



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	446691	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

P.- 60.921

PATENTE DE INVENCION

Case 5/601 IV

Div. IV

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	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-BIFE-NILIL)-BUTIRICOS, SUS ESTERES Y AMIDAS"

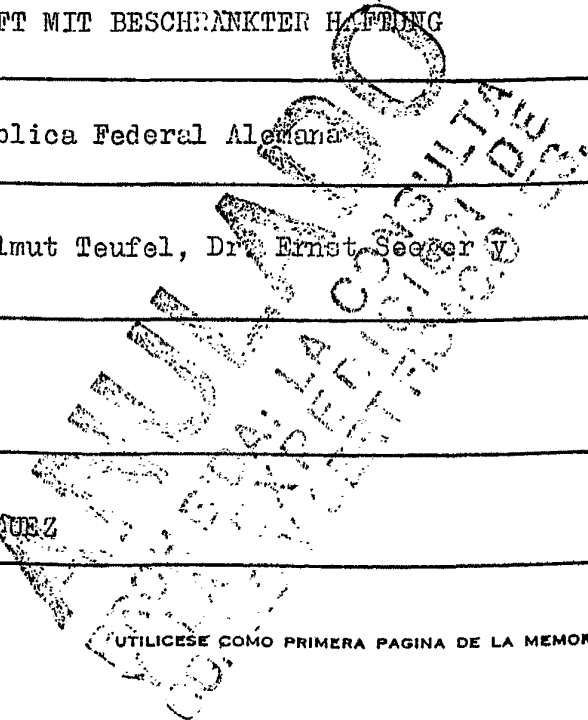
71	SOLICITANTE (S)
	DR. KARI THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

	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)

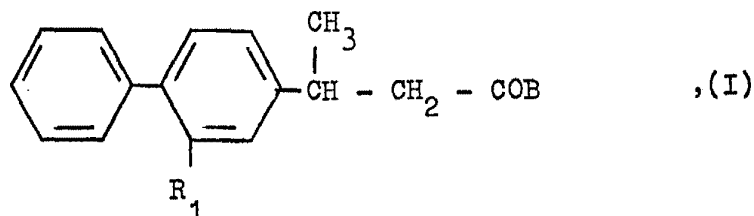
74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU FARGUEZ



P.- 60.921

Case 5/601 - IV
Div. IV

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 así como de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo hidroxil.

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

20 En la fórmula general I anterior:

R₁ significa un átomo de cloro o flúor; y

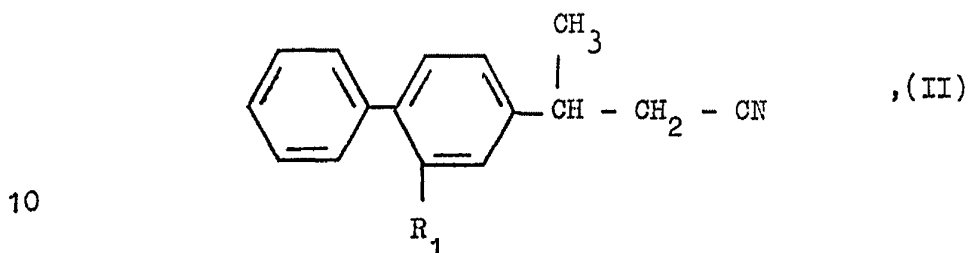
B significa el grupo hidroxil, un grupo alcoxi o aralcoxi o el grupo amino.

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

24.2.76

Compuestos de la fórmula general I, en la que el radical B representa el grupo hidroxilo, pueden ser preparados por saponificación de 3-(4-bifenilil)-buti-ro nitrilos de la fórmula general,

5



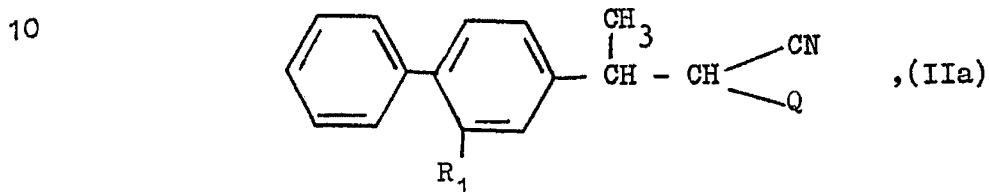
en la que el radical R_1 posee los significados arriba indicados.

La saponificación se efectúa en presencia de una base o de un ácido, ventajosamente en presencia de un disolvente, a temperaturas entre 100 y 200°C. Como disolventes sirven, por ejemplo, etilén-glicol, etanol, butanol, pentanol, propilén-glicol, como bases sirven hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalino-
-térreos acuosos o alcohólicos concentrados, tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, y como ácidos sirven ácidos minerales acuosos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, especialmente en un disolvente polar tal como ácido acético glacial. Las sales que resultan en el caso de utilizarse bases son trans-

24.2.76

formadas en sus ácidos libres mediante acidificación,
por ejemplo con ácido clorhídrico.

