

442068

24 OCT. 1975

P.- 60.916

Case 5/602 II  
Div. II

Int. Cl.: C07C, C07D // AG 1K

MEMORIA DESCRIPTIVA

PARA SOLICITAR

PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana,

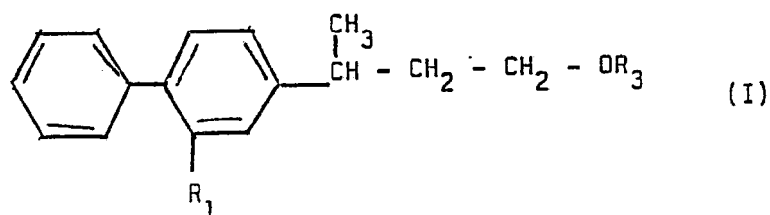
establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana,

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

AMERICAN PATENT AND TRADE OFFICE  
WASHINGTON, D.C. 20540  
RECEIVED  
OCT 27 1975  
DEPT. OF COMMERCE

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I,

5



10

a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caso de que  $R_3$  contenga un átomo de nitrógeno básico.

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

En la fórmula general I anterior:

15

$R_1$  significa un átomo de cloro o flúor,

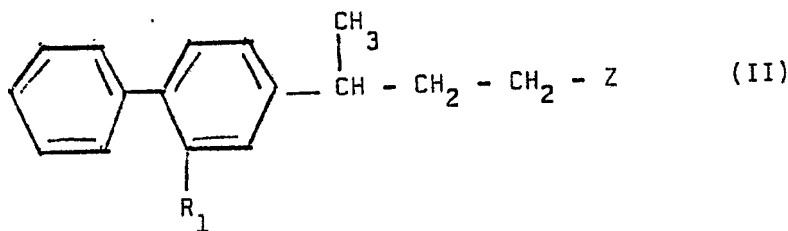
$R_3$  significa un radical acilo alifático con 1 a 10 átomos de carbono, el radical benzoilo, el radical nicotinoilo o isonicotinoilo.

20

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Por reacción de compuestos de 3-(4-bifenilo) de la fórmula general,

25



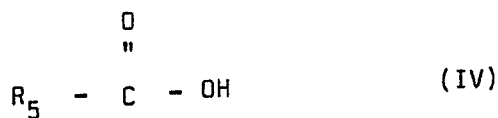
5

en la que el radical  $R_1$  es como arriba se define y Z significa el grupo hidroxilo, que eventualmente puede estar esterificado con ácidos orgánicos o inorgánicos, un átomo de halógeno o el grupo -OMe, en que Me representa un átomo de metal alcalino o un equivalente de un átomo de metal alcalino-térreo, con derivados de ácidos carboxílicos.

10

La esterificación se efectúa, por ejemplo, por reacción de compuestos de la fórmula general II con ácidos carboxílicos de la fórmula general

15



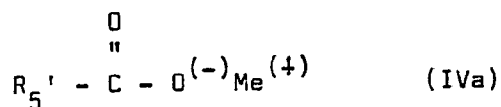
20

en la que el radical  $R_5$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con 1 a 9 átomos de carbono, el grupo fenilo, 3-piridilo ó 4-piridilo. La esterificación se efectúa ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico a temperaturas elevadas, preferiblemente a temperaturas por encima de 60°C, eventualmente hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado. Como disolvente son apropiados preferiblemente benceno, tolueno, xileno, cloroformo u otros hidrocarburos alifáticos halogenados tales como, por ejem-

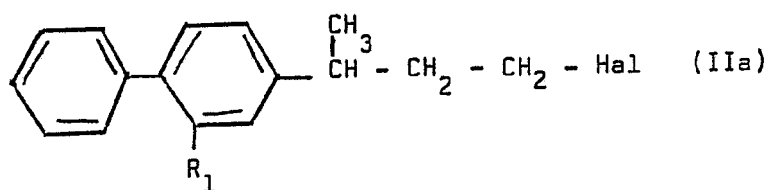
25

plo, cloruro de etileno. Es ventajoso que el agua que se  
 forma en este caso sea eliminada mediante destilación azeó-  
 tropa; no obstante, se pueden utilizar también agentes se-  
 paradores de agua, tales como por ejemplo piro sulfato de  
 5 potasio. Se logran resultados favorables también cuando se  
 utilizan catalizadores ácidos, tales como por ejemplo ácido  
 toluensulfónico, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, áci-  
 do fosfórico o cloruro de tionilo. Ácidos carboxílicos ali-  
 fáticos inferiores de la fórmula general V, por ejemplo áci-  
 10 do fórmico, ácido acético, se emplean preferiblemente en  
 exceso sin disolvente adicional.

