

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PUBLICACION		
<b>446695</b>					

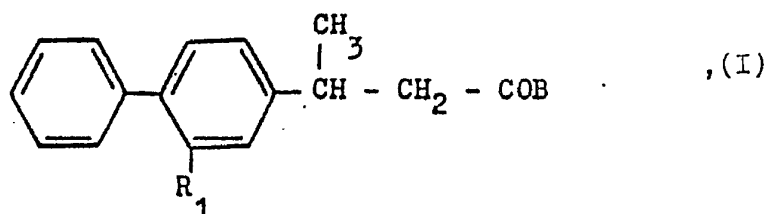
P.- 60.925

PATENTE DE INVENCION

Cas 5/601 VIII  
Div. VIII

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-BIFENIL)-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 Engelhart		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 El invento concierne a un procedi-  
 miento 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 bases  
 orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo  
 hidroxilo.

15 Los compuestos de la fórmula general  
 I poseen propiedades farmacológicamente valiosas; especial-  
 mente, tienen un efecto antiflogístico.

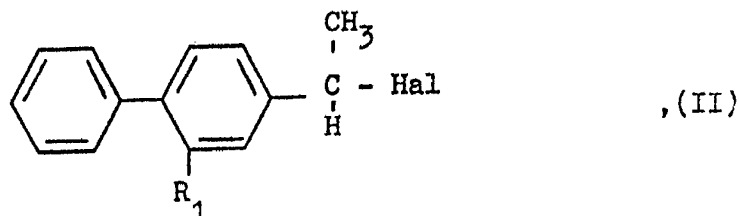
En la fórmula general I anterior:

$R_1$  significa un átomo de cloro o  
 flúor y

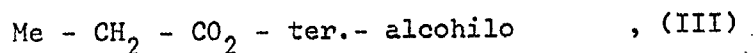
20 B significa el grupo hidroxilo, un gru-  
 po alcoxi o analcoxi o el grupo amino, pero particularmente  
 un grupo alcoxi terciario.

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 la que el radical B es un grupo alcoxi terciario, se ob-  
 tienen a partir de halogenuros de la fórmula general



10 en la que  $R_1$  es como se ha definido inicialmente, y Hal significa un átomo de halógeno, por reacción con ésteres ter.-alcohólicos de ácido acético metalizados de la fórmula general



15 en la que Me significa un átomo de litio o de sodio y ter.-alcohilo significa un radical alcohilo terciario con 4 a 10 átomos de carbono. Los necesarios enolatos del éster ter.-alcohólico de ácido acético, por ejemplo el enolato de litio del éster ter.-butílico de ácido acético, son producidos "in situ" a partir de ésteres ter.-alcohólicos de ácido acético y amidas de metales alcalinos, por ejemplo dialcohilamidas de litio, preferiblemente N-isopropil-ciclohexilamida de litio,

20 en tetrahidrofurano a  $-78^\circ C$ , o todavía mejor por acción de amida de litio en amoníaco líquido. Se logran resultados especialmente favorables en el caso en que se utilicen 2 moles de amida de metal alcalino y 2 moles de éster ter.-alcohólico de ácido acético por cada mol de halogenuro de la fórmula general II.

25

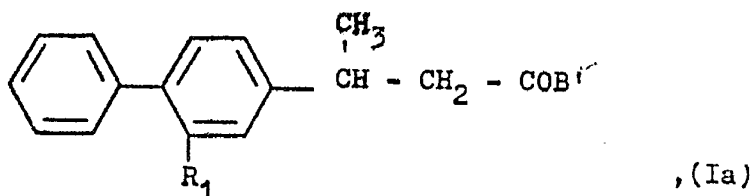
30 Si a partir de los compuestos de la fórmula general I, en la que B es un grupo alcoxi terciario, así obtenidos, se quieren preparar compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo hidroxil, se somete a estos compuestos, por ejemplo, a pirólisis.