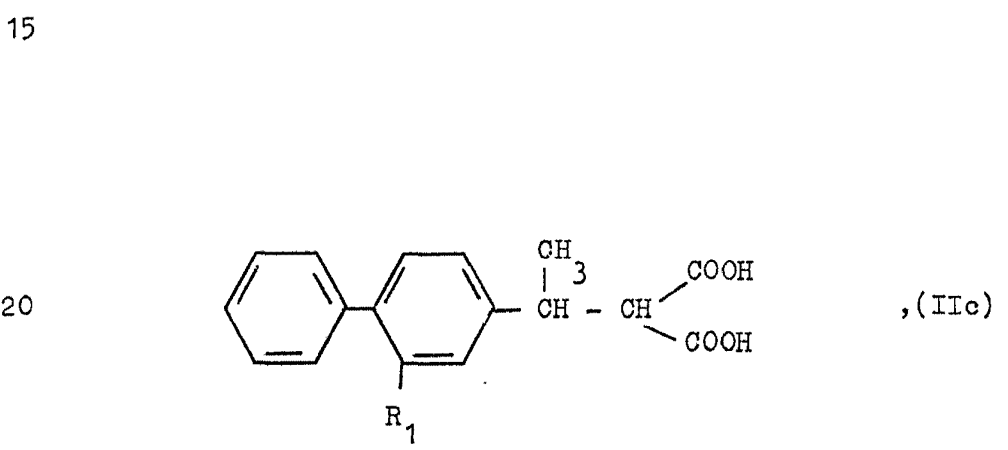
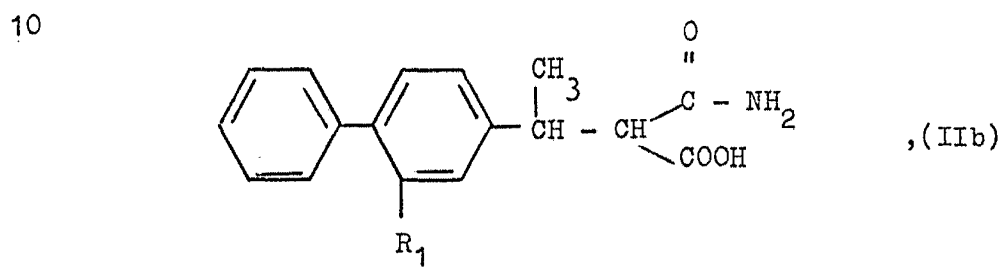
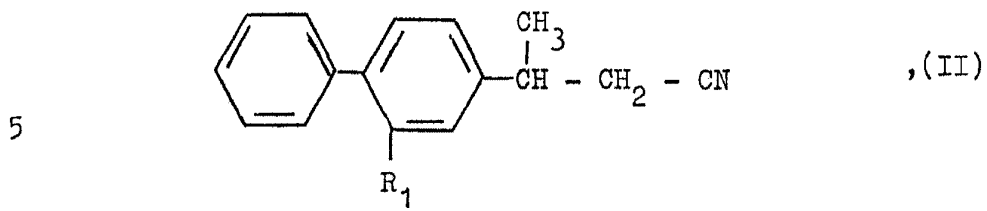
Se ha encontrado además que compuestos de la
fórmula general I, en la que el radical B significa el
grupo hidroxilo, pueden ser preparados de modo ventajoso
y con buenos rendimientos también saponificando y des-
carboxilando un butironitrilo de la fórmula general



15 en la que R_1 posee los significados arriba mencionados
y Q significa el grupo ciano o carboxamido o un grupo
carboxi, que eventualmente puede estar esterificado con
un alcohol alifático o aralifático o con un fenol.

20 La saponificación y la descarboxilación se
pueden llevar a cabo también en una sola etapa de tra-
bajo. En este caso debe quedar libertad de que en pri-
mer lugar sea saponificado el grupo ciano, eventualmen-
te incluso de modo parcial, o en primer lugar sea se-
parado dióxido de carbono y resulten los productos in-
25 termedios de las fórmulas generales

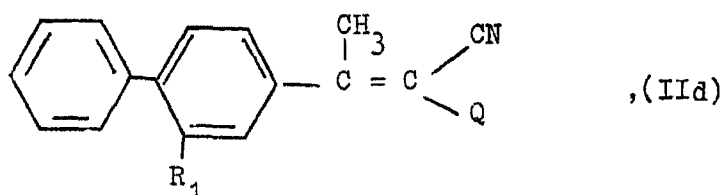
24.2.76



En este caso, se han acreditado para la saponificación hidróxidos de metales alcalinos y de metales

alcalino-térreos acuosos o alcohólicos concentrados, así como ácidos minerales acuosos; así, por ejemplo, al calentar nitrilos de la fórmula general IIa con hidróxidos de metales alcalinos en etanol, alcoholes superiores o etilénglicol o con hidrácidos halogenados concentrados en un disolvente polar tal como ácido acético glacial se obtienen directamente los compuestos de la fórmula I, en que B significa el grupo hidroxí, o las sales de metal alcalino de éstos.

Los compuestos de la fórmula general I se obtienen también por reducción, y simultáneas saponificación y descarboxilación de nitrilos de la fórmula general



en la que el radical R_1 posee los significados arriba mencionados y Q significa el grupo ciano o carboxamido o un grupo carboxi eventualmente esterificado con un alcohol alifático o aralifático o con un fenol. También en este caso resultan compuestos de la fórmula general I,

en que B representa el grupo hidroxilo.

5 La reducción se efectúa con ácido yodhídrico en caliente, eventualmente en un disolvente polar apropiado, tal como, por ejemplo, en ácido acético glacial, a temperaturas hasta la de reflujo del disolvente utilizado. En este caso - sin que se deba establecer nada acerca del orden de sucesión de las etapas individuales - el enlace insaturado de la cadena lateral es transformado en un enlace saturado, el grupo Q, si éste no es ya un grupo carboxi, y el grupo ciano son saponificados, así como se separa dióxido de carbono, con lo cual se obtiene de modo directo y sin aislamiento de productos intermedios un compuesto de la fórmula general I.