Los ésteres de la fórmula general I, en que  
 el radical  $R_3$  posee los significados inicialmente mencio-  
 nados con excepción del de un átomo de hidrógeno, pueden  
 15 ser preparados también por reacción de sales de amonio, de  
 metal alcalino, de metal alcalino-térreo, de plomo o de pla-  
 ta, de ácidos carboxílicos de la fórmula general



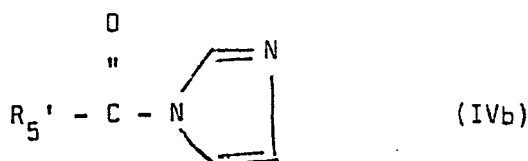
20 en la que el radical  $R_5'$  posee los significados del ra-  
 dical  $R_5$  con excepción del de un átomo de hidrógeno y Me  
 significa un átomo de metal alcalino o de plata o medio  
 equivalente de un átomo de metal alcalino-térreo o de plo-  
 mo, o  $\text{Me}^{\dagger}$  significa un ión amonio, con un halógeno-(4-  
 25 bifenilil)-butano de la fórmula general



5 en la que  $R_1$  es como arriba se ha definido y Hal significa un átomo de cloro, bromo o yodo.

La reacción se efectúa en un disolvente tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, cloruro de etileno u otros hidrocarburos alifáticos halogenados, o en éteres tales como dietiléter o dioxano o en disolventes apróticos dipolares  
 10 tales como dimetilformamida, dimetil-sulfoxido, hexametiltri-  
 amida de ácido fosfórico o acetona, a temperaturas entre 0°C y 150°C, calentándose en caso necesario en un autoclave con mecanismo de agitación. Las sales de ácidos carboxílicos son  
 15 utilizadas preferentemente en forma recientemente precipitada. En una forma de realización especial, el ácido carboxílico que constituye el fundamento de la sal de la fórmula general IVa es hecho reaccionar en presencia de óxido de plata con el yoduro de la fórmula general IIa en xileno, utilizando ventajosa-  
 20 mente un aparato separador de agua, a temperaturas elevadas.

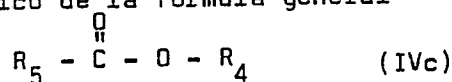
Los ésteres de la fórmula general I, en que el radical  $R_3$  posee los significados mencionados al comienzo con excepción del de un átomo de hidrógeno, se obtienen también por reacción de un carbinol de la fórmula general II con una  
 25 imidazolida de ácido carboxílico de la fórmula general



en la que el radical  $\text{R}_5'$  tiene los significados del radical  $\text{R}_5$  con excepción del de un átomo de hidrógeno.

5 La reacción se efectúa en un disolvente inerte a la temperatura ambiente o a temperatura hasta de  $150^\circ\text{C}$ . Como disolventes inertes son apropiados, por ejemplo, éteres tales como dietiléter, dioxano o tetrahidrofurano o hidrocarburos alifáticos cíclicos. En presencia de cantidades catalíticas de sales de metales alcalinos del carbinol empleado de  
10 la fórmula general II ya se forman con buenos rendimientos los ésteres de ácido carboxílico de la fórmula general I a la temperatura ambiente.

Los ésteres de la fórmula general I pueden ser  
15 preparados por transesterificación a partir de un éster de ácido carboxílico de la fórmula general



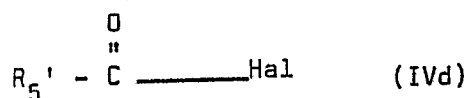
en la que el radical  $\text{R}_5$  es como se ha definido antes y el radical  $\text{R}_4$  significa un radical alcoholo inferior, preferiblemente el radical metilo o etilo, con un carbinol de la  
20 fórmula general II en un disolvente. La transesterificación se efectúa ventajosamente en presencia de una pequeña cantidad de un alcoholato de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de aluminio, preferiblemente de los correspondientes alcoholatos de carbinoles de la fórmula general II o de la  
25 fórmula  $\text{R}_4\text{OH}$ .

5

La transesterificación se efectúa en el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Como disolventes son apropiados especialmente tolueno, xileno o cloruro de etileno. El disolvente es separado por destilación juntamente con el alcohol resultante de la fórmula general R<sub>4</sub>OH.

Los ésteres de la fórmula general I se obtienen también en la reacción de halogenuros de ácidos carboxílicos de la fórmula general

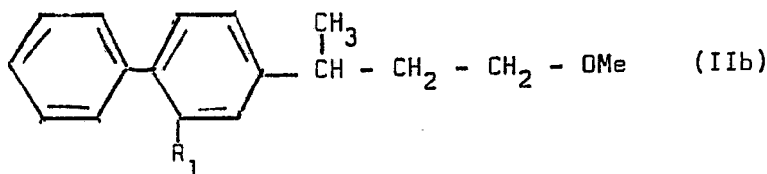
10



15

en la que el radical R<sub>5</sub>' tiene los significados del radical R<sub>5</sub> con excepción del de un átomo de hidrógeno, y el radical Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, con un alcohol de la fórmula general II, o con una sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo de un alcohol de la fórmula general

20



en la que el radical R<sub>1</sub> es como se ha definido al comienzo y el radical Me significa un átomo de metal alcalino o un equivalente de un átomo de metal alcalino-térreo.

25

La reacción con un alcohol de la fórmula general

II se efectúa preferiblemente en un disolvente orgánico a temperaturas entre 20 y 150°C. Como disolventes entran en consideración, por ejemplo, benceno, tolueno, hidrocarburos alifáticos clorados y éteres alifáticos o cíclicos.

