

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 NUMERO 446.694	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

P.- 60.924

Case 5/601 VII  
Div. VII

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 COFC//AGIK	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 429.278
------------------------	--	--

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 3-(4-BIFENIL)-BUTIRICOS, SUSESTERES 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

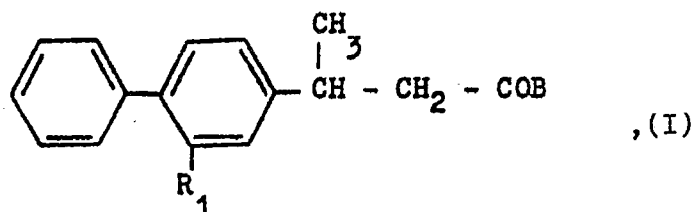
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

**ANULADO**

**PROHIBIDA LA CONSULTA  
Y LA EXPEDICION DE  
COPIAS Y CERTIFICACIONES.**

UTILICISE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

1 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,



10 así como de sus sales fisiológicamente compatibles con ba-  
ses orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el  
grupo hidroxilo.

15 Los compuestos de la fórmula general I poseen  
propiedades farmacológicamente valiosas; especialmente, tie-  
nen un efecto antiflogístico.

En la fórmula general I anterior:

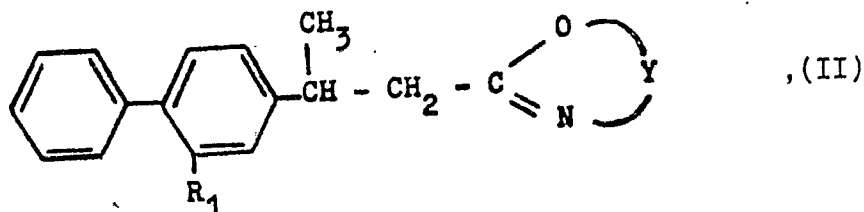
$R_1$  significa un átomo de cloro o flúor, y

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

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

8.) Compuestos de la fórmula general I, en la  
que B significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, se ob-  
tienen por solvólisis de compuestos de la fórmula general

25



30

1 en la que  $R_1$  es como arriba se ha definido e Y representa un radical hidrocarbonado de 2 ó 3 miembros, saturado, bivalente, que eventualmente puede estar sustituido además con grupos alcoholo adicionales.

5 Si el disolvente es un alcohol, en presencia de ácidos minerales concentrados, por ejemplo de ácido sulfúrico concentrado o de cloruro de hidrógeno anhidro, a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado, se obtienen compuestos de la fórmula general I, en  
10 la que el radical B representa el correspondiente grupo alcoxi. Por el contrario, si se hacen actuar sobre un compuesto de la fórmula general II ácidos minerales acuosos, por ejemplo ácido clorhídrico 3 N, resultan compuestos de la fórmula general I, en la que el radical B es el grupo hidro  
15 xi.

Los compuestos de la fórmula general I, si no habián sido preparados a partir de productos intermedios ópticamente activos, resultan en forma de racematos, que pueden ser desdoblados con facilidad mediante cristaliza  
20 ción 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.

Si de acuerdo con el procedimiento especificado  
25 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 hidroxí) o en sus sales de la fórmula general I. A partir  
30 de las sales obtenidas eventualmente de este modo se pueden

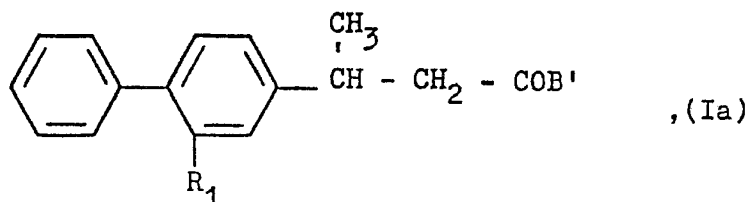
1 poner en libertad los ácidos libres por acidificación con un ácido mineral. La saponificación puede ser catalizada también en medio ácido.

5 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 una manera en sí conocida, en sus ésteres.

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

15 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, preferi-  
20 blemente 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

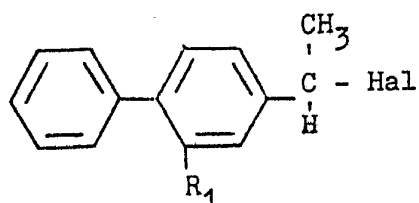
25



30

1 en la que B' representa un átomo de halógeno, es decir un halogenuro de ácido.

