

432476  
P.-57.433

Case 5/551  
(Verf.14)  
Div. XIII

80 NOV 1974  
MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: CO7C//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION, por VEINTE años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

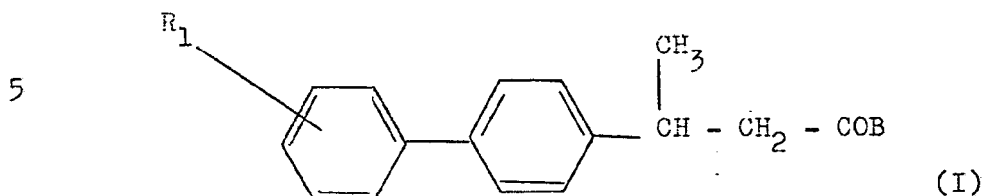
entidad alemana

con domicilio en D-7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA  
DOS DE BIFENILO". (Clase Internacional CO7c).

18.11.74

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

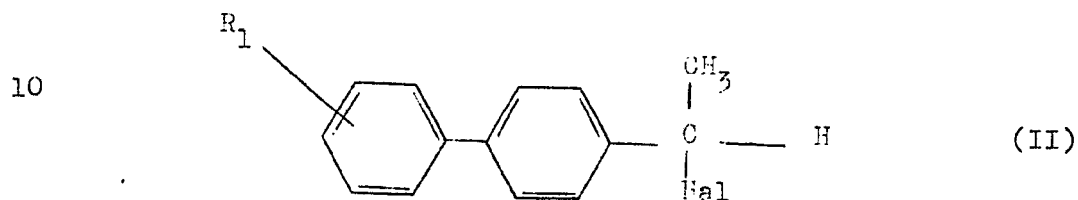
B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralco

20 xi o un grupo de la fórmula  $\begin{array}{l} \text{R}_3 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_4 \end{array}$ , en que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, que

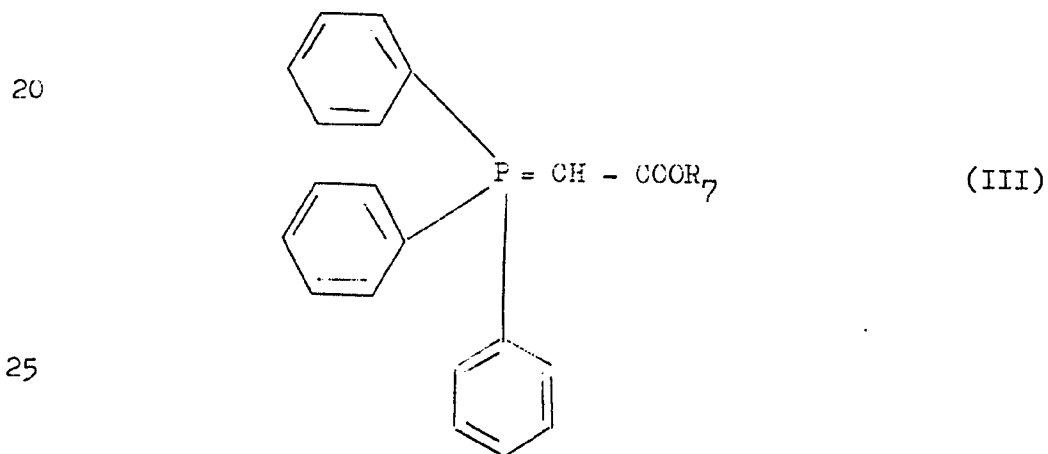
25 pueden ser iguales o diferentes entre sí, representan átomos de hidrógeno, el radical carboximetilo, un radical alcohilo inferior o un radical fenilo eventualmente sustituido por un grupo hidroxilo o metilo.