1 La pirólisis se lleva a cabo a temperaturas entre 150 y 250°C, poniéndose en libertad un isocohileno.

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

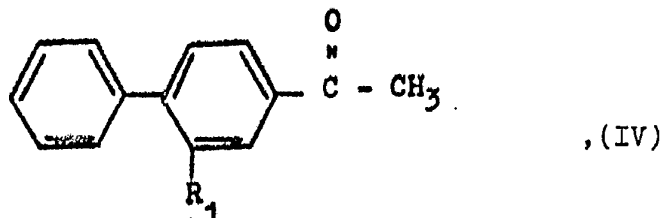
10 Los ácidos de la fórmula general I, en que B significa el grupo hidroxí, pueden ser transformados en caso deseado en sales, por ejemplo en las sales con bases orgánicas o inorgánicas. Como bases orgánicas se han acreditado especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexilamina y piperazina.

15 Las amidas de ácido de la fórmula general I pueden obtenerse 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. Un compuesto de la fórmula Ia puede prepararse, de modo usual, por halogenación de compuestos de la fórmula I en los que B representa un grupo hidroxí.

30 Los compuestos de partida de la fórmula general II, en la que Hal significa un átomo de halógeno, pueden obtenerse con facilidad por reducción de cetonas de la fórmula general



con hidruros metálicos complejos, especialmente con borohidruro de sodio. Se forman primero compuestos de la fórmula general II, en la que en lugar de un átomo de halógeno existe un grupo hidroxilo. A partir de estos pueden ser preparados con facilidad los correspondientes compuestos de la fórmula general II, de manera en sí conocida, por tratamiento, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, con un halogenuro de fósforo o un halogenuro de tionilo.

15 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<sup>134-142</sup>°C. No obstante, estos compuestos de partida pueden ser sintetizados también por reacción de halogenuros de metilmagnesio con 4-ciano-2-halógeno-bifenilos apropiados, y subsiguiente hidrólisis de los halogenuros de cetimin-magnesio resultantes.

20 De esta manera se obtuvo, por ejemplo, 4-acetil-2-flúor-bifenilo de punto de fusión 97-98°C.

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

30 Tomando en consideración su activi-

1 dad antiflogística absoluta y su compatibilidad se investiga  
ron, por ejemplo, las siguientes sustancias:

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

5 Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butí-  
rico = B

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

Las sustancias fueron investigadas  
comparativamente con fenil-butazona en cuanto a su efecto an  
10 tiexsudativo frente al edema con caolín y al edema con carra  
genina de la pata posterior de la rata, así como en cuanto  
a su ulcerogénesis y su toxicidad aguda después de adminis-  
tración por vía oral a la rata.

15 a) Edema con caolín de la pata pos-  
terior de la rata

La provocación del edema se efectuó  
de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimi  
ttel-Forsch. 4, 607 (1954)) por la inyección por vía subplan  
20 tar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solu-  
ción al 0,85 % de NaCl. La medición del espesor de la pata  
se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPF-  
NER 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 an  
25 tes 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 tes-  
tigo tratados de manera figurada. Por extrapolación gráfica,  
30 a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados

1 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.

5 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.

10 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

15 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 su  
20 cesivos, 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  
25 cosa 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.

30 La  $DL_{50}$  fue determinada después de

1 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 tihlosa.

5 El cálculo de la  $DL_{50}$  se efectuó siempre que fué 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:

20 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 que la que es conocida para la fenilbutazona.