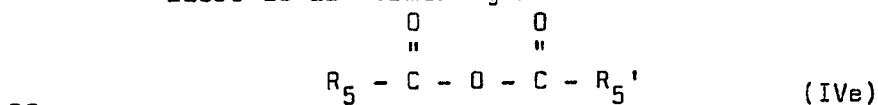
5 La reacción transcurre, en el caso de presencia de una base orgánica terciaria, ya a temperaturas entre 0 y 80°C, pudiendo servir la base orgánica terciaria al mismo tiempo también como disolvente. Como bases orgánicas terciarias entran en consideración, por ejemplo, trietilamina o piri-

10 dina.

La reacción con una sal de la fórmula general IIb se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico a temperaturas entre 0 y 150°C. Como disolventes son apropiados, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno,

15 éteres alifáticos de cadena recta o cíclicos.

Los ésteres de la fórmula general I se forman también por reacción de anhídridos de ácidos carboxílicos de la fórmula general



en la que el radical  $\text{R}_5$  es como se ha definido antes y el radical  $\text{R}_5'$  tiene los significados del radical  $\text{R}_5$  con excepción del de un átomo de hidrógeno, con un carbinol de

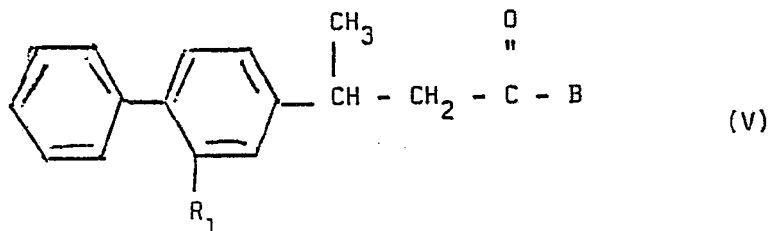
25

la fórmula general II.

5 La reacción se efectúa a temperaturas entre 20 y 150°C, preferiblemente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, cloruro de etileno, piridina. Como disolvente puede utilizarse también un exceso del anhídrido de ácido carboxílico de la fórmula general IVe, especialmente cuando este anhídrido de ácido carboxílico es de bajo peso molecular. No obstante, puede  
10 partirse también de los compuestos de la fórmula general IVe, en que el radical  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno y el radical  $R'_5$  significa un radical alcoholo o un radical aralcoholo de bajo peso molecular. Tal anhídrido mixto se hace reaccionar con un carbinol de la fórmula general II a temperaturas entre 0 y 60°C en presencia de un disolvente  
15 tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, dietiléter, etc.

Los compuestos de la fórmula general I, en la que el radical  $R_3$  contiene un átomo de nitrógeno básico, pueden ser transformados de manera en sí conocida en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o  
20 inorgánicos. Como ácidos entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido tartárico o ácido fumárico.

Los carbinoles utilizados como compuestos de partida, que caen dentro de la fórmula general II, pueden  
25 ser preparados por reducción de compuestos de la fórmula general



5 en la que los radicales  $R_1$  es como arriba se ha definido,  
 y B significa un grupo hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi  
 o aciloxi. La reducción se efectúa mediante hidruros comple-  
 jos, preferiblemente mediante hidruro de litio y aluminio,  
 borohidruro de litio o alcoxihidruros de aluminio tales co-  
 10 mo, por ejemplo, bis-(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de so-  
 dio. No obstante, puede utilizarse también borohidruro de  
 sodio.

Los compuestos de partida de las fórmulas gene-  
 15 rales IIb, IV, IVa, IVb, IVc y IVd son conocidos en la biblio-  
 grafía o pueden ser preparados fácilmente ayudándose de méto-  
 dos conocidos en la bibliografía. Los anhídridos simétricos  
 de ácidos carboxílicos de la fórmula general IVe son también  
 conocidos en la bibliografía o pueden obtenerse fácilmente de  
 acuerdo con recetas de la bibliografía, los anhídridos de áci-  
 20 do alcanoico y de ácido fórmico de la fórmula general IVe  
 se obtienen de diferentes maneras, y pueden ser preparados  
 bien por ejemplo de acuerdo con el método de R. Schijf y  
 W. Stevens, Rec. Trav. chim. Pays Bas 85, 627 (1966).

Los compuestos de partida de la fórmula general  
 25 IIa se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de carbinoles

de la fórmula general II mediante halogenuros de fósforo tales como tribromuro de fósforo.

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

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

	3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol	= A
10	Clorhidrato de éster $\Delta$ 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico	
	de ácido isonicotínico	= B
	3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol	= C

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 ulcerogénesis y 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 de modo correspondiente a los datos de HILIBRECHT (Arzneimittelforsch. 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)).

5 Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g  
recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la  
provocación del edema mediante sonda de garganta. 5 horas  
después de la provocación del edema se compararon los va-  
lores de hinchazón promediados de los animales tratados  
con sustancia de ensayo con los valores de los animales  
testigo tratados de modo figurado. Mediante extrapolación  
10 gráfica a partir de los valores de inhibición porcentuales  
logrados con las diferentes dosis se determinó la dosis que  
condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE<sub>35</sub>).