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

Compuestos de la fórmula general I, en la que B representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi, pueden obtenerse de manera ventajosa y con buen rendimiento haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general II

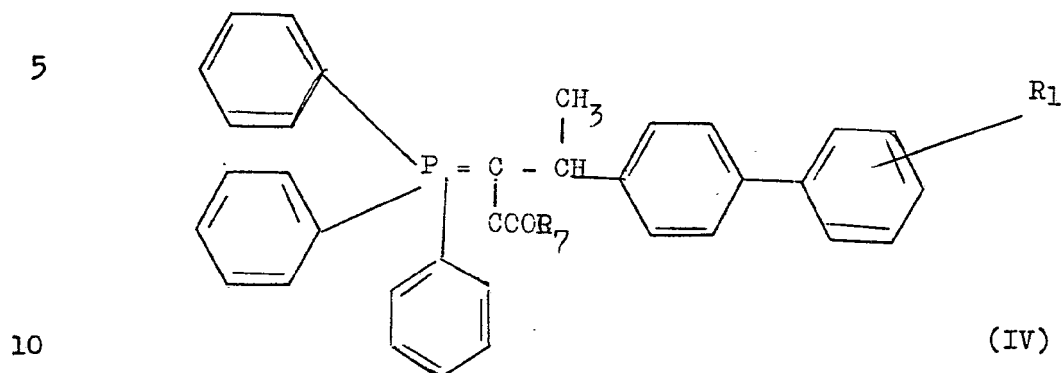


15 en la que  $R_1$  y Hal significan átomos de halógeno, representando Hal preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, con un compuesto de la fórmula general III



18.11.74

en la que  $R_7$  significa un radical alcoholo o aralcoholo, en primer término para formar un compuesto de la fórmula general IV



en la que  $R_1$  y  $R_7$  poseen los significados arriba indicados, y transformando a éstos a continuación en un compuesto de la fórmula general I.

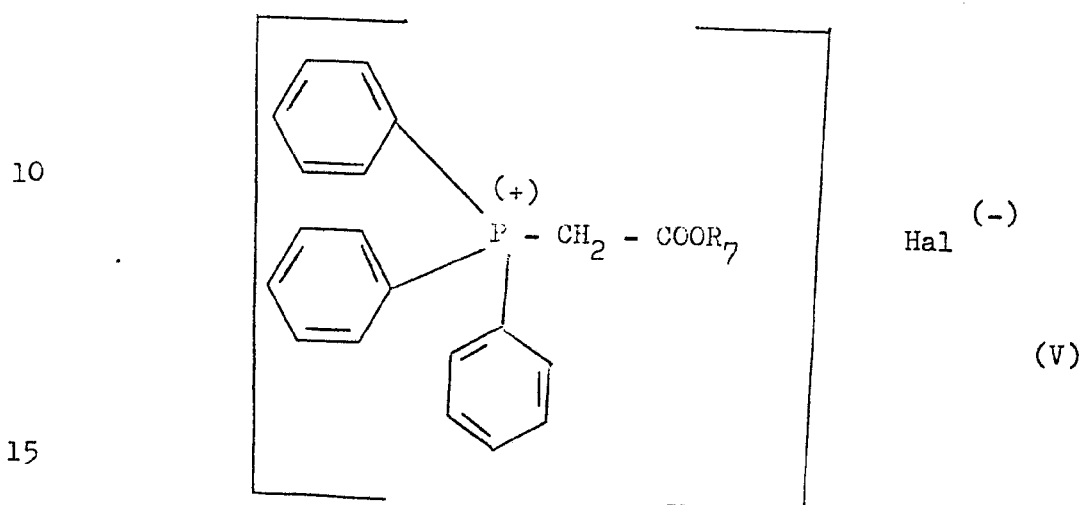
15 En las fórmulas III y IV los grupos alcoholo abarcan preferiblemente los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y pentilo, y los grupos aralcoholo abarcan los grupos bencilo, 2-fenil-etilo, 4-bifenilil-metilo, 2-(4-bifenilil)-etilo, etc.

20 La reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general III para formar un compuesto de la fórmula general IV se efectúa por calentamiento en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo en acetato de etilo, tetrahidrofurano, o tolueno, convenientemente a temperaturas entre  $60^\circ$  y  $120^\circ\text{C}$ . En este caso se

25

emplea ventajosamente la cantidad molar doble del compuesto de la fórmula III, calculada con respecto a la cantidad molar del compuesto de la fórmula II.

5 En el transcurso de la reacción precipita el éster de halogenuro de carboximetil-trifenil-fosfonio de la fórmula general V



que a continuación es filtrado con succión. El compuesto de la fórmula general IV permanece en el producto filtrado. El producto filtrado es concentrado, calentado con una base fuerte, preferiblemente con una lejía de metal alcalino, y después de ello es acidificado. De este modo se forma un compuesto de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxilo. No obstante, si el compuesto de la fórmula general IV es calentado con agua en lugar de con una base, se aísla un compuesto de la fórmula

20

25

la general I, en la que B posee los significados de un radical alcoxi o aralcoxi, dependiendo de cual de estos significados lo poseyese el radical  $R_7$  en el compuesto de la fórmula general III.