10

15 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.

20

25 Un ácido de la fórmula general I (aquí significa B el grupo hidroxilo) puede ser transformado en caso deseado a continuación de manera en sí conocida, en sus ésteres.

ésteres.

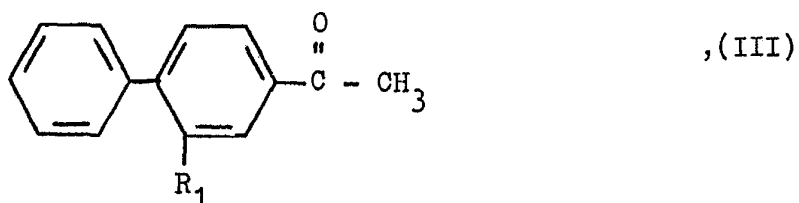
Los ácidos de la fórmula general I, en que B significa el grupo hidroxilo, pueden ser transformados en caso deseado en sales, por ejemplo en las sales con bases orgánicas o inorgánicas. Como bases orgánicas se han acreditado especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexilamina y piperazina.

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 aromático, 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 I, en la que B representa un átomo de halógeno, es decir un halogenuro de ácido.

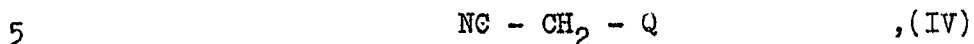
Compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo NH_2 pueden obtenerse también por saponificación ácida o alcalina parcial de los nitrilos de la fórmula general II. Se ha acreditado especialmente, por ejemplo, el calentamiento con ácido polifosfórico.

Los nuevos compuestos de partida de la fórmula general IIa se obtienen, por ejemplo, por reducción de nitrilos de la fórmula general IIId. Esta reducción se efectúa por acción de zinc amalgamado sobre un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ventajosamente en presencia de un disolvente, por ejemplo de un hidrocarburo alifático o aromático tal como benceno o tolueno. No obstante, la reducción puede efectuarse también catalíticamente con hidrógeno. Como catalizadores son apropiados especialmente catalizadores de metales nobles, tales como, por ejemplo, óxido de platino o paladio sobre carbón. Como disolventes se utilizan preferiblemente carbinoles, tales como metanol, etanol, o hidrocarburos tales como benceno, o éteres tales como dioxano o mezclas de estos disolventes. Se trabaja a la temperatura ambiente o a temperaturas hasta de 100°C y a una presión entre 1 y 50 atmósferas, preferiblemente de 1 - 5 atmósferas.

Los nuevos compuestos de partida de la fórmula general IIId se obtienen haciendo reaccionar una cetona de la fórmula general



en la que R₁ es como arriba se ha definido, con ácido cianoacético o con uno de sus derivados de la fórmula general,



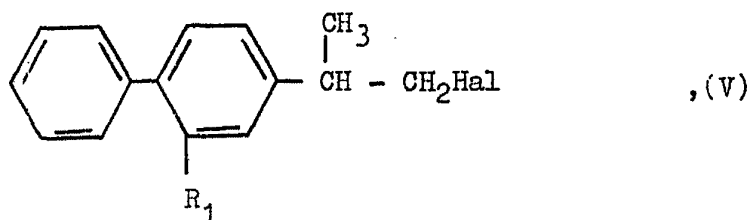
en la que Q significa el grupo ciano, el grupo carboxamido, o un grupo carboxi que eventualmente está esterificado con un alcohol alifático o aralifático o con un fenol, en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo en un carbinol tal como etanol, isopropanol, butanol, pero preferiblemente en un disolvente no miscible con agua, por ejemplo en un hidrocarburo aromático tal como benceno, y en presencia de amoníaco o de sales amónicas o de aminas, preferiblemente de aminas terciarias tales como trietilamina, piperidina o sus sales, convenientemente en presencia de ácido acético, preferiblemente intercalando un aparato separador de agua, a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente.

20 Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen, por ejemplo, por descarboxilación de compuestos de la fórmula general IIa, en la que Q significa un grupo carboxilo. La descarboxilación se inicia al calentar a estos compuestos por encima de su punto de fusión. El calentamiento es proseguido hasta

que ya no se desprende nada de dióxido de carbono.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados directamente también a partir de los compuestos de la fórmula general IIa, en la que el radical Q significa un grupo carboxilo esterificado. La descarboxilación se efectúa, por ejemplo, en presencia de dimetilsulfóxido que contiene agua en presencia de cloruro de sodio a temperaturas de 130 a 190°C. Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden ser preparados también a partir de los halogenuros de la fórmula general

15



20

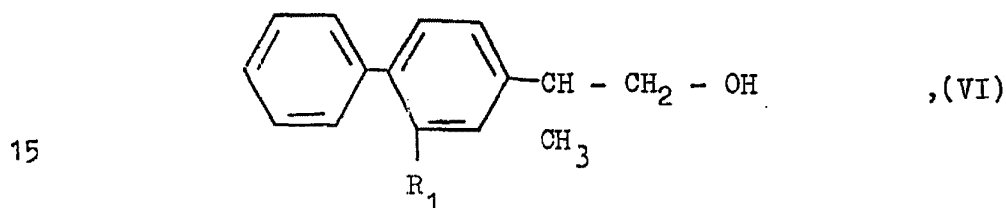
por reacción con un cianuro de metal alcalino en un disolvente tal como dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etanol y similares.