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

15 Para la provocación del edema sirvió, de modo  
correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc.  
exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía sub-  
plantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en  
solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron  
20 administradas 60 minutos antes de la provocación del ede-  
ma.

Para la evaluación del efecto inhibitor del  
edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas  
después de provocación del edema. Los restantes detalles  
25 correspondían a los mencionados para el edema con caolín.

c) Efecto ulcerógeno

El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó con ratas FW 49 de ambos sexos (1:1) con un peso entre 130 y 150 g. Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno, en 3 días sucesivos, una vez por día en forma de trituración en tilosa administrada por sonda de garganta. 4 horas después de la última administración los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.

A partir del porcentaje de los animales que, después de las diferentes dosis, tenían por lo menos una úlcera, se calculó de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)) la  $DE_{50}$ .

d) 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.

e) Los índices terapéuticos, como medida de la amplitud terapéutica, fueron calculados por formación del cociente entre la  $DE_{50}$  para la ulcerogénesis o la  $DL_{50}$  por vía oral en la rata y la  $DE_{35}$  determinada en el ensayo en

cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina) en la rata.

5 Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla.

Los compuestos mencionados superan a la conocida fenilbutazona en cuanto a su efecto antiflogístico deseado.

10 La toxicidad y la ulcerogénesis de estas sustancias no son aumentadas en el grado en que se hubiera podido esperar según el aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos más favorables que resultan de ello dejan esperar para los compuestos mencionados una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.

15

15.10.75

Sustancia	Edema con caoifn DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema con caoifn DE <sub>35</sub> peroral mg/kg.	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg	Rata, toxicidad aguda		Indice terapéutico
				DL <sub>50</sub> mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbutazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A	17,0	8,5	12,75	825	625 - 1689	64,7
B	20,0	13,0	16,5	1530	1040-2250	92,7
C		17	17†)	>1600	††)	>94,1

(†) Sólo a partir del edema con caoifn;

(††) Murió 1 de 10 animales con 1600 mg/kg.

Sustancia	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg	Rata, efecto ulcerógeno		Indice terapéutico
		DE <sub>50</sub> (U) mg/kg	Margen de confianza con 95% de probabi- lidad mg/kg.	
Fenilbutazona	63,5	106		1,67
A	12,75	30,5	16,94 - 54,90	2,39
B	16,5	61	40,66 - 91,50	3,70
C	17 <sup>†)</sup>	36,6	23,61 - 56,73	2,15 <sup>†)</sup>

†) S610 a partir del edema con carragenina.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

Ester  $\beta$ -(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido pelargónico

5                    Se calientan a reflujo 6,11 g (0,025 moles) de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y 4,27 g (0,027 moles) de ácido pelargónico en 50 ml de tolueno absoluto con adición de 0,25 g de ácido para-toluensulfónico en el aparato separador de agua, hasta que ya no se separa nada de agua, luego se diluye con  
10                    éter y la solución orgánica se extrae con agitación con agua, con amoníaco diluido y nuevamente con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se separa el disolvente por destilación. Se obtienen 6,45 g (67% de la teoría) del éster de p. de eb.

0,1 mm de Hg 183-190°C.

15

Ejemplo 2

Ester  $\beta$ -(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caprílico.

20                    Se calientan 3,89 g (0,027 moles) de ácido caprílico con 6,11 g (0,025 moles) de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y se trabaja como en el Ejemplo 1. Se obtiene el éster de p. de eb. 0,15 mm de Hg 178-185°C con un rendimiento de 6,15 g (66% de la teoría).

Ejemplo 3

Ester  $\beta$ -(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido isonicotínico.

25

Se añaden con agitación 10,27 g (0,045 moles) de

anhídrido de ácido isonicotínico a una solución de 10,00 g (0,041 moles) de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol en 50 ml de piridina absoluta, se calienta durante 2 horas a 50°C, luego se agregan 200 ml de agua y se extrae con éter hasta agotamiento. Los extractos en éter reunidos son lavados con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, son secados y concentrados por evaporación. El éster bruto remanente es destilado en vacío, obteniéndose 9,02 g (63% de la teoría) del antedicho éster de p. de eb. 0,1 mm de Hg 186-190°C., que es disuelto en éter, y, por tratamiento con solución etérea de cloruro de hidrógeno, es transformado en el clorhidrato de punto de fusión 120°C (en acetato de etilo/acetona en la proporción en volumen 9:1).

15

Ejemplo 4

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico

de ácido benzoico

20.

6,11 g (0,025 moles) de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol, 6,20 g (0,051 moles) de ácido benzoico y 0,5 g de ácido para-toluensulfónico son calentados a reflujo en 40 ml de tolueno en el aparato separador de agua, hasta que ya no se separa nada de agua. Luego se somete a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 5,85 g (67% de la teoría) del éster buscado, de p. de eb. 0,05 mm de Hg 181-185°C.

