

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO <b>446690</b>	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION <b>3 ABR. 1976</b>	

P.- 60.920

PATENTE DE INVENCION

Case 5/601 III

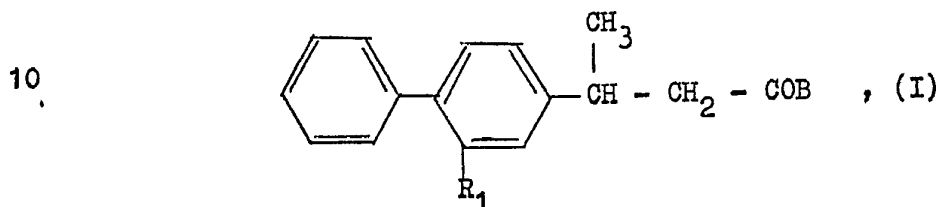
Div. III

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 23 41 507.8	16-8-73	Rep.Fed.Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	Nº 429.278
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 3-(4-BIFENILIL)-BUTIRICOS, SUS ESTERES Y AMIDAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-7950 Biberach/Riss, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Wolfhard Engel, Dr. Helmut Teufel, Dr. Ernst Seeger y Dr. Günther Engelhardt		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

P.- 60.920

Case 5/601 III  
Div. III

5 El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y amidas de la fórmula general I,



15 y de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo hidroxilo.

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

20 En la fórmula general I anterior:

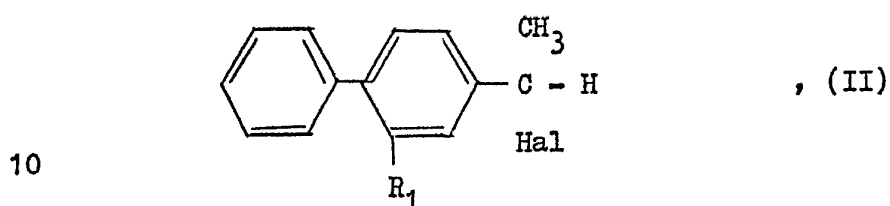
$\text{R}_1$  significa un átomo de cloro o flúor; y

B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcohol o aralcoxi o el grupo amino.

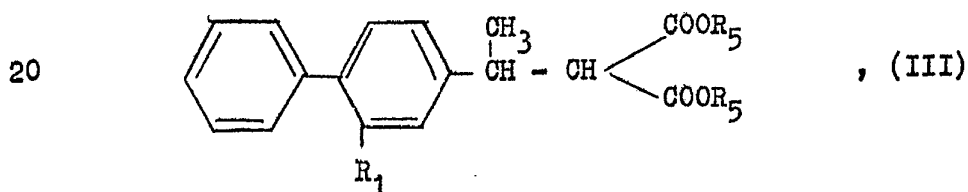
25 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedi

miento:

Compuestos de la fórmula general I, en que B significa un grupo hidroxí, pueden obtenerse ventajosamente y con muy buenos rendimientos, también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general,



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, con una sal de metal alcalino o una sal de alcoximagnesio de un éster de ácido malónico y saponificando los ésteres de ácido malónico obtenidos de la fórmula general,



25 en que  $R_1$  tiene los significados mencionados al comienzo y los radicales  $R_5$  significan radicales alcohilo inferior, para formar ácidos libres, y a continua

ción descarboxilando con separación de un mol de dióxido de carbono para formar un ácido de la fórmula general I.

5 Como sal de metal alcalino del éster de ácido malónico, preferiblemente del éster dimetílico o del éster dietílico, se emplean especialmente la sal de sodio o la sal de potasio, pero en lugar de la sal de metal alcalino se puede utilizar también una sal de magnesio, por ejemplo la sal de etoximagnesio.

10 La reacción de un halogenuro de la fórmula II con una sal del éster de ácido malónico se efectúa preferiblemente en un disolvente, por ejemplo en un alcohol inferior, especialmente en etanol o metanol de modo correspondiente al éster empleado. No obstante, pueden utilizarse también como disolventes, de modo ventajoso, ésteres de ácido carbónico, por ejemplo carbonato de dietilo, para evitar la alcoholólisis. Si en la preparación de la sal de metal alcalino del éster de ácido malónico se utiliza un alcoholato de metal alcalino, 15 convenientemente el alcohol formado es separado por destilación, antes de que se haga reaccionar con el halogenuro de la fórmula II.