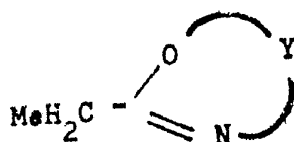
Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen por reacción de compuestos de la fórmula general  
5



, (III)

10

con heterociclos metalizados de la fórmula general



, (IV)

15

20 en la que Me significa un átomo de metal alcalino, preferiblemente un átomo de litio. La reacción se efectúa preferiblemente en éter o en tetrahidrofurano en calidad de disolvente, a temperaturas entre -100°C y la temperatura ambiente. En este caso se trabaja bajo gas protector libre de oxígeno y de dióxido de carbono, preferiblemente bajo argón purísimo o bajo nitrógeno purísimo.

25

Los heterociclos metalizados de la fórmula general IV son obtenidos a su vez al actuar agentes de metalización, tales como compuestos organometálicos de las fórmu-  
30

1 las generales

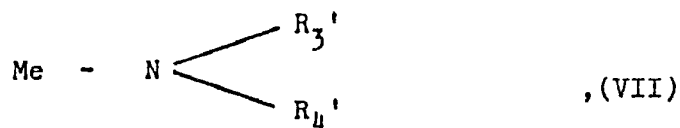


5



o dialcoholamidas de metal alcalino de la fórmula general

10



15 en las que Me significa un átomo de metal alcalino y  $\text{R}'_3$  así como  $\text{R}'_4$  significan radicales alcoholo, cicloalcoholo o aralcoholo con 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de n-butil-litio, ter.-butil-litio, diisopropilamida de litio o ciclohexilisopropilamida de litio, sobre heterociclos  
20 de la fórmula general

25



es decir sobre 2-,etil-2-oxazolinas o 2-metil-5,6-dihidro-  
1,3-oxazinas eventualmente sustituidas. Los compuestos me-  
tálicos son tratados ulteriormente sin aislamiento. Los com-  
30 puestos de la fórmula general XXV son conocidos en la bi-

1 bibliografía (véase P. Allen jr., J. Ginos, J. org. Chem. 28,  
2761 [1963] y A.I. Meyers y otros, J. org. Chem. 38, 49  
[1973]).

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

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

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

15 Las sustancias fueron investigadas comparativa-  
mente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudati-  
vo 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 administra-  
ción por vía oral a la rata.

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

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 subplantar  
25 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)).

30 Ratas FW-49 machos con un peso de 120-150 g re-  
cibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la

1 provocación del edema, por sonda de garganta. 5 horas des-  
pués de la provocación del edema se compararon los valores  
de hinchazón promediados de los animales tratados con sus-  
tancia de ensayo con los valores de los animales testigo  
5 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<sub>35</sub>).

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

Para la provocación del edema sirvió, de acuer-  
do 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  
15 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administra-  
das 60 minutos antes de la provocación del edema.

Para la evaluación del efecto inhibitor del ede-  
ma se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas des-  
pués de haber provocado el edema. Los restantes detalles co-  
20 rrespondían a los explicados 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  
25 a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días suce-  
sivos, 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 mu-  
cosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlce-  
30 ras. A partir del porcentaje de los animales que después de

1 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.

5 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.

10 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.

15 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).

20 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.

25 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  
30 que la que es conocida para la fenilbutazona.

30 25 20 15 10 5 1

Sustancia	Edema con caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema con carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbuta-zona	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			

Custancia	Valor medio DE <sub>35</sub>	DE <sub>50</sub> (U) mg/kg	Efecto ulcerógeno		Indice terapéutico
			DE <sub>50</sub> (U) mg/kg	Margen de confianza con 95% de probabilidad mg/kg	
Fenilbutazona	63,5	106			1,67
A	10,1	28,0		15,38 - 50,96	2,77
C	26	81,0		64,80 - 101,25	3,12