25

### Ejemplo 5

#### Ester $\overline{3}$ -(2-cloro-4-bifenilil)-1-butílico de ácido fórmico

Una solución de 10,0 g (0,038 moles) de 3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol en 50 ml (alrededor de 1,3 moles) de ácido fórmico es puesta en ebullición a reflujo durante 8 horas. Se concentra la mezcla de reacción, se la mezcla varias veces con tolueno y se separa por destilación. El residuo es recogido en éter y lavado con agua a neutralidad. La solución es secada y concentrada. El producto remanente es destilado en alto vacío; de este modo se obtienen 9,4 g (86% de la teoría) del éster buscado en forma de aceite poco viscoso de p. de eb. 0,07 mm de Hg <sup>138-144°C</sup>.

### Ejemplo 6

#### Ester $\overline{3}$ -(2-cloro-4-bifenilil)-1-butílico de ácido acético.

A una solución de 10,0 g (0,038 moles) de 3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol y 5,0 g (0,050 moles) de trietilamina en 100 ml de tolueno absoluto se vierten a la temperatura ambiente 3,92 g (0,050 moles) de cloruro de acetilo disueltos en 20 ml de tolueno absoluto; se agita durante algunas horas y luego se calienta durante una hora a 100°C. Después del enfriamiento se mezcla con agua, se separa la fase en tolueno y se extrae con éter la fase acuosa. Las soluciones orgánicas son lavadas a neutralidad, secadas y concentradas. El residuo se destila en alto vacío y se obtienen 9,21 g (80% de la teoría) del éster arriba

formulado en forma de aceite incoloro de p. de eb. 0,06 mm de Hg<sup>145-152°C.</sup>

Ejemplo 7

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caproico

5 Se calientan 4,30 g (0,037 moles) de ácido caproico con 8,50 g (0,0348 moles) de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y 0,35 g de ácido paratoluen sulfónico en 70 ml de tolueno anhidro y se trabaja como en el Ejemplo 1.

10 Se obtienen 10,8 g (91% de la teoría) del éster deseado en forma de un aceite incoloro de p. de eb. 0,1 mm de Hg<sup>160-165°C.</sup>

Ejemplo 8

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido isonicotínico.

15 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido isonicotínico y 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol. Rendimiento: 55% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg<sup>185-192°C.</sup> Punto de fusión del clorhidrato: 120°C (en acetato de etilo/ acetona en la proporción en volumen 9:1)

20 Ejemplo 9

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido acético

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 6 a partir de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y cloruro de acetilo en presencia de trietilamina. Rendimiento: 53% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg<sup>143-148°C.</sup>

Ejemplo 10

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido isoni-  
cotínico.

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 6 a partir  
de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y clorhidrato de clo-  
ruro de ácido isonicotínico, pero utilizando una cantidad  
doble de trietilamina. Rendimiento: 64% de la teoría. P.  
de eb. 0,1 mm de Hg 185-190°C. Punto de fusión del clorhidra-  
to: 120°C (en acetato de etilo/acetona en la proporción en  
10 volumen 9:1).

Ejemplo 11

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido acético

15 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir  
de ácido acético y 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol. Ren-  
dimiento: 46% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg 143-149°C.

Ejemplo 12

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido pelargónico

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 6 a partir  
de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y cloruro de ácido  
pelargónico en presencia de trietilamina, Rendimiento:  
82% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg 183-193°C.

Ejemplo 13

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido caprílico

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 6 a partir

de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y cloruro de ácido caprílico en presencia de trietilamina. Rendimiento: 85% de la teoría. P. de eb. 0,15 mm de Hg 178-185°C.

Ejemplo 14

5 Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caproico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 6 a partir de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y cloruro de ácido caproico en presencia de trietilamina. Rendimiento: 78% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg 160-165°C.

10

Ejemplo 15

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido benzoico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 3 a partir de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y cloruro de benzoilo en presencia de piridina. Rendimiento: 75% de la teoría.

15

P. de eb. 0,05 mm de Hg 180-185°C.

Ejemplo 16

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido benzoico

20

Una suspensión de 5,5 g (0,034 moles) de N,N'-carbonyldiimidazol en 70 ml de tetrahidrofurano absoluto se mezcla con 3,7 g (0,030 moles) de ácido benzoico y se agita durante alrededor de 3 horas a la temperatura del laboratorio. Se disuelven 0,060 g (0,0026 átomos-gramo) de sodio por calentamiento con 7,3 g (0,030 moles) de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y 30 ml de tetrahidrofurano absoluto. La

25

solución enfriada es añadida a la temperatura ambiente a la anterior mezcla de reacción; después de agitar durante media hora se concentra en vacío. El residuo es recogido en éter y en agua, es ajustado a neutralidad, lavado con agua y luego secado. A partir del residuo de la fase orgánica se obtiene un aceite, que es destilado en alto vacío. P. de eb. 0,05 mm de Hg  $181-184^{\circ}\text{C}$ . Rendimiento: 7,9 g (76% de la teoría).

Ejemplo 17

10 Ester  $\underline{3-(2\text{-flúor-4-bifenilil})-1\text{-butílico}}$  de ácido isonico-tánico.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 16 a partir de 3-(2-clúor-4-bifenilil)-1-butanol y ácido isonico-tánico. Rendimiento: 79% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg  $185-192^{\circ}\text{C}$ . Punto de fusión del clorhidrato:  $120^{\circ}\text{C}$  (en acetato de etilo/acetona en la proporción en volumen 9:1).