25

Los compuestos de la fórmula V pueden ser preparados, por ejemplo, del siguiente modo: por reacción de un bifenilo adecuadamente sustituido con cloruro de éster monoetílico de ácido oxálico y con cloruro de alu-

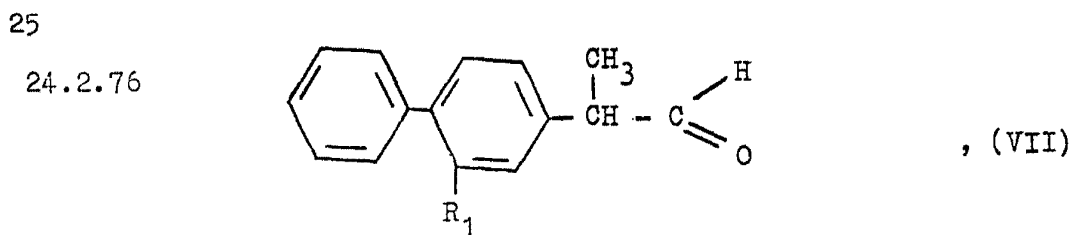
24.2.76

minio anhidro se obtiene el correspondiente éster de
 ácido 2-(4-bifenilil)-glioílico, que con un mol de
 bromuro de metilmagnesio proporciona un ácido 2-(4-bi-
 5 fenilil)-2-hidroxi-propiónico. De acuerdo con métodos
 de reducción en sí conocidos, por ejemplo mediante áci-
 do yodhídrico en ácido acético, puede obtenerse a par-
 tir de esto el correspondiente ácido 2-(4-bifenilil)-
 -propiónico; la reducción de este ácido con hidruro
 de litio y aluminio en éter conduce luego a un 2-(4-
 10 -bifenilil)-propanol de la fórmula general,

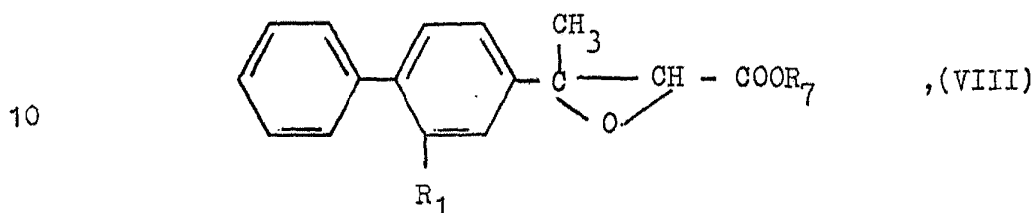


que por calentamiento con un trihalogenuro de fósforo,
 por ejemplo con tribromuro de fósforo, puede ser trans-
 20 formado en el correspondiente compuesto de la fórmula
 general V.

Los compuestos de la fórmula general VI pueden
 ser preparados también a partir de hidrotropaaldehidos
 sustituidos de la fórmula general,



5 por reducción con borohidruro de sodio en un disolvente, por ejemplo en un alcohol tal como metanol o etanol. Los hidrotropaaldehydos sustituidos de la fórmula general VII se obtienen a su vez, por ejemplo, a partir de ésteres de ácido 4-bifenil- α, β -epoxi- β -metil-hidrocinámico de la fórmula general



15 por calentamiento en solución alcohólica a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente en presencia de una lejía alcalina. Los compuestos de la fórmula general VIII pueden obtenerse a su vez a partir de 4'-fenil-acetofenonas conocidas en la bibliografía por acción de un éster de ácido cloroacético en presencia de amida de sodio en solución bencénica a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a 10 hasta 20°C.

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

25 Tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su compatibilidad se investigaron,

24.2.76

por ejemplo, las siguientes sustancias:

Acido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico = A

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

5 y

3-(2-flúor-4-bifenilil)-butiramida = C

Las sustancias fueron investigadas comparati-
vamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsu-
dativo frente al edema con caolín y al edema con carrage-
nina de la pata posterior de la rata, así como en cuanto
10 a su ulcerogénesis y su toxicidad aguda después de admi-
nistración por vía oral a la rata.

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

15 La provocación del edema se efectuó de modo co-
rrespondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-
-Forsch. 4, 607 (1954)) por la inyección por vía subplan-
tar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en
solución al 0,85 % de NaCl. La medición del espesor de
20 la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indi-
cada 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
25 de la provocación del edema, por sonda de garganta. 5

24.2.76

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}).

5

10

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

15

Para la evaluación del efecto inhibitor 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 caclín.

20

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

25

24.2.76

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. 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 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 entre la DL_{50} oral en la rata y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsu

dativo (valor medio entre el del ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina).

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

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

10 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
15 para la fenilbutazona.

