruto) y a continuación se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de sodio resultante y se separa el disolvente a partir del producto filtrado por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 250 ml de agua y se le recoge luego en éter. La solución en éter es lavada a continuación con agua, secada y liberada del disolvente, quedando un residuo líquido, que se destila en vacío.

15

20

El éster arriba citado se obtiene en forma de líquido incoloro de p. de eb. 0,1 166-168°C con un rendimiento de 24,3 g (70,5% de la teoría).

25

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

A una solución de 140 mg de sodio en 8 g (0,177 moles) de etanol absoluto se agregan 17,3 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido 2-[1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etil]-acetacético y se calienta la carga de reacción de modo tal que la mezcla resultante de etanol y acetato de etilo pasa por destilación gota a gota sobre una columna de Vigreux de 10 cm. Después de aproximadamente 2 1/2 horas se agregan nuevamente 8 g de etanol absoluto. La reacción está terminada después de 5 horas. Después se agregan 250 ml de metanol y se mezcla la solución con lejía de potasa al 30% hasta reacción fuertemente alcalina. Luego se calienta durante 30 minutos a reflujo y se separa el disolvente por destilación. El residuo es mezclado con 250 ml de agua y extraído por agitación con éter. La solución en éter es desechada. La solución alcalina acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La solución en éster es lavada con agua, secada y liberada del disolvente.

El residuo sólido remanente es disuelto en 200 ml de acetona/acetato de etilo (1:1) y es mezclado con ciclohexilamina hasta reacción alcalina. El precipitado formado es filtrado con succión y lavado con acetato de etilo. La sal de ciclohexilamina (15 g = 80% de la teoría) funde a 180-182°C. El ácido 3-(2'-cloro-4-

bifenilil)-butírico obtenido a partir de esto funde a 128-130°C después de la recristalización en ciclohexano.

Ejemplo 8

5 a) Ester etílico de ácido 2-[1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-
-etil]-acetoacético

A una solución de 22,8 g (0,15 moles) de sal sódica de éster etílico de ácido acetoacético en 70 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota con agitación 10 23,4 g (0,1 moles) de 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-cloroetano (producto bruto) en 60 ml de benceno y se calienta a reflujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de sodio resultante y a partir del producto filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 15 250 ml de agua y luego se le recogé en éter. La solución en éter es lavada a continuación con agua, es secada y liberada del disolvente, obteniéndose 28 g (85,5% de la teoría) de producto bruto.

20 El éster etílico de ácido 2-[1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-acetoacético incoloro pasa por destilación a 172°C y a una presión de 0,15 mm.

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

25 Se trabaja tal como se describe en el

Ejemplo 7b, pero utilizando 16,4 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido 2-1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-etil]-aceto acético.

5 Se obtienen 14 g (78,5% de la teoría) de sal de ciclohexilamina de p. de f. 182-184°C. El ácido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico puesto en libertad a partir de esto funde a 141-143°C después de la recristalización en etanol.

10 De modo análogo se preparó también el compuesto 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico, p. de f. 106°C.

Ejemplo 9

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

20 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.

25 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) d_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) d_D^{20} : - 33,5°, con un
10
15 rendimiento de 2,3 g.

Ejemplo 10

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

20 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

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

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 5 de Enero de 1973, bajo el Nº P 23 00 402.6, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

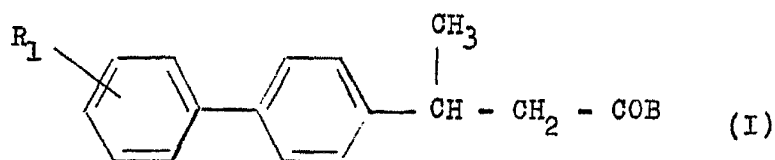
20

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:

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

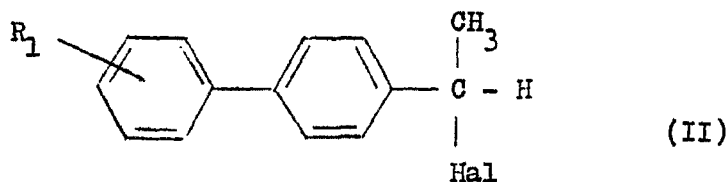
19.11.74

- 26 -



5

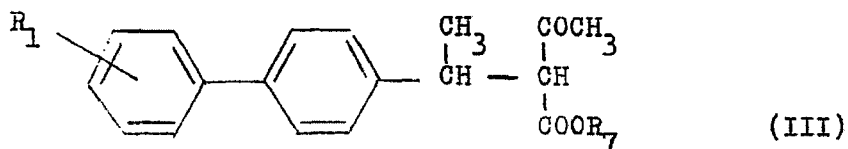
en la que el radical R_1 significa un átomo de halógeno y
 el radical B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi
 o aralcoxi o un grupo de la fórmula $-\text{N} \begin{array}{l} /R_3 \\ \backslash R_4 \end{array}$, en que R_3
 10 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, re-
 presentan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo,
 un 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 ba-
 15 ses orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque para la
 preparación de compuestos de la fórmula general I, en que
 B significa el grupo hidroxilo, un radical alcoxi o aralco-
 xi, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general
 20 II.



25

en que el radical R_1 tiene los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de halógeno, en primer término con una sal de metal alcalino de un éster de ácido acetoacético para formar un compuesto de la fórmula general III.

5




10

en la que el radical R_7 significa un radical alcoholilo o aralcoholilo, en un disolvente, y a continuación el éster de ácido β -ceto-carboxílico de la fórmula general III se desdobra mediante alcalis fuertes para formar un compuesto de la fórmula I; 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, o 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 usualés en sus és-

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

Madrid, **30 NOV. 1974.**
P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Poder. 

5

10

15

20

25

19.11.74