30 25 20 15 10 5 1

1 Los siguientes Ejemplos explican el invento con mayor detalle:

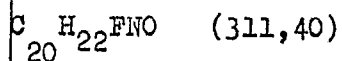
Ejemplo 1

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

a) 4,4-dimetil-2-<sup>o</sup>-(2-flúor-4-bifenilil)-1-propil-2-oxazolina

10 En un matraz de tres bocas de 1 litro, provisto con mecanismo agitador, termómetro para bajas temperaturas y embudo de goteo, se introducen 150 ml de éter absoluto. Tras llenar el sistema de aparatos con nitrógeno seco, exento de oxígeno y de dióxido de carbono, se añaden en forma de recortes directamente en el matraz de reacción 2,29 g (0,33 moles), de litio, continuando la introducción de nitrógeno. Luego se añaden con agitación a partir del embudo de goteo aproximadamente 30 gotas de una solución de 41,0 g (0,299 moles) de bromuro de n-butilo en 80 ml de éter y la mezcla de reacción es enfriada a una temperatura de -10°C por medio de un baño de hielo seco metanol de -30 hasta 20 -40°C. Cuando ha comenzado la reacción, la solución se enturbia ligeramente y sobre el litio se manifiestan manchas claras. El resto del bromuro de n-butilo es luego añadido en tandas uniformes y manteniendo una temperatura interna de -10°C en el transcurso de 30 minutos. Una vez terminada 25 la adición se deja calentar lentamente a 0°C con agitación en el espacio de 90 minutos. Manteniendo esta temperatura se añade gota a gota a continuación la solución de 30,4 g (0,302 moles) de diisopropilamina anhidra en 100 ml de tetrahidrofurano recientemente destilado de hidruro de litio y aluminio, y se mantiene durante 30 minutos más con agita 30

1 ción a 0°C. Del mismo modo se añade luego la solución de  
 34,0 g (0,30 moles) de 2,4,4-trimetil-2-oxazolina en 50 ml  
 de tetrahidrofurano absoluto, y finalmente se añade la solu-  
 ción de 48,2 g (0,173 moles) de 1-bromo-1-(2-flúor-4-bifeni-  
 5 lil)-etano en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro. Finalmen-  
 te se mantiene a 0°C durante 90 minutos más con agitación.  
 La mezcla obtenida es filtrada sobre guata de vidrio, el  
 producto filtrado es concentrado por evaporación en vacío,  
 el residuo es cromatografiado sobre 2 kg de gel de sílice  
 10 utilizando una mezcla de 8 partes en volumen de benceno y 2  
 partes en volumen de acetato de etilo, mezclada con unas po-  
 cas gotas de amoníaco concentrado, con el fin de efectuar la  
 elución. El progreso de la purificación por cromatografía  
 en columna es vigilado de modo constante por el cromatogra-  
 15 ma en capa delgada. Mediante concentración por evaporación  
 de los eluatos se obtienen 13,2 g (25% de la teoría) de un  
 aceite muy viscoso e incoloro.



20 Calc: C 77,14 H 7,12 N 4,50  
 Enc. C 76,90 H 7,09 N 4,58

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

25 2,00 g (0,00643 moles) de 4,4-dimetil-2-(2-flúor-  
 4-bifenilil)-1-propil-2-oxazolina son disueltos en 20 ml  
 de ácido clorhídrico 3 N y son puestos en ebullición a re-  
 flujo durante 30 minutos. Después del enfriamiento se dilu-  
 ye con 100 ml de agua y se extrae con éter hasta agotamien-  
 to. Los extractos en éter son lavados con agua, secados so-  
 30 bre sulfato de sodio y concentrados por evaporación en va-

1 cío. El aceite que queda como residuo es llevado a cristali-  
zación por trituración con éter de petróleo, y a continua-  
ción es recristalizado dos veces en éter de petróleo/ciclohe-  
xano (proporción en volumen 1:1).

5 Punto de fusión: 96-97°C. Rendimiento: 1,15 g (69%  
de la teoría).

### Ejemplo 2

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

10 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de  
1-bromo-1-(2-cloro-4-bifenilil)etano y 2,4,4-trimetil-oxazo-  
lina.

Rendimiento global: 18% de la teoría. Punto de fusión  
117-118°C (en ciclohexano).

15

### Ejemplo 3

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

Se calientan a reflujo 15,0 g (0,0582 moles) de áci-  
do 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico con 30,0 g de cloruro de  
20 tionilo (0,252 moles) durante 60 minutos en 150 ml de bence-  
no 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 enfria-  
25 miento. 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.

Se obtienen 13,0 g (87% de la teoría) de amida de  
30 ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión

1 120-122°C (en etanol).

Ejemplo 4

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

5 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,  
10 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 ulteriormente 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  
15 do en etanol. Se obtienen 7,5 (78% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

20 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  
25 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

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

1 12,9 g (0,05 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-  
-butírico son disueltos en 75 ml de tetrahidrofurano absolu-  
to y son mezclados gota a gota con agitación con 5,05 g  
(0,05 moles) de trietilamina absoluta. En la solución enfria  
5 da 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 introdu-  
ce amoníaco gaseoso seco hasta una reacción claramente amo-  
niacal, se continúa agitando durante 4 horas a la temperatu-  
10 ra ambiente y se deja reposar durante 12 horas. El residuo  
que queda después de haber separado por destilación el disol-  
vente se recoge en éter, y la solución en éter se extrae por  
agitación sucesivamente con ácido clorhídrico diluído, con  
agua, con amoníaco diluído y nuevamente con agua. A partir  
15 de la solución en éter se separa el disolvente por destila-  
ción y el residuo sólido remanente se recristaliza en eta-  
nol. Se obtiene la deseada amida de ácido 3-(2-flúor-4-bi-  
fenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C con un ren-  
dimiento de 6,8 g (53% de la teoría).