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ per-oral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ per-oral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ per-oral mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de posibilidad	
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			

Sustancia	Valor medio DE ₃₅	Efecto ulcerógeno		Indice terapéutico
		DE ₅₀ (U) mg/kg	Margen de confianza con 95% de probabilidad mg/kg	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ (U)/DE ₃₅
Fenilbutazona	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:

Ejemplo 1

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

5 Se calienta a reflujo con agitación e intercalando un aparato separador de agua, una mezcla de 107 g (0,50 moles) de 4-acetil-2-flúor-bifenilo, 42,5 g (0,50 moles) de ácido cianoacético, 7,5 g de acetato de amonio y 12,5 ml de ácido acético glacial
10 en 100 ml de benceno durante 40 horas, luego se enfría, se filtra con succión el precipitado sólido separado y se le lava bien con agua. El ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenico bruto obtenido es calentado a reflujo con agitación en baño de aceite
15 durante 3 horas en 560 ml de ácido acético glacial con 1.100 ml de ácido yodhídrico (densidad 2,0). Luego se incorpora la carga de reacción en agua y el aceite separado se recoge en éter. La solución en éter es decolorada con solución de hidrógenosulfito de sodio, es
20 lavada varias veces con agua, secada y liberada del disolvente. Después de que se ha disuelto en acetato de etilo el residuo remanente, que solidifica en forma cristalina, se añade ciclohexilamina, precipitando la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico. El punto de fusión del ácido libre se
25

encuentra, después de la recristalización en ciclohexano/éter de petróleo (proporción en volumen 1:1), en 96-97°C. El rendimiento es de 41,4 g (32% de la teoría).

5

Ejemplo 2

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

Se calienta a reflujo con agitación e intercalando un aparato separador de agua, una mezcla de 107 g (0,50 moles) de 4-acetil-2-flúor-bifenilo, 56,5 g (0,50 moles) de éster de ácido cianoacético, 200 ml de benceno 7,7 g (0,10 moles) de acetato de amonio y 24 g (0,4 moles) de ácido acético glacial durante 9 horas. Después de este tiempo se enfría la carga de reacción, la solución en benceno se extrae dos veces por agitación con agua, se seca y se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente es puesto en ebullición a reflujo durante 3 horas en una mezcla de 560 ml de ácido acético glacial y 1.100 ml de ácido yodhídrico (d 2,0) y es tratado ulteriormente de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1. Se obtiene el ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico buscado de punto de fusión 96-97°C (en ciclohexano/éter de petróleo) con un rendimiento de 41% de la teoría.

25

Ejemplo 3.

24.2.76

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

5 Una mezcla de 23,01 g (0,10 moles) de 4-acetil-2-cloro-bifenilo, 8,5 g (0,10 moles) de ácido cianoacético, 1,5 g de acetato de amonio y 2,5 ml de ácido acético glacial en 50 ml de benceno es calentada a reflujo durante 12 horas con agitación e intercalando un aparato separador de agua. El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 1. El ácido 2-ciano-3-(2-cloro-4-bifenilil)-2-butenoi-
10 co bruto obtenido es tratado ulteriormente tal como se describe en el Ejemplo 1. Se obtiene el ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico buscado con un rendimiento de 10,4 g (38% de la teoría).

15 Punto de fusión después de la recristalización en ciclohexano : 117-118°C.

Ejemplo 4.

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

20 Una mezcla de 57,7 g (0,25 moles) de 4-acetil-2-cloro-bifenilo, 28,25 g (0,25 moles) de éster de ácido cianoacético, 3,85 g de acetato de amonio y 12 ml de ácido acético glacial en 100 ml de benceno se calienta a reflujo con agitación e intercalando un aparato separador de agua, durante 9 horas. Se somete a tratamiento como en el Ejemplo 2 y el éster etílico
25 co de ácido 2-ciano-3-(2-cloro-4-bifenilil)-2-butenoi-

bruto obtenido se hace reaccionar de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1 con ácido acético glacial y ácido yodhídrico. Después de tratamiento se obtiene la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2-
5 -cloro-4-bifenilil)-butírico con un rendimiento de 58% de la teoría.

El ácido libre funde a 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 5.

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

A 20 g de polvo de zinc amalgamado (Org. Synth. Coll. Vol. II, página 499) se añaden de modo sucesivo 70 ml de tolueno, 15 ml de agua, 35 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 g (0,0356 moles)
15 de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenico bruto, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1, y se calienta a reflujo esta mezcla durante 3 ½ horas en total con agitación, añadiéndose, después de aproximadamente 1½ horas, de nuevo 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Luego se enfría, se separa por decantación del zinc y se extrae con éter. A partir de
20 la solución en éter, que es lavada con agua, se evapora el disolvente. El ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico que queda como residuo es calentado a reflujo durante 8 horas sin purificación adi-
25

5 cional con 50 ml de ácido acético glacial y 50 ml de
ácido clorhídrico concentrado, agregándose después
de 2 y 4 horas respectivamente, cada vez 20 ml de
ácido clorhídrico concentrado. Después del enfria-
miento se extrae por agitación con éter, la solución
en éter se lava con agua, se la seca y se separa
el disolvente por destilación, quedando como resi-
duo el ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, que
para la purificación se transforma en la sal de ciclo
10 hexilamina, que es recristalizada en acetona. El áci-
do puesto en libertad a partir de la sal funde, des-
pués de la recristalización en ciclohexano/éter de
petróleo (proporción en volumen 1:1), a 96-97°C. El
rendimiento es de 4,15 g (45% de la teoría).

15

Ejemplo 6.