20 La temperatura de reacción se encuentra entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado y se ajusta especialmente al haloge- 25

muro de la fórmula II utilizado. Si Hal significa un átomo de bromo, la reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente; no obstante, si Hal es un átomo de cloro, en general se debe calentar, preferiblemente hasta el punto de ebullición del disolvente.

El halogenuro de metal alcalino formado en la reacción es separado a continuación por filtración; el éster de ácido malónico de la fórmula III formado puede ser saponificado y descarboxilado sin aislamiento, pero evidentemente puede también ser aislado de modo previo y purificado por destilación. Los nuevos ésteres de la fórmula III, en los cuales  $R_5$  significan radicales alcohilo inferior, así como los correspondientes nuevos ácidos malónicos, que cristalizan bien, en los cuales  $R_5$  significa hidrógeno, son nuevos compuestos, que constituyen importantes productos intermedios para la preparación de derivados de bifenilo terapéuticamente valiosos.

La saponificación de los ésteres de ácido malónico se efectúa preferiblemente en medio alcalino. Por adición de lejía alcalina a una solución del éster purificado de la fórmula III o a la mezcla de reacción obtenida y por ligero calentamiento, se forma la sal de metal alcalino del ácido malónico libre, a partir de la cual mediante adición de un ácido más fuerte, por ejem-

plo ácido clorhídrico, se pone en libertad el correspondiente ácido  $\alpha$ -(4-bifenilil)- $\beta$ -etil-malónico. La descarboxilación de estos ácidos malónicos se efectúa luego por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 10 a 20°C por encima del punto de fusión, preferiblemente hasta 200°C; dicha descarboxilación está terminada después de corto tiempo. La descarboxilación puede efectuarse, no obstante, también a temperaturas más bajas o por calentamiento a 130-140°C en un disolvente de punto de ebullición más elevado, tal como dimetilformamida, orto-diclorobenceno, xileno, dietilenglicoldimetiléter, y compuestos similares.

Los ácidos de la fórmula general I obtenidos pueden ser transformados en caso deseado de modo posterior, mediante métodos conocidos, en sus ésteres o en sus amidas.

Compuestos de la fórmula general I, en la que el radical B significa un grupo alcoxi, pueden no obstante obtenerse también de modo directo por descarboxilación de compuestos de la fórmula general III, en que el radical R<sub>1</sub> es como arriba se ha definido y R<sub>5</sub> representa un radical alcoholilo. Un compuesto de la fórmula general III es calentado en este caso, a temperaturas entre 130 y 190°C, en dimetilsulfóxido acuoso, dimetilformamida, dimetilacetamida o disolventes apróticos dipolares similares en presencia de cloruro de sodio. En lugar

de cloruro de sodio pueden emplearse también otros halogenuros de metal alcalino, por ejemplo fluoruro de potasio o bromuro de sodio, así como cianuro de sodio o fosfato de sodio.

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 cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes individuales ópticamente activos. Se ha acreditado en este caso especialmente el desdoblamiento de racematos con quinina.

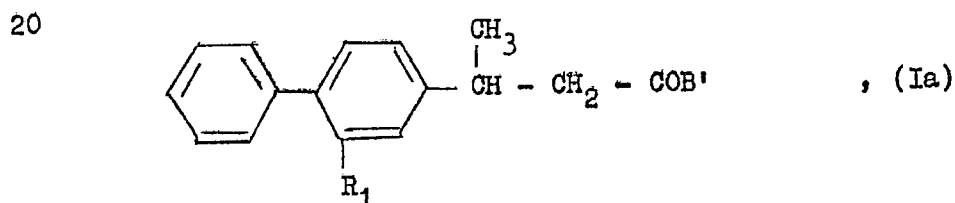
10 Si de acuerdo con los modos de procedimiento especificados se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo alcoxi, éstos pueden ser transformados en caso deseado, a continuación, por saponificación, por ejemplo con una lejía alcalina, en los ácidos (B = radical hidroxilo)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

20 Si de acuerdo con el procedimiento arriba indicado se obtiene un ácido de la fórmula general I (aquí significa B el grupo hidroxilo), éste puede ser transformado