20

#### Ejemplo 7

##### 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  
25 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, 100 ml de metanol y 100  
ml de amoníaco acuoso al 30%, luego se concentra por evapo-  
ración 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 rema-  
30 nente es recristalizado en etanol. De este modo se obtienen

1 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

5 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 a reflujo y con exclusión de la humedad. Después de ello  
10 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,  
15 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).

20

Ejemplo 9

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

25 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.

30 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

- 1 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).
- 5 Rendimiento: 21,5 g (75% de la teoría).

#### Ejemplo 10

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

- 10 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. 150-170°C, punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 23,0 g (80% de la teoría).
- 15
- 20

#### Ejemplo 11

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

- 25 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 3). 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
- 30 recogido en éter, es lavado con agua, con solución saturada

1 de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, es secado so-  
bre sulfato de sodio y concentrado por evaporación. El resi-  
duo se destila en alto vacío, p. de eb. 145-  
170°C y se recristaliza finalmente en éter de petróleo. Se  
5 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 farmacéutica, even-  
tualmente en combinación con otras sustancias activas de la  
10 fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuti-  
cos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, y pre-  
feriblemente de 100 a 300 mg, y la dosis diaria es de 100 a  
1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

15

## REIVINDICACIONES

20

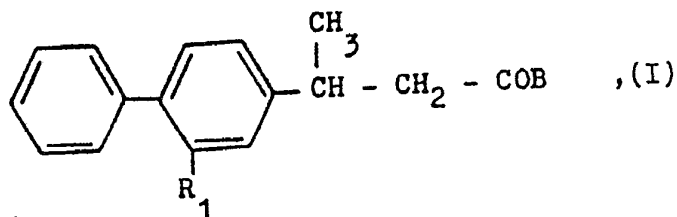
Los puntos de invención propia y nueva que se presen-  
tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de In-  
vención en España, por VEINTE años, son los que se recogen  
en las reivindicaciones siguientes:

25

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

30

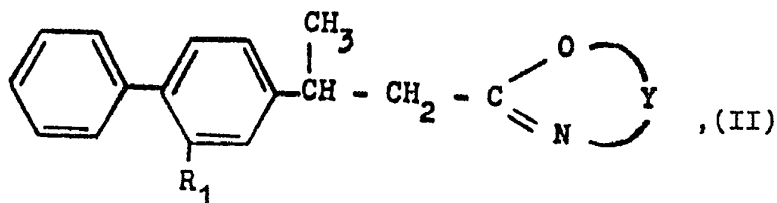
1



5

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 inorgánicas, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, se desdobla por solvólisis en un alcohol o en agua, en presencia de un ácido mineral, un compuesto de la fórmula general

15



20

en la que  $\text{R}_1$  es como arriba se ha definido e Y representa un radical hidrocarbonado de 2 ó 3 miembros divalentes, saturados, que eventualmente puede estar sustituido con otros grupos alcohilo, adicionales, resultando en donde, en el caso de utilizarse un alcohol, resulta un compuesto de la fórmula general I en la que B significa el correspondiente grupo alcoxi, y en el caso de utilizarse agua resulta un compuesto de la fórmula general I, en la que B representa el grupo hidroxilo; y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sa-

30

1 les con bases ópticamente activas en sus dos componentes  
ópticamente activos individuales y, en caso deseado, com-  
puestos de la fórmula general I obtenidos, en la que B sig-  
nifica el grupo alcoxi, se saponifican para formar compues-  
5 tos de la fórmula general I, en la que B representa el gru-  
po hidroxí y, en caso deseado, compuestos de la fórmula ge-  
neral I obtenidos en la que B es el grupo hidroxí, se trans-  
forman, de acuerdo con métodos en sí usuales, en sus ésteres  
o en sus sales mediante bases orgánicas o inorgánicas o, ca-  
10 so 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.

15 2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos  
ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y amidas.

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

20 Esta Memoria consta de ventidos hojas escritas a  
máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 3 ABR. 1976

P.A.  
Alberto de...  
por...  
*[Handwritten signature]*

25

30