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

2,50 g (0,0088 moles) de ácido 2-ciano-3-
-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico obtenido de acuerdo
con el Ejemplo 5 son calentados a reflujo con agita-
ción durante 8 horas con 7 ml de ácido yodhídrico
20 (d 2,00) en 10 ml de ácido acético glacial. Después
del enfriamiento se extrae por agitación con éter.
La solución en éter es lavada con solución de hidró-
geno sulfito de sodio, luego con agua y es secada.
25 El ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico bruto, que

24.2.76

queda después de haber separado por destilación el disolvente, es transformado en la sal de ciclohexilamina. El ácido puesto en libertad a partir de ello funde a 97-98°C (en éter de petróleo/ciclohexano).
5 El rendimiento es de 1,48 g (65% de la teoría).

Ejemplo 7.

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

A 20 g de polvo de zinc amalgamado se añaden sucesivamente 70 ml de tolueno, 15 ml de agua,
10 35 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 g (0,0324 moles) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butenoico bruto, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 2, y esta mezcla se calienta con agitación a reflujo en total durante 5 horas. Se deja enfriar,
15 se separa por decantación del zinc y se extrae con éter. La solución en éter es lavada con agua y concentrada por evaporación. El éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-bifenilil)-butírico que queda como residuo, de p. de eb. $0,15$ 171-174°C es calentado durante 8 horas a una temperatura externa de 160°C
20 con 3,4 g (0,0612 moles) de hidróxido de potasio en 50 ml de etilénglicol. Después del enfriamiento se añade abundante cantidad de agua y se extrae por agitación con éter. La solución alcalina acuosa es
25 acidificada luego con ácido clorhídrico diluido, y

el producto precipitado es recogido en éter. A partir de la solución en éter, lavada con agua, secada y filtrada sobre carbón activo, se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente es disuelto en acetato de etilo. Por adición de ciclohexilamina se obtiene la sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico.

El ácido puesto en libertad a partir de ello funde a 96-97°C (en ciclohexano/éter de petróleo en la proporción en volumen 1:1). El rendimiento es de 1,72 g (20% de la teoría).

Ejemplo 8

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

Se calientan a reflujo durante 5 horas, con agitación e intercalando un aparato separador de agua, 21,42 g (0,10 moles) de 4-acetil-2-flúor-bifenilo, 6,60 g (0,10 moles) de dinitrilo de ácido malónico y 1,5 g de acetato de amonio en 70 ml de benceno con adición de 2,5 ml de ácido acético glacial. La solución caliente es filtrada sobre carbón activo y luego es mezclada con éter de petróleo (150 ml), separándose un precipitado, que es filtrado con succión. El nitrilo de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenoico obtenido es calentado a reflujo durante 5 horas sin purificación adicional con 240 ml

de ácido yodhídrico (d 2,00) y 120 ml de ácido acético glacial. El tratamiento se efectúa del mismo modo que se describe en el Ejemplo 1. Se obtienen 3,73 g (10% de la teoría) de sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 173-174°C (en acetona). El ácido puesto en libertad a partir de ello funde a 96-97°C después de la recristalización en ciclohexano/éter de petróleo (proporción en volumen 1:1).

5

Ejemplo 9.

10

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

Se calientan a reflujo durante 8 horas con agitación e intercalando un aparato separador de agua, 21,42 g (0,10 moles) de 4-acetil-2-flúor-bifenilo, 8,40 g (0,10 moles) de cianacetamida, 1,5 g de acetato de amonio y 2,5 ml de ácido acético glacial en 50 ml de benceno. Después del enfriamiento se filtra con succión el precipitado separado y se lava primero con benceno y luego posteriormente con agua. Sin purificación adicional se calienta a reflujo durante 3 horas la muestra de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenoico obtenida con 900 ml de ácido yodhídrico (d 2,00) y 450 ml de ácido acético glacial. El tratamiento se efectúa tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de la purificación pasando por la sal de ciclohexilamina

15

20

25

24.2.76

se obtienen 4,03 g (16 % de la teoría) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 96-97°C (después de recristalización en éter de petróleo/ciclohexano).

5

Ejemplo 10

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

10

15

20

A 4 g de zinc amalgamado se añaden de modo sucesivo 25 ml de tolueno, 6,5 ml de agua, 12 ml de ácido clorhídrico concentrado y 2,00 g (0,00707 moles) de amida de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenoico y se calienta a reflujo esta mezcla durante 3 horas en total con agitación. Se enfría luego, se separa por decantación del zinc y la mezcla se extrae con éter. A partir de la fase en éter, que es lavada con agua, se evapora el disolvente. La amida de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico bruta que queda como residuo es agitada durante 3 horas a una temperatura externa de 160°C sin purificación adicional con 0,5 g (0,01 moles) de hidróxido de potasio en 10 ml de etilenglicol. El tratamiento se efectúa de la misma manera que se describe en el Ejemplo 7.

25

Se obtienen 0,68 g (27% de la teoría) de sal de ciclohexilamina del ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 173-174°C (en ace

24.2.76

tona). El ácido puesto en libertad funde a 96-97°C (después de la recristalización en éter de petróleo/ciclohexano).

Ejemplo 11.