Ejemplo 18

15 Ester  $\underline{3-(2\text{-flúor-4-bifenilil})-1\text{-butílico}}$  de ácido pelar-gónico.

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 16 a partir de 3-(2-clúor-4-bifenilil)-1-butanol y ácido pelargónico. Rendimiento: 38% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg  $179-185^{\circ}\text{C}$ .

25

Ejemplo 20

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido caproico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 16 a partir de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y ácido caproico.

5 Rendimiento: 51% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg<sup>160-165°C.</sup>

Ejemplo 21

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido acético

Preparado de modo análogo al Ejemplo 16 a partir de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butanol y ácido acético. Ren-

10 dimiento: 39% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg<sup>143-148°C.</sup>

Ejemplo 22

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido pellar-  
gónico.

15 18,12 g (0,1 moles) de hidróxido de tetrametilamonio-pentahidratado y 15,82 g (0,1 moles) de ácido pellar-  
gónico son mezclados sucesivamente en 200 ml de dimetil-  
sulfóxido. Con buena agitación se agregan a ésto 30,72 g  
(0,1 moles) de 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano  
20 (p. de eb. 0,2 mm de Hg<sup>165-170°C</sup>) y a continuación se agita  
durante 24 horas más a la temperatura ambiente. En este  
caso se separa lentamente bromuro de tetrametilamonio. Una  
vez terminada la reacción, que es vigilada por cromatografía  
25 en capa delgada, se incorpora con agitación en 2 litros  
de agua y se extrae hasta agotamiento con éter de petróleo.  
Las soluciones en éter de petróleo reunidas son lavadas dos

5 veces con agua, son secadas sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación, el residuo remanente es destilado en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm de Hg <sup>183-193°C</sup>. Rendimiento: 33,8 g (88% de la teoría). Se logran resultados similares utilizando dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o hexametiltriámina de ácido fosfórico, como disolvente.

Ejemplo 23

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caprílico

10 Preparado de modo análogo al Ejemplo 22 a partir de ácido caprílico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 91% de la teoría. P. de eb. 0,15 mm de Hg <sup>179-185°C</sup>.

Ejemplo 24

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caproico

15 Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir de ácido caproico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 86% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg <sup>159-165°C</sup>.

Ejemplo 25

Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido isonicotínico

20 Preparado análogamente al Ejemplo 22 a partir de ácido isonicotínico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 90% de la teoría; p. de eb. 0,1 mm de Hg <sup>185-190°C</sup>. El clorhidrato funde a 120°C (en acetato de etilo y acetona en la proporción en volumen 1:1).

Ejemplo 26

25 Ester 3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido benzoico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 22 a partir de ácido benzoico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 84% de la teoría. P. de eb. 0,05 mm de Hg 182-186°C.

5

Ejemplo 27

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido acético

10

Por neutralización hasta pH 7 de ácido acético glacial con solución metanólica de hidróxido de tetraetilamonio se prepara una solución acuoso-metanólica de 0,1 moles de acetato de tetraetilamonio. El disolvente es eliminado lo más ampliamente posible en el vacío de trompa de agua. El residuo es disuelto en 200 ml de dimetilsulfóxido y a la temperatura ambiente es mezclado gota a gota con 30,72 g (0,1 moles) de 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Después de agitar durante 24 horas a la temperatura ambiente se vierte sobre 12 litros de hielo-agua y se extrae hasta agotamiento con éter de petróleo. El tratamiento ulterior corresponde al explicado en el Ejemplo 22. Rendimiento: 24,2 g (85% de la teoría). P. de eb. 0,1 mm de Hg 143-148°C. Se obtuvieron resultados similares utilizando acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida o hexametiltriámina de ácido fosfórico, en calidad de disolvente.

15

20

Ejemplo 28

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido pelar-  
gónico.

25

A una solución de 3,165 g (0,02 moles) de ácido pe-  
largónico en 50 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico  
se añade la solución de 0,80 g de hidróxido de sodio (0,02  
moles) en 2,4 ml de agua y se agita durante 1 hora a la  
5 temperatura ambiente. Luego se añaden gota a gota 3,072 g  
(0,01 moles) de 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano y  
se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente. Lue-  
go se vierte sobre 100 ml de ácido clorhídrico al 5% y se  
extrae la mezcla tres veces cada vez con 75 ml de éter. Los  
10 extractos en éter reunidos son lavados dos veces cada vez  
con 25 ml de agua, son secados sobre sulfato de sodio y  
concentrados por evaporación, y el residuo es destilado  
en alto vacío. Rendimiento: 3,14 g (82% de la teoría)  
p. de eb. 0,1 mm de Hg<sup>183-190°C</sup>.

15

#### Ejemplo 29

Ester  $\sqrt{3}$ -(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caprí-  
lico.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 28 a partir de  
ácido caprílico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano.  
20 Rendimiento: 84% de la teoría. P. de eb. 0,15 mm de Hg<sup>178-185°C</sup>.