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 cristaliza  
10 ción fraccionada de sus sales con bases ópticamente ac-  
tivas en sus dos componentes individuales ópticamente acti  
vos. Se ha acreditado especialmente en este caso el des  
doblamiento de racematos con quinina.

Si se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo alcoxi, éstos pueden ser  
15 transformados en caso deseado a continuación, por saponificación, por ejemplo con una lejía de metal alcalino, en los ácidos (B = radical hidroxí) o en sus sales de la fórmula general I. A partir de las sales eventualmente  
20 obtenidas de este modo pueden ponerse en libertad los áci  
dos 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 es-  
25 te caso B significa el grupo hidroxí) éste puede ser trans

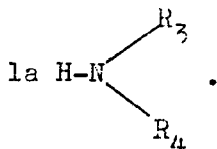
formado en caso deseado a continuación, de manera de por sí conocida, en sus ésteres.

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.

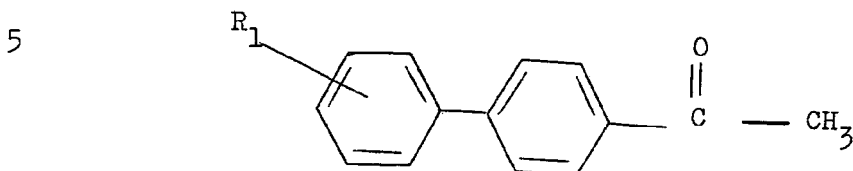
10 Si se quieren obtener compuestos de la fórmula

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

15 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  
20 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



Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse fácilmente por reducción de cetonas de la fórmula general VI



(VI)

10 con hidruros metálicos complejos, especialmente con boro  
hidruro de sodio y reacción subsiguiente de los compues-  
tos hidroxílicos así, formados de manera de por si conoci-  
da, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, con un halo-  
genuro de fósforo o con halogenuro de tionilo. Las ceto-  
nas de la fórmula general VI pueden ser obtenidas de ma-  
15 nera sencilla a partir de un bifenilo adecuadamente sus-  
tituído mediante reacción con cloruro de acetilo en pre-  
sencia de cloruro de aluminio anhidro.

Los compuestos de partida de la fórmula general  
20 III son conocidos en la bibliografía o pueden ser prepa-  
rados de modo análogo a métodos conocidos en la biblio-  
grafía, véase Isler y otros, Helv. Chim. Acta 40, 1243  
(1957).

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

18.11.74



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 ha-  
5 berse provocado el edema se compararon los valores de hin-  
chazón promediados de los animales tratados con sustan-  
cia de ensayo con los valores obtenidos con animales tes-  
tigo tratados de modo simulado. Mediante extrapolación  
gráfica se determinó, a partir de los valores de inhibi-  
10 ción porcentuales logrados con las diferentes dosis, la  
dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinch-  
azón (DE<sub>35</sub>).

b) Edema con carragenina de la pata posterior de  
15 la rata.

Para provocar el edema sirvió, de modo correspon-  
diente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol.  
Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplantar  
20 de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solu-  
ción al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron ad-  
ministradas 60 minutos antes de haberse provocado el ede-  
ma.

Para la evaluación del efecto inhibitor del ede-  
25 ma se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas des

pués de haberse provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con caolín.

5

c) Toxicidad aguda.

10

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.

15

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.

20

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).