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

6,18 g (0,02 moles) de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenico son hidrogenados a 2 atmósferas de presión y a la temperatura ambiente en 50 ml de benceno/metanol (1:1) con
10 adición de 0,5 g de óxido de platino tetravalente. Después de haberse absorbido la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador es separado por filtración y el disolvente es separado por destilación en vacío. El residuo oleoso remanente es destilado en
15 vacío. El éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico que resulta en forma de líquido incoloro de p. de eb. 0,3 mm de Hg 177-181°C es calentado durante corto tiempo a 40°C en 25 ml de etanol con 38 ml de lejía de sosa 2 N., luego es dejado
20 reposar durante 4 horas a la temperatura ambiente, es mezclado con agua y acidificado con ácido clorhídrico diluído. Se filtra con succión el precipitado, se le disuelve en éter y se separa por destilación el disolvente después del secado. El ácido 2-ciano-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico bruto obtenido es calentado por
25

encima del punto de fusión, hasta tanto que ya no se desprende nada más de dióxido de carbono. El residuo remanente, que cristaliza parcialmente y consiste en 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butironitrilo bruto, es calentado con agitación a 160°C durante 3 horas en 30 ml de etilenglicol con adición de 2,24 g (0,040 moles) de hidróxido de potasio. A continuación se diluye con agua la carga de reacción, se extrae con éter y se desecha la solución en éter. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico diluido y el precipitado separado es recogido en éter. Después de la filtración sobre carbón, el disolvente es separado por destilación.

Se obtienen 1,45 g (28% de la teoría) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico el cual, recristalizado en ciclohexano/éter de petróleo, funde a 96-97°C.

Ejemplo 12.

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

Preparado de modo análogo al Ejemplo 5 a partir de ácido 2-ciano-3-(2-cloro-4-bifenilil)-2-butenico bruto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 3.

Rendimiento: 37% de la teoría. Punto de fusión: 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 13.

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

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 7 a partir de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2-cloro-4-bifenilil)-2-butenico bruto, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 4.

Rendimiento: 51% de la teoría. Punto de fusión: 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 14.

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

Preparado de modo análogo al Ejemplo 8 a partir de 4-acetil-2-cloro-bifenilo y dinitrilo de ácido malónico.

15 Rendimiento: 14% de la teoría. Punto de fusión: 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 15

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

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 9 a partir de 4-acetil-2-cloro-bifenilo y cianacetamida.

Rendimiento: 12% de la teoría. Punto de fusión: 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 16.

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

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 10 a partir de amida de ácido 2-ciano-3-(2-cloro-4-bife

nilil)-2-butenico, que en el Ejemplo precedente aparece como producto intermedio, zinc, y ácido clorhídrico.

Rendimiento: 22% de la teoría. Punto de fusión: 117-118°C (en ciclohexano).

5

Ejemplo 17.

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

Preparado de modo análogo al Ejemplo 11 a partir de éster etílico de ácido 2-ciano-3-(2-cloro-4-bifenilil)-2-butenico.

10

Rendimiento: 31% de la teoría. Punto de fusión 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 18

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

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

15

20

25

24.2.76

incorpora en 1.500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

5 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 19.

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

10 Una solución de 10,35 g (0,0375 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, obtenido como en el Ejemplo 1, 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 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 15 posteriormente bien con agua. Luego se disuelve el producto bruto en acetato de etilo/dietiléter (1:1), se seca y se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente es recristalizado en etanol. Se obtienen 20 7,5 g (78% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

Ejemplo 20

25 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 21.

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 durante 12 horas. El residuo que queda después de haber separado por destilación el disolvente se recoge en éter, y la solución en éter se extrae por agitación sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, con agua, con amoníaco diluido y nuevamente con agua. A partir de la

solución en éter se separa el disolvente por destilación y el residuo sólido remanente se recrystaliza en etanol. Se obtiene la deseada amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C con un rendimiento de 6,8 g (53% de la teoría).

5

Ejemplo 22.

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

En ácido polifosfórico calentado a 100°C (preparado a partir de 25 g de ácido fosfórico al 85% y 32 g de pentóxido de fósforo), se incorporan con agitación 5,97 g (0,025 moles) de 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butironitrilo (p. de eb. 0,5 mm de Hg 159-165°C), se mantiene la temperatura durante 150 minutos, luego se enfría y se añaden 200 ml de hielo/agua. El aceite viscoso que precipita en este caso es recogido en acetato de etilo, es lavado con agua y liberado del disolvente. El residuo se recrystaliza en etanol y de esta manera se obtiene amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C con un rendimiento de 4,2 g (65% de la teoría).

10

15

20

Ejemplo 23.

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

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

25

24.2.76

ml de metanol y 100 ml de amoniaco 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 por evaporación y el residuo remanente
es recristalizado en etanol. De este modo se obtie-
nen 4,72 g (80% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-
-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-
121°C.

5

Ejemplo 24.

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 se-
para por destilación bajo presión reducida la canti-
dad principal del alcohol en exceso y se añade el re-
siduo 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 con-
centrada de carbonato de sodio, son lavadas con agua
a neutralidad, secadas sobre sulfato de sodio y des-
tiladas. P. de eb. 154-170°C. Punto de
fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento:

10

15

20

25

24.2.76

22,7 g (79% de la teoría).

Ejemplo 25.

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

5 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 cloro-
formo son calentados a reflujo en el aparato separador
de agua, hasta que ya no se separa nada de agua más.

10 Una vez terminada la reacción se deja enfriar,
el ácido catalizador se lava con agua, con solución sa-
turada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua,
se separa por destilación el agente de arrastre, pa-
sando al mismo tiempo los restos del agua de lavado,
y se destila el residuo en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm
15 de Hg 149-168°C. Punto de fusión: 44-45°C (en éter de
petróleo).

Rendimiento: 21,5 g (75% de la teoría).

Ejemplo 26.