#### Ejemplo 30

Ester  $\sqrt{3}$ -(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caproico

Preparado análogamente al Ejemplo 28 a partir de  
ácido caproico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano.  
25

Rendimiento: 82% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg <sup>160-165°C.</sup>

Ejemplo 31

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido isonicotínico.

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 28 a partir de ácido isonicotínico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 74% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg <sup>186-190°C.</sup> Punto de fusión del clorhidrato: 120°C (en acetato de etilo/acetona en la proporción en volumen 1:1).

10

Ejemplo 32

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido benzoico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 28 a partir de ácido benzoico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 80% de la teoría. P. de eb. 0,05 mm de Hg <sup>181-185°C.</sup>

15

Ejemplo 33

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido acético

Preparado análogamente al Ejemplo 28 a partir de ácido acético y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 86% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg <sup>143-148°C.</sup>

20

Ejemplo 34

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido pelargónico

25

La mezcla de 30,72 g (0,1 moles) de 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano, 18,99 g (0,12 moles) de ácido

pelargónico, 50 g (0,36 moles) de carbonato de potasio y 250 ml de acetona anhidra se pone en ebullición a reflujo durante 48 horas, con agitación. Se deja enfriar, se filtra y se concentra en vacío el producto filtrado. El residuo se recoge en 200 ml de éter, la solución resultante se lava con agua, con solución saturada de carbonato de sodio y nuevamente con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra por evaporación. El residuo remanente se destila en alto vacío. Rendimiento: 6,92 g (18% de la teoría). P. de eb. 0,1 mm de Hg <sup>183-193°C.</sup>

Ejemplo 35

Ester  $\beta$ -(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caprílico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 34 a partir de ácido caprílico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 21% de la teoría. P. de eb. 0,15 mm de Hg <sup>177-184°C.</sup>

Ejemplo 36

Ester  $\beta$ -(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico de ácido caproico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 34 a partir de ácido caproico y 1-yodo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano (preparado a partir de 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano mediante la reacción de Finkelstein). Rendimiento: 24% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg <sup>160-165°C.</sup>

25  
  
20.10.75

Ejemplo 37

Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido isonicotínico.

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 34 a partir de ácido isonicotínico y 1-yodo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 33% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg<sup>186-190°C</sup>. Punto de fusión del clorhidrato: 120°C (en acetato de etilo/ acetona en la proporción en volumen 1:1).

Ejemplo 38

10 Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido benzoico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 35 a partir de ácido benzoico y 1-bromo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 17% de la teoría. P. de eb. 0,05 mm de Hg<sup>180-185°C</sup>.

Ejemplo 39

15 Ester [3-(2-flúor-4-bifenilil)-1-butílico] de ácido acético

Preparado de manera análoga al Ejemplo 36 a partir de ácido acético y 1-yodo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butano. Rendimiento: 29% de la teoría. P. de eb. 0,1 mm de Hg<sup>144-148°C</sup>.

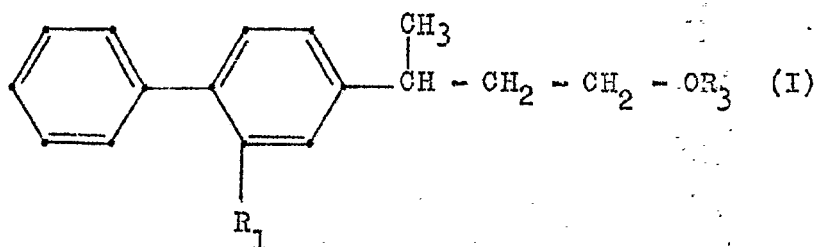
20 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, y la dosis diaria es de 100 a 1.000  
25 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 16 de Agosto de 1.973, bajo el número P 23 41 506.7, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

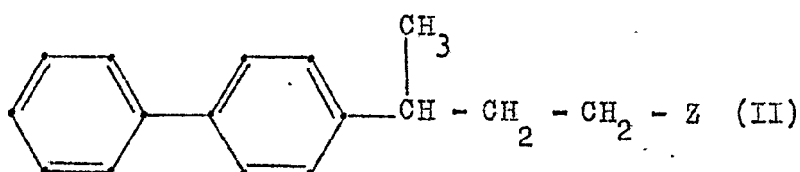
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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



en la que el radical  $R_1$  significa un átomo de cloro o flúor, y el radical  $R_3$  significa un radical acilo alifático con 2 a 10 átomos de carbono, el radical benzoico, el radical nico

tinoilo o el radical isonicotinoilo, y caso de que el radical  $R_3$  contenga un átomo de nitrógeno básico, de sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se somete a una reacción de esterificación un compuesto de 3-(4-bifenililo) de la fórmula general



$R_1$

en la que el radical  $R_1$  es como arriba se ha definido y el radical Z significa el grupo hidroxilo, un grupo hidroxilo esterificado con ácidos orgánicos o inorgánicos, un átomo de halógeno o el grupo -OMe, en que Me representa un átomo de metal alcalino o un equivalente de un átomo de metal alcalino-térreo, con un ácido carboxílico de la fórmula general