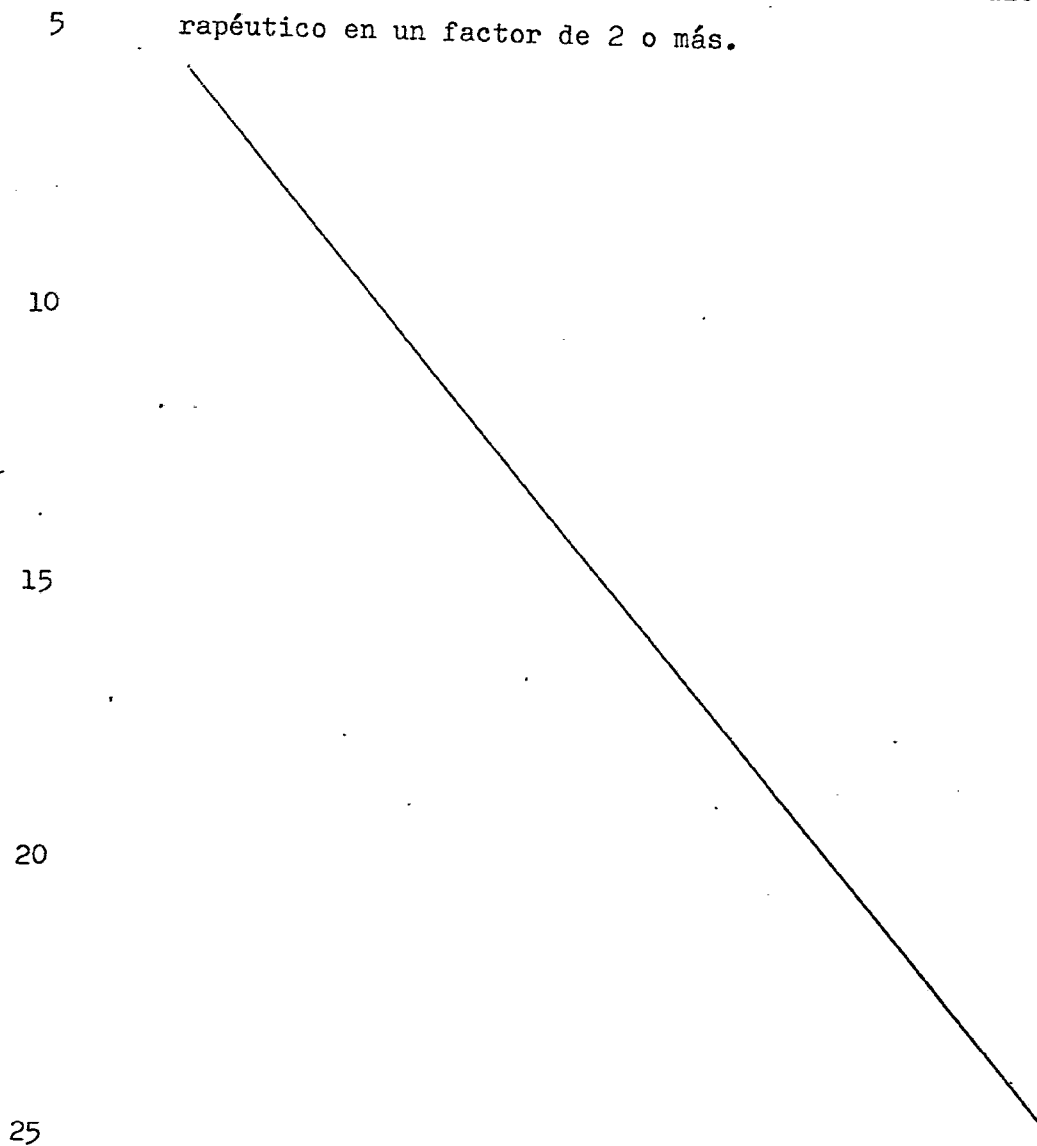
25

Los resultados logrados con estos ensayos están reconilados en la siguiente Tabla. Los compuestos citados a la conocida fenilbutazona en su efecto antiflogístico

18.11.74

deseado.

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



18.11.74

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
				mg/kg	Límites 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 I

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 10 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 15 más, la carga de reacción se incorpora luego en 1500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

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

5  
10  
cla 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:

15  
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.

20

25

18.11.74

5 A partir de cloruro de ácido 3-(2'-fluor-4-bi-  
fenilil)-butírico y orto-toluidina se obtuvo la (2-metil  
fenil)-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

10 Una solución de 13 g (0,047 moles) de cloruro de  
ácido 3-(2'-fluor-4-binefilil)-butírico en 50 ml de dime  
toxietano se añade gota a gota con enfriamiento a 200 ml  
de dimetoxietano saturado con metilamina gaseosa y se con  
tinúa haciendo pasar metilamina durante la adición. Una  
15 vez terminada dicha adición se prosigue la agitación du  
rante 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  
20 tienen 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

25 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)  $[\alpha]_D^{20}$  : +34,5°. Rendimiento: 5,5 g.