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

20 25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bife-
nilil)-butírico y 13,82 g (0,2 moles) de etanol, 100 ml
de cloruro de etileno y 5 ml de ácido sulfúrico concen-
trado son calentados a reflujo durante 10 horas y con ex-
clusión de la humedad. Después del enfriamiento se se-
para la capa orgánica inferior, se la lava con agua, con
25

24.2.76

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).

Ejemplo 27

Este 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 18). 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, es lavado con agua, con solución saturada de bicarbonato 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 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

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

10

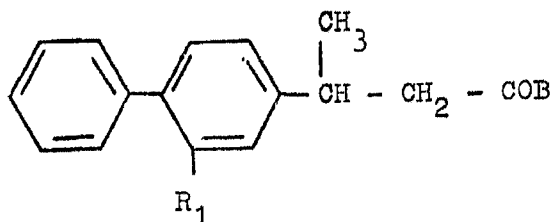
REIVINDICACIONES

15

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

20

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



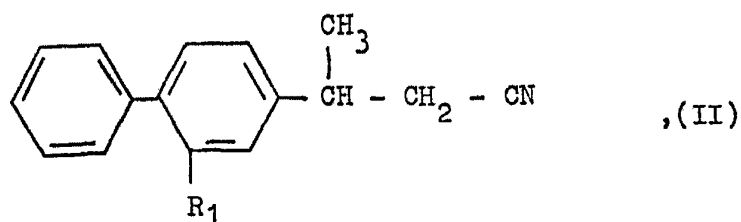
25

,(I)

24.2.76

en la que el radical 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 inorgánicas, caracterizado porque para la
 preparación de compuestos de la fórmula general I, en
 la que el radical B representa el grupo hidroxilo, se
 saponifican 3-(4-bifenilil)-butironitrilos de la fór-
 mula general,

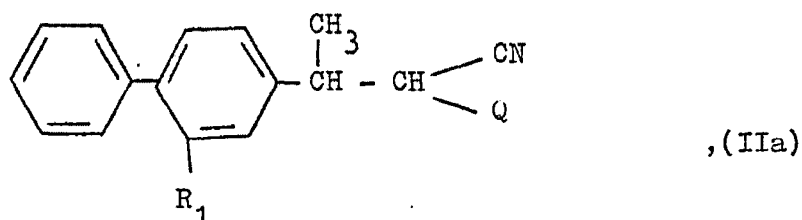
10



15

en la que R_1 posee los significados arriba mencionados,
 en presencia de una base o de un ácido a temperaturas
 entre 100 y 200°C o, para la preparación de los mismos
 compuestos de la fórmula general I, se saponifican y
 descarboxilan butironitrilos de la fórmula general

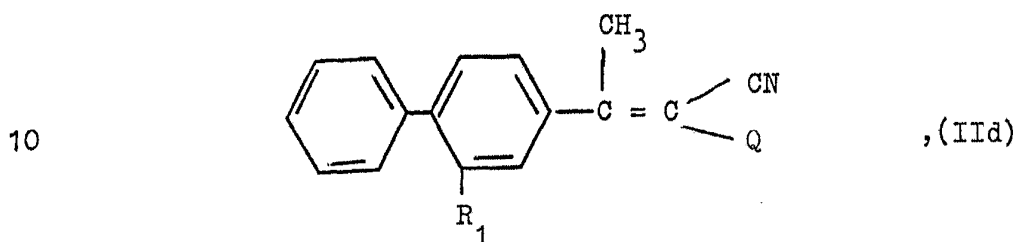
20



25

24.2.76

5 en la que R_1 es como arriba se ha definido y Q signifique el grupo ciano o carboxamido o un grupo carboxi, que eventualmente puede estar esterificado con un alcohol alifático o aralifático o con un fenol, o se reducen, saponifican y descarboxilan nitrilos de la fórmula



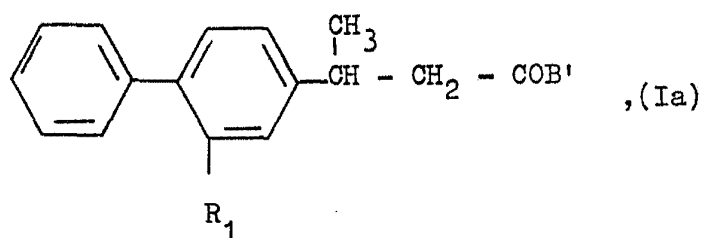
15 en la que R_1 y Q son como se han definido precedentemente o, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo amino libre, se saponifica parcialmente un nitrilo de la fórmula general II; y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus

20 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 hidroxil y, en caso de-

25

seado, 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

10



15

en la que B' representa un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, con amoníaco a temperaturas elevadas.

20
 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque la saponificación se lleva a cabo en un disolvente polar y en calidad de bases se utilizan hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos acuosos o alcohólicos concentrados y en calidad de ácidos se utilizan ácidos minerales acuosos.

25

3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a,

24.2.76

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II(d) se transforma con ácido yodhídrico en caliente, en un disolvente polar, directamente en un compuesto de la fórmula general I, en la que B es un grupo hidroxí.

5

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que B significa el grupo amino libre, se trata un nitrilo de la fórmula general II con ácido polifosfórico a temperaturas elevadas.

10

5ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 3-(4-BIFENILIL)-BUTIRICOS, SUS ESTERES Y AMIDAS".

15

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

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

Madrid, 3 ABR. 1976

20

P.A.

Alberto de
Por Poder

24.2.76
IAG/