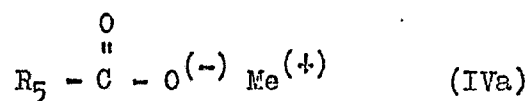


en la que  $R_5$  es un grupo alcoholilo con 1 a 9 átomos de carbono, el grupo fenilo, 3-piridilo ó 4-piridilo, o con derivados del mismo; y un compuesto de la fórmula I, así obtenido, en que el radical  $R_3$  contiene un átomo de nitrógeno bá-

sico, es transformado eventualmente en sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la esterificación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico a temperaturas entre 60°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, y el agua que se forma de este modo es eliminada mediante destilación azeótropa o mediante un agente separador de agua.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como derivado del ácido carboxílico de fórmula IV se emplea una sal de amonio, de metal alcalino, de metal alcalino-térreo, de plomo o de plata de la fórmula general



en la que el radical  $R_5$  posee los significados antes indicados y el radical Me significa un átomo de metal alcalino o de plata o medio equivalente de un átomo de metal alcalino-térreo o de plomo, o  $\text{Me}^{(+)}$  significa un ión amonio, que se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general II en la que  $R_1$  es como arriba se ha definido y Z significa un átomo de cloro, bromo o yodo, en un disolvente, a

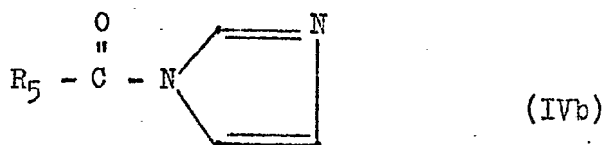
20

25 temperaturas entre 0° y 150°C.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 3<sup>a</sup>,  
caracterizado porque el ácido carboxílico que constituye  
el fundamento de la sal de la fórmula IVa es hecho reac-  
cionar en presencia de óxido de plata con el compuesto de  
5 la fórmula general II en la que Z es yodo, en xileno.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque como compuesto de la fórmula general  
II se emplea un carbinol y como derivado del ácido carbo-  
xílico una imidazolida de la fórmula general

10

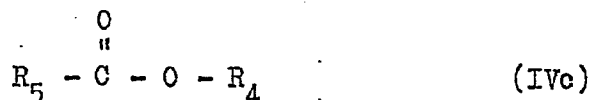


en la que el radical R<sub>5</sub> tiene los significados anteriores,  
15 que se hacen reaccionar en un disolvente, a temperaturas has-  
ta de 150°C.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 5<sup>a</sup>,  
caracterizado por la utilización de cantidades catalíticas  
de una sal de metal alcalino del carbinol de la fórmula ge-  
20 neral II empleado.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque como derivado del ácido carboxílico  
de fórmula IV se emplea un éster de la fórmula general

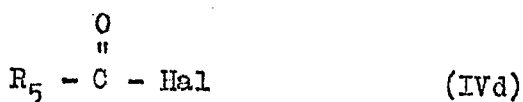
25



en la que el radical  $R_5$  es como arriba se define y el radical  $R_4$  significa un radical alcohol inferior, que se transesterifica con un carbinol de la fórmula general II en un disolvente, en el punto de ebullición de la mezcla de reacción, siendo separado por destilación el disolvente juntamente con el alcohol de la fórmula general  $R_4OH$  resultante.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª, caracterizado por la presencia de pequeñas cantidades de un alcoholato de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de aluminio, o de los correspondientes alcoholatos de carbinoles de la fórmula general II o  $R_4OH$ .

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como derivado del ácido carboxílico de fórmula IV se emplea un halogenuro de la fórmula general



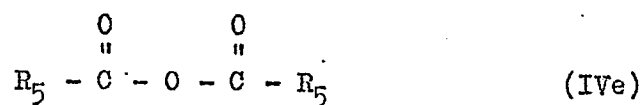
en la que el radical  $R_5$  posee los significados antes indicados y Hal significa un átomo de halógeno, que se hace reaccionar con un carbinol de la fórmula general II o con una sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo de un alcohol de la fórmula general II en la que Z es -OMe y el radical  $R_1$  es como arriba se ha definido.

10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque la reacción con el carbinol de la fórmula

mula general II se lleva a cabo en un disolvente orgánico entre 20° y 150°C o, en presencia de una base orgánica terciaria, entre 0° y 80°C.

5 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque la reacción con la sal de la fórmula general II se lleva a cabo en un disolvente orgánico a temperaturas entre 0° y 150°C.

10 12ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 5ª, caracterizado porque como derivado del ácido carboxílico de fórmula IV se emplea un anhídrido de la fórmula general



15 en la que el radical R<sub>5</sub> es como se ha definido antes, que se hace reaccionar con el carbinol de la fórmula general II a temperaturas entre 20 y 150°C.

13ª.- Procedimiento según la reivindicación 12ª, caracterizado por la utilización de un disolvente orgánico.

20 14ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenilo.

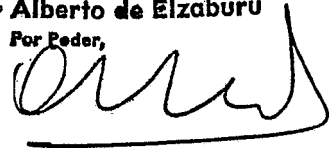
---

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

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

Madrid, 01.MAR.1977

P.A. Alberto de Elzaburu  
Por Poder,



25-2-77  
MCC.