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°, con un rendimiento de 2,3 g.

#### Ejemplo 6

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

Se trabaja del modo que se describe en el Ejemplo 1 y a partir de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico se obtiene la amida de p. de f. 116-117°C. Rendimiento: 68% de la teoría.

5

### Ejemplo 7

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

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

10

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.

15

##### 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

25

18.11.74

g (58,5% de la teoría) de amida de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 116-117°C.

Ejemplo 8

5

a) Ester etílico de ácido 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil-(trifenilfosforaniliden)-acético

69,7 g (0,2 moles) de éster etílico de ácido (trifenilfosforaniliden)-acético (p. de f.:123-125°C) son calentados a reflujo con agitación durante 54 horas con 27,9 g (0,1 moles) de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-bromo-etano en 300 ml de acetato de etilo absoluto. Después de este período de tiempo se filtra con succión y se desecha el bromuro de carboetoximetil-trifenil-fosfonio (27 g) que ha precipitado. A partir del productos filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío y se obtiene el éster etílico de ácido 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-etil-(trifenilfosforaniliden)-acético en forma de líquido espeso, que es tratado ulteriormente en forma de producto bruto.

10

15

20

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

Se disuelve el éster bruto obtenido de acuerdo con 8a en 500 ml de metanol, se añaden 150 ml de lejía de potasa al 20% y luego se calienta a reflujo durante una

25

18.11.74

hora. Después de este tiempo se separa por destilación el metanol, se mezcla el residuo con 600 ml de agua y se extrae dos veces por agitación cada vez con 200 ml de éter. La solución de éter es desechada. Luego la solución acuosa es acidificada con ácido clorhídrico diluido y el precipitado separado es recogido en éter. La solución en éter es lavada con agua, secada y liberada del disolvente.

Se obtienen 12 g (46,5 % de la teoría) de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico; su sal de ciclohexilamina precipitada en acetona funde con descomposición a 161-163°C, y el ácido puesto en libertad a partir de ella funde a 100°C.

#### Ejemplo 9

a) Ester etílico de ácido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-etil/(trifenilfosforaniliden)-acético

Se calientan a reflujo durante 84 horas 7,55 g (0,025 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-bromoetano y 17,4 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido (trifenilfosforaniliden)-acético en 100 ml de acetato de etilo absoluto, se somete a tratamiento del modo que se describe en el Ejemplo 8a) y se obtiene el éster arriba citado en forma de producto semisólido, que es tratado ulteriormente sin purificación adicional.

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

5 Se emplea el éster bruto obtenido según el Ejemplo 9a y se trabaja del mismo modo que se describe en el Ejemplo 8b, obteniéndose la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico de p. de f. 179-181°C con un rendimiento de 39,3% de la teoría. El ácido libre funde a 128-129°C.

Ejemplo 10

10 Acido 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butírico

15 A partir del 1-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-bromoetano y éster etílico de ácido (trifenilfosforaniliden)-acético se preparó, de modo completamente análogo al Ejemplo 8, el ácido 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butírico, p. de f. 141-143°C (en etanol).

De modo análogo se preparó también el compuesto ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico, p. de f. 106-108°C.

20 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  
25 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-  
sentada en República Federal Alemana, el 28 de Febrero  
de 1973, bajo el número F 23 09 914.1, se acoge a los be-  
neficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-  
piedad Industrial.

5

10

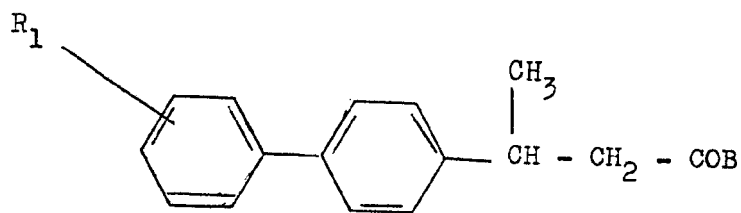
### REIVINDICACIONES

15

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

20

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



(I)

25

18.11.74

en la que el radical  $R_1$  significa un átomo de halógeno y el radical B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi

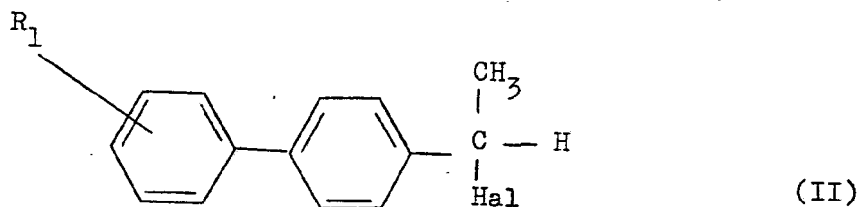
o aralcoxi o un grupo de la fórmula  $-N \begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$ , en que  $R_3$  y

5

$R_4$ , 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, 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 hidroxilo, alcoxi o aralcoxi, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,

10

15

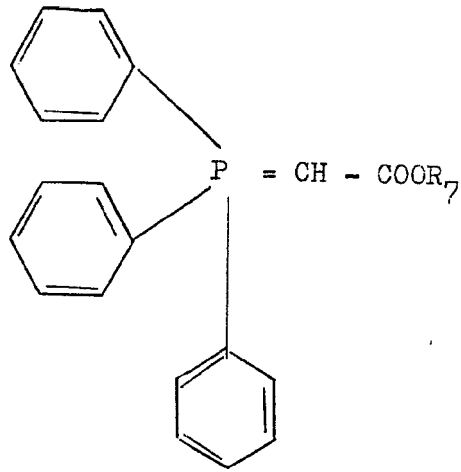


20

en la que  $R_1$  y Hal significan átomos de halógeno, con un compuesto de la fórmula general III

25

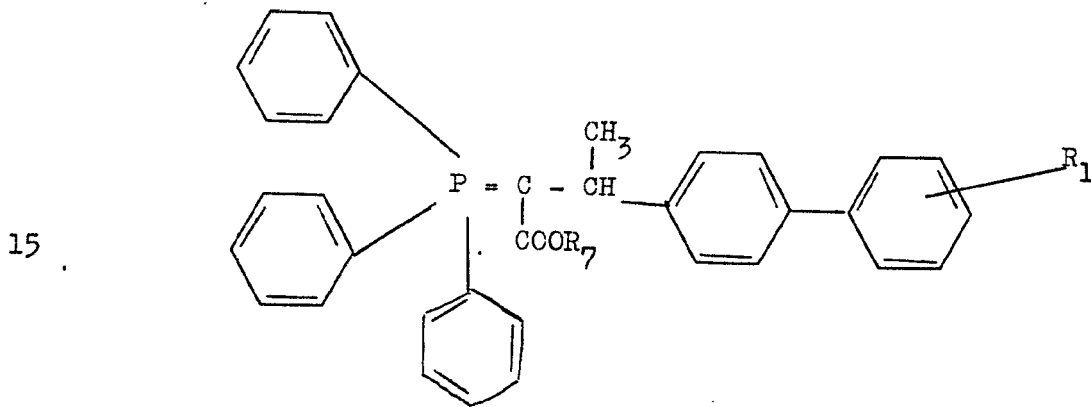
5



(III)

en la que el radical R<sub>7</sub> significa un grupo alcohol o al  
cohilo, en primer término para formar un compuesto de la  
fórmula general IV

10



15

(IV)

20

en la que los radicales R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> poseen los significados  
arriba indicados, por calentamiento en un disolvente iner  
te anhidro, y a continuación el compuesto de la fórmula  
general IV es calentado con una base fuerte, aislándose  
después de acidificación un compuesto de la fórmula gene  
ral I, en la que el radical B significa el grupo hidroxí,  
o calentándose con agua, formándose un compuesto de la fór

25

mula general I, en la que B posee los significados de un radical alcoxi o aralcoxi, dependiendo de cual de estos significados tenga el radical  $R_7$  en el compuesto de la fórmula general III; y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblán 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 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 inorgánicas o, caso de que se desee, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que

B significa el radical  $\begin{array}{l} \diagup R_3 \\ -N \\ \diagdown R_4 \end{array}$ , 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 reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general III

se efectúa a temperaturas entre 60<sup>o</sup> y 120<sup>o</sup>C.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo.

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

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

10

Madrid,

P.A.

30 NOV. 1974

Oscar de Elzaburu  
For Feder.

18-11-74

- 27 -

DBF