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

5 Los ácidos de la fórmula general I, en que B significa el grupo hidroxilo, pueden ser transformados en caso deseado en sales, por ejemplo en las sales con bases orgánicas o inorgánicas. Como 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 grupo amino, se hace reaccionar con amoníaco un éster de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, preferiblemente en un alcohol o en un hidrocarburo aromá  
15 tico, a temperatura elevada y a presión elevada. No obstante, pueden obtenerse también las amidas de ácido de la fórmula general I haciendo reaccionar con amoníaco un compuesto de la fórmula general

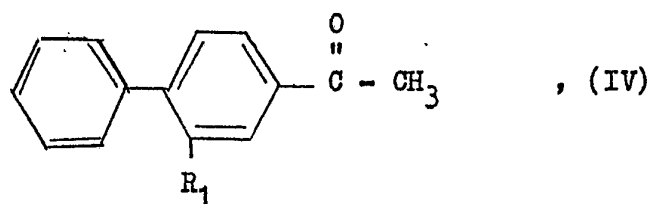


25 en la que B' representa un átomo de halógeno, es decir

un halogenuro de ácido.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse con facilidad por reducción de cetonas de la fórmula general IV

5



10

con hidruros metálicos complejos, especialmente con borchidruro de sodio. Se forman compuestos de la fórmula general II, en la que en lugar de un átomo de halógeno está el grupo hidroxilo. Compuestos de la fórmula general II pueden ser preparados con facilidad a partir de estos compuestos de manera en sí conocida por tratamiento, por ejemplo, con hidroácidos halogenados, con un halogenuro de fósforo o un halogenuro de tionilo.

15

20

Las cetonas de la fórmula general IV son preparados, por ejemplo, a partir de 3'-halógeno-4'-amino-acetofenonas por diazotación y subsiguiente reacción con benceno en presencia de lejía de sosa o acetato de sodio. Así, por ejemplo, se preparó 4-acetil-2-cloro-bifenilo de punto de fusión 42-44°C y p. de eb. 0,1 mm de Hg 134-142°C. No obstante, estos compuestos de par-

25

5 tida pueden ser sintetizados también por reacción de halogenuros de metilmagnesio con 4-ciano-2-halógeno-bifenilos apropiados y subsiguiente hidrólisis de los halogenuros de cetiminmagnesio resultantes. De esta manera se obtuvo, por ejemplo, 4-acetil-2-flúor-bifenilo de punto de fusión 97-98°C.

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

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

Acido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico	= A
15 Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico	= B
y	
3-(2-flúor-4-bifenilil)-butiramida	= C

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

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

La provocación del edema se efectuó de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittelforsch. 4, 607 (1954)) por 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)).

Ratas FW-49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema, por sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los animales tratados con sustancia de ensayo con los valores de los animales testigo tratados de manera figurada. Por extrapolación 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 ( $DE_{35}$ ).

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

Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con 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 so-

lución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema.

5 Para la evaluación del efecto inhibidor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de haber provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los explicados para el edema con caolín.

c) Efecto ulcerógeno.

10 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  
15 tilosa administrada por sonda de garganta. Cuatro 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  
20 menos una úlcera se calculó, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)), la  $DE_{50}$ .

d) Toxicidad aguda.

25 La  $DL_{50}$  fue determinada después de administración por vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (a par

tes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa.

5 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.

10 e) Los índices terapéuticos, como medida de la amplitud terapéutica, fueron calculados por formación del cociente entre la  $DE_{50}$  para la ulcerogénesis o 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 del ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina).

15 Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla:

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

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

25

5  
10  
15  
20  
25

Sustancia	Edema con caoлин 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	11	9,3	10,1	970	740 - 1270	96
B	10,5	9,4	9,95	980	649 - 1480	98,5
C	26,0	26,0	26,0			

5  
10  
15  
20  
25

Sus- tan- cia	Valor me- dio DE <sub>35</sub>	DE <sub>50</sub> (U) mg/kg	Efecto ulcerógeno	Indice terapéutico
			Margen de confianza con 95% de probabi- lidad mg/kg	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto an- tiexsudativo DE <sub>50</sub> (U)/DE <sub>35</sub>
Fenil- buta- zona	63,5	106		1,67
A	10,1	28,0	15,38 - 50,96	2,77
B	9,95	27,0	15,88 - 45,90	2,71
C	26	81,0	64,80 - 101,25	3,12

Los siguientes Ejemplos explican el invento con mayor detalle:

Ejemplos de la preparación de sustancias de partida:

5 Ejemplo A

1-bromo-1-(2-flúor-4-bifenilil)-etano

Manteniendo una temperatura de reacción de 8 a 12°C y con agitación, en una solución de 109 g (0,504 moles) de 1-(2-flúor-4-bifenilil)-1-etanol [punto de fusión 84-85°C (en ciclohexano)] en 500 ml de benceno anhidro a lo largo de dos horas se introduce bromuro de hidrógeno gaseoso, controlándose el progreso de la reacción por cromatografía en capa delgada. De este modo se separa agua, que es eliminada incorporando con agitación 15 142 g (1,0 moles) de sulfato de sodio anhidro. Después de reacción completa del carbinol se filtra, se separa por destilación el disolvente y se obtiene con un rendimiento cuantitativo al 1-bromo-1-(2-flúor-4-bifenilil)-etano de punto de fusión 54-55°C (en éter de petróleo). Si en el 20 carbinol se introduce cloruro de hidrógeno y se trabaja de la misma manera, se obtiene el 1-cloro-1-(2-clúor-4-bifenilil)-etano con rendimiento también cuantitativo. Punto de fusión 46-47°C (en éter de petróleo).

Ejemplo B

25 1-cloro-1-(2-cloro-4-bifenilil)-etano

A una temperatura de reacción de 30 hasta 40°C, en una solución de 121,1 g (0,522 moles) de 1-(2-cloro-4-bifenilil)-1-etanol [punto de fusión: 41-43°C (en éter de petróleo)] en 130 ml de cloruro de etileno anhidro, al que se habían agregado 74,5 g (0,524 moles) de sulfato de sodio anhidro, se introduce durante 2½ horas cloruro de hidrógeno anhidro, siendo controlado el progreso de la reacción por cromatografía en capa delgada. Después de reacción completa del carbinol se filtra, se separa el disolvente por destilación y se obtiene con rendimiento cuantitativo el 1-cloro-1-(2-cloro-4-bifenilil)-etano, que solidifica parcialmente al enfriar. Cuando se utiliza bromuro de hidrógeno en lugar de cloruro de hidrógeno se obtiene, de modo correspondiente e igualmente con rendimiento cuantitativo, 1-bromo-1-(2-cloro-4-bifenilil)-etano.

Ejemplos de la preparación de los productos finales.

Ejemplo 1.

20 Acido 3-(2-clúor-4-bifenilil)-butírico

a) Acido [1-(2-flúor-4-bifenilil)-1-etil]-malónico

25 11,7 g (0,51 moles) de sodio se disuelven con agitación en 500 ml de etanol absoluto. A la solución caliente a 40°C se añaden 88,0 g (0,54 moles) de éster die

tílico de ácido malónico, se agita durante 30 minutos, luego se agregan 142,0 g (0,51 moles) de 1-bromo-1-(2-flúor-4-bifenilil)-etano, disueltos en 500 ml de etanol absoluto, se calienta a reflujo durante dos horas, se en  
5 fría y se filtra con succión el bromuro de sodio resultante. El producto filtrado contiene el éster dietílico de ácido  $\sphericalangle$ 1-(2-flúor-4-bifenilil)-1-etil $\sphericalangle$ -malónico, al que se calienta en baño María hirviendo durante 15 minutos con 400 ml de lejía de sosa al 20%, separándose la  
10 sal disódica del ácido  $\sphericalangle$ 1-(2-flúor-4-bifenilil)-1-etil $\sphericalangle$ -malónico. Por adición de 3 litros de agua se obtiene una solución, que se extrae por agitación con 800 ml de éter. La solución en éter es desechada. La solución acuosa, alcalina, se acidifica por adición de ácido clorhídrico diluido, se recoge el ácido dicarboxílico en acetato de etilo, el disolvente se evapora y el residuo se  
15 extrae por ebullición con benceno

Después de recristalización en ciclohexano/acetato de etilo en la proporción en volumen 1:1 se obtienen  
20 135,0 g (88% de la teoría) de ácido  $\sphericalangle$ 1-(2-flúor-4-bifenilil)-1-etil $\sphericalangle$ -malónico incoloro de punto de fusión 180°C (con descomposición).

El éster dietílico de ácido  $\sphericalangle$ 1-(2-flúor-4-bifenilil)-1-etil $\sphericalangle$ -malónico arriba mencionado puede ser preparado y aislado también de la siguiente manera:  
25

Con agitación y a la temperatura ambiente, a una solución de 36 g (aproximadamente 0,20 moles) de metilato de sodio (al 30% en metanol), en 70 ml de etanol absoluto se agregan 35,2 g (0,22 moles) de éster dietílico de ácido malónico, se prosigue la agitación, después de 15 minutos se añaden 46,8 g (0,20 moles) de 1-cloro-1-(2-flúor-4-bifenilil)-etano y la carga de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. Después del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de sodio separado y el producto filtrado se libera del disolvente. El residuo remanente se mezcla con 500 ml de agua, luego se le recoge con éter y la solución en éter se extrae nuevamente por agitación con agua. El residuo oleoso que queda después de la evaporación del disolvente es destilado en vacío.

Se obtienen 50 g (70% de la teoría) de diéster de p. de eb. 0,1 mm de Hg 166-167°C.

b) Acido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

Se calientan 135,0 g (0,447 moles) de ácido  $\gamma$ -[1-(2-flúor-4-bifenilil)-1-etil]-malónico en un matraz en un baño de aceite de 180-190°C hasta la terminación del desprendimiento de dióxido de carbono (aproximadamente durante 15 minutos). Se obtiene un producto de reacción líquido, que es enfriado a aproximadamente 90°C e incorporado con agitación en ciclohexano, separándose

por cristalización un producto coloreado de rojizo. Este es filtrado con succión y recristalizado en éter de petróleo/ciclohexano en la proporción en volumen de 1:1.

5 Se obtienen 110,0 g (95% de la teoría) de cristales incoloros de punto de fusión 96-97°C, que según los espectros y el análisis es el buscado ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico.

Ejemplo 2.

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

10 a) Acido 7-(2-cloro-4-bifenilil)-1-etil-malónico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1a) a partir de 1-cloro-1-(2-cloro-4-bifenilil)-etano.

15 Rendimiento: 61% de la teoría), punto de fusión : 170-171°C (con descomposición).

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

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1b) a partir de ácido 7-(2-cloro-4-bifenilil)-1-etil-malónico con un rendimiento de 50% de la teoría. Punto de fusión: 20 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 3.

Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25 Se calientan a reflujo 15,0 g (0,0582 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico con 30,0 g de cloruro de tionilo (0,252 moles) durante 60 minutos en

150 ml de benceno absoluto. 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 200 ml de dioxano anhidro y es saturado con amoníaco gaseoso, con agitación y enfriamiento. Después de terminada la introducción de amoníaco se prosigue la agitación durante 30 minutos más, luego la carga de reacción se incorpora en 1.500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

10 Se obtienen 13,0 g (87% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-122°C (en etanol).

#### Ejemplo 4.

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

15 Una solución de 10,35 g (0,0375 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, obtenido como en el Ejemplo 3, en 40 ml de acetona, es añadida gota a gota a una temperatura de + 10°C con agitación, a 75 ml de solución acuosa al 30% de amoníaco. Una vez terminada la adición, se continúa agitando durante 20 15 minutos, a continuación se incorpora la mezcla de reacción en 300 ml de agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava ulteriormente bien con agua. Luego se disuelve el producto bruto en acetato de etilo/dietiléter (1:1), se seca y se separa el disol-

vente por destilación. El residuo remanente es recristalizado en etanol. Se obtienen 7,5 g (78% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

5 Ejemplo 5.

Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

En una masa fundida de 4,4 g (0,017 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico se introduce una corriente de amoníaco. Se calienta durante 3 horas a 120-130°C, luego durante 4 horas a 180-190°C, y se deja enfriar.

Rendimiento: 3,4 g (78% de la teoría). Punto de fusión 120-121°C (en etanol).

Ejemplo 6.

15 Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

12,9 g (0,05 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico son disueltos en 75 ml de tetrahidrofurano absoluto y son mezclados gota a gota con agitación con 5,05 g (0,05 moles) de trietilamina absoluta. En la solución enfriada a -20 hasta -30°C se incorporan gota a gota 5,4 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Se continúa agitando durante 15 minutos a esta temperatura, se introduce amoníaco gaseoso seco hasta una reacción claramente amoniacal, se continúa agitando durante 4 horas a la temperatura ambiente y se deja reposar

5 durante 12 horas. El residuo que queda después de haber  
separado por destilación el disolvente se recoge en éter  
se extrae por agitación sucesivamente con ácido clorhí-  
drico diluído, con agua, con amoníaco siluído y nueva-  
mente con agua. A partir de la solución en éter se se-  
para el disolvente por destilación y el residuo sólido  
remanente se recristaliza en etanol. Se obtiene la de-  
seada amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico  
de punto de fusión 120-121°C con un rendimiento de 6,8  
10 g (53% de la teoría).

Ejemplo 7.

Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

15 Se calienta a 100°C durante 2 horas en un  
autoclave una mezcla de 6,5 g (0,023 moles) de éster  
etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, 100  
ml de etanol y 100 ml de amoníaco acuoso al 30%, luego  
se concentra por evaporación hasta sequedad, se añaden  
50 ml de agua y se extrae por agitación con acetato de  
etilo. La solución en acetato de etilo es concentrada  
20 por evaporación y el residuo remanente es recristaliza-  
do en etanol. De este modo se obtienen 4,72 g (80% de  
la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-  
butírico de punto de fusión 120-121°C.

Ejemplo 8.

25 Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y 100 ml de etanol anhidro son mezclados con 1,96 g (0,02 moles) de ácido sulfúrico concentrado, y son puestos en ebullición a reflujo y con exclusión de la humedad. Después de ello se separa por destilación bajo presión reducida la cantidad principal del alcohol en exceso y se añade el residuo de destilación a una cantidad cinco veces mayor de hielo/agua. Se separa la capa orgánica y se extrae con éter todavía tres veces más. Las capas orgánicas reunidas son desacidificadas con solución acuosa concentrada de carbonato de sodio, son lavadas con agua a neutralidad, secadas sobre sulfato de sodio y destiladas. P. de eb. 0,1 mm de Hg 154-170°C. Punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 22,7 g (79% de la teoría).

Ejemplo 9.

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y 8,06 g (0,175 moles) de etanol, 0,5 g de ácido para-toluensulfónico y 100 ml de cloroformo son calentados a reflujo en el aparato separador de agua, hasta que ya no se separa nada de agua más.

Una vez terminada la reacción se deja enfriar, el ácido catalizador se lava con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua,

se separa por destilación el agente de arrastre, pasando al mismo tiempo los restos del agua de lavado, y se destila el residuo en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm de Hg 149-168°C. Punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo).  
Rendimiento: 21,5 g (75% de la teoría).

5

Ejemplo 10.

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y 13,82 g (0,2 moles) de etanol, 100 ml de cloruro de etileno y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado son calentados a reflujo durante 10 horas y con exclusión de la humedad. Después del enfriamiento se separa la capa orgánica inferior, se la lava con agua, con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se separa por destilación el agente de extracción y se destila el residuo en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm de Hg 150-170°C, punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 23,0 g (80 % de la teoría).

10

15

20

Ejemplo 11.

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

0,5 g (0,011 moles) de etanol en 3 ml de piridina son mezclados cuidadosamente, enfriando con hielo, con 2,00 g (0,0072 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico (preparado como en el Ejemplo 8).

25

A continuación se calienta durante 10 minutos sobre  
baño María. Se vierte en hielo/agua y se acidifica  
cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. El  
éster separado en forma oleosa es recogido en éter,  
5 es lavado con agua, con solución saturada de bicarbo-  
nato de sodio y nuevamente con agua, es secado sobre  
sulfato de sodio y concentrado por evaporación. El  
residuo se destila en alto vacío, p. de eb. 0,1 mm de  
Hg 145-170°C y se recristaliza finalmente en éter de  
10 petróleo. Se obtienen 1,45 g (71% de la teoría) de  
cristales incoloros de punto de fusión: 44-45°C.

Los nuevos compuestos de la fórmula general  
I pueden ser incorporados, para la administración far-  
macéutica, eventualmente en combinación con otras sus-  
15 tancias activas de la fórmula general I, en las formas  
de preparados farmacéuticos usuales. La dosis indivi-  
dual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300  
mg y la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferible-  
mente de 150 a 600 mg.

20

25

REIVINDICACIONES

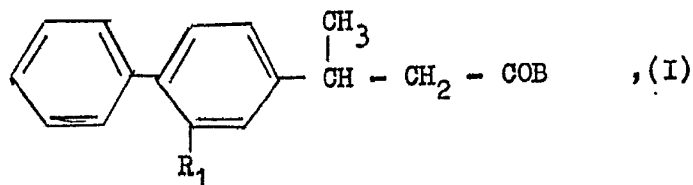
5

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:

10

1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y amidas de la fórmula general I,

15

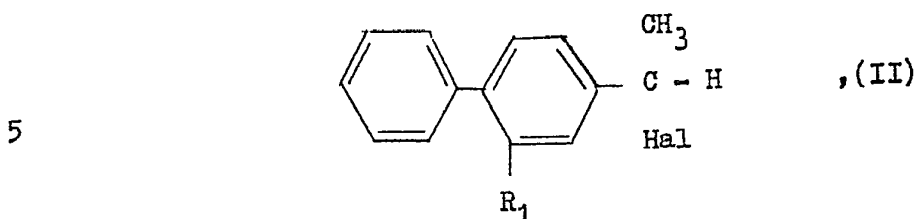


20

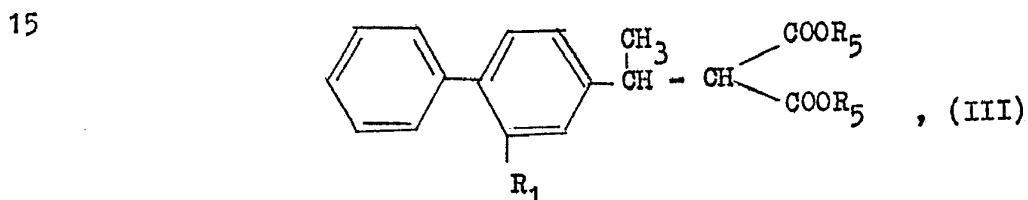
en la que el radical  $\text{R}_1$  representa un átomo de cloro o de flúor y B representa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o el grupo amino y, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, de sus sales con bases orgánicas e

25

compuesto de la fórmula general,



10 en la que  $R_1$  tiene los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de halógeno, con una sal de metal alcalino o una sal de alcoximagnesio de un éster de ácido malónico, y el éster de ácido malónico obtenido de la fórmula general



20

25 en la que  $R_1$  tiene los significados inicialmente mencionados y los radicales  $R_5$  significan radicales alcoholo inferior, se saponifica para formar el ácido libre, y a continuación se descarboxila con separación de un mol de dióxido de carbono para formar un ácido de la fórmula

general I o se descarboxila un compuesto de la fórmula general III, en la que  $R_1$  es como arriba se ha definido y  $R_5$  representa un radical alcohilo, en disolventes apróticos dipolares en presencia de sales directamente a temperaturas entre  $130^\circ$  y  $190^\circ\text{C}$ , para formar compuestos de la fórmula general I, en la que B significa un grupo alcoxi, y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes ópticamente activos individuales y, en caso deseado, compuestos de la fórmula general I obtenidos, en la que B significa el grupo alcoxi, se saponifican para formar compuestos de la fórmula general I, en la que B representa el grupo hidroxilo y, en caso deseado, compuestos de la fórmula general I obtenidos en la que B es el grupo hidroxilo, se transforman, de acuerdo con métodos en sí usuales, en sus ésteres o en sus sales mediante 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 amino, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, con amoníaco a temperaturas elevadas.

24.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción de un halogenuro de la

fórmula general II con una sal de éster de ácido malónico se efectúa en un disolvente, y en calidad de disolvente se utilizan alcoholes inferiores o ésteres de ácido carbónico.

5                   3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la saponificación del éster de ácido malónico se efectúa en medio alcalino y el ácido malónico puesto en libertad por acidificación es descarboxilado por calentamiento a una temperatura de aproximadamente 10 hasta 20°C por encima de su punto de fusión o por calentamiento a 130-140°C en un disolvente de punto de ebullición más elevado.

15                   4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que el radical B significa un grupo alcoxi, se descarbalcoxila un compuesto de la fórmula general III, en la que el radical R<sub>5</sub> representa un radical alcoholo, en dimetilsulfóxido que contiene agua, dimetilformamida, dimetilacetamida en presencia de cloruro de sodio o fluoruro de potasio o bromuro de sodio o cianuro de sodio o fosfato de sodio por calentamiento a 130 hasta 190°C.

25                   5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y amidas.

Tal y como se describe en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

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

5

Madrid,

- 3 ABR. 1976

P.A.

Alberto de Euzkadi  
Por Poder.

10

15

20

25