30	25	20	15	10	5	1
Sustancia	Edema con caolín DE <sub>35</sub> per-oral mg/kg	Edema con ca <sub>rragenina</sub> DE <sub>35</sub> per-oral mg/kg	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg	Toxicidad aguda en la rata mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Indice terapéutico Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>
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			

30 25 20 15 10 5 1

Sustancia	Valor medio DE <sub>35</sub>	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
B	9,95	27,0	15,88 - 45,90	2,71
C	26	81,0	64,80 - 101,25	3,12

1 Los siguientes Ejemplos explican el  
invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

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

5 A una suspensión de amida de litio en  
320 ml de amoníaco líquido, preparada haciendo actuar una  
pizca de nitrato de hierro trivalente nonahidratado sobre  
una solución de 1,11 g (0,16 moles) de litio en amoníaco, se  
añaden gota a gota, manteniendo una temperatura de reacción  
10 de  $-40^{\circ}\text{C}$ , 18,6 g (0,16 moles) de éster ter.-butílico de áci-  
do acético anhidro, después de lo cual se continúa agitando  
durante 45 minutos más a la temperatura citada. Luego se añ  
de gota a gota, continuando el mantenimiento de una tempera  
tura interna de  $-40^{\circ}\text{C}$ , la solución de 23,6 g (0,085 moles)  
15 de 1-bromo-1-(2-flúor-4-bifenilil)-etano en 30 ml de éter  
anhidro y se mantiene a continuación durante 2 horas más con  
agitación a  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Todas estas operaciones son realizadas  
convenientemente bajo una atmósfera de nitrógeno purísimo se  
20 co.

Mediante adición en porciones de 10,7  
g (0,2 moles) de cloruro de amonio se descompone, se diluye  
la carga con 200 ml de éter y se deja evaporar el amoníaco  
durante la noche. Luego se incorpora con agitación en 300  
25 ml de agua, las fases se separan y la capa acuosa se extrae  
con éter hasta agotamiento. Las fases en éter reunidas son  
lavadas tres veces cada vez con 100 ml de agua, son secadas  
sobre sulfato de sodio y concentradas por evaporación.

El éster ter.-butílico de ácido 3-(2-  
30 -flúor-4-bifenilil)-butírico bruto así obtenido, todavía

1 fuertemente impurificado, es calentado a 200°C durante 2 ho-  
ras. Después de este tiempo, en una muestra tomada no se pue  
de detectar por cromatografía en capa delgada nada de éster.  
Después del enfriamiento se recoge el producto de reacción  
5 en 500 ml de éter, la solución se lava una vez con 200 ml de  
agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra por  
evaporación. El residuo oleoso remanente es disuelto en ace-  
tona caliente y mediante tratamiento con ciclohexilamina es  
transformado en la sal correspondiente.

10 Punto de fusión: 173-174°C (en aceto-  
na).

El ácido libre, después de la recrís-  
talización en ciclohexano/éter de petróleo (proporción en vo  
lumen 1:1), funde a 96-97°C, y según el punto de fusión mez-  
15 clado y el cromatograma en capa delgada es idéntico a un pre-  
parado producido de acuerdo con el Ejemplo 1.

El rendimiento es de 5,5 g (25% de la  
teoría).

#### Ejemplo 2.

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

Preparado de modo análogo al Ejemplo  
1 a partir de 1-bromo-1-(2-cloro-4-bifenilil)-etano y éster  
ter.-butílico de ácido acético.

25 Rendimiento: 24% de la teoría. Punto  
de fusión: 116-118°C (en ciclohexano).

#### Ejemplo 3.

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

30 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

1 150 ml de benceno absoluto. El cloruro de ácido bruto, que  
queda después de haber separado por destilación el disolven-  
te y el cloruro de tionilo en exceso, es disuelto en 200 ml  
de dioxano anhidro y es saturado con amoníaco gaseoso, con  
5 agitación y enfriamiento. Después de terminada la introduc-  
ción 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)  
10 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.

Una solución de 10,35 g (0,0375 moles)  
15 de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, obteni-  
do como en el Ejemplo 8, en 40 ml de acetona, es añadida go-  
ta 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 continua-  
20 ción se incorpora la mezcla de reacción en 300 ml de agua,  
se filtra con succión el precipitado formado y se lava ul-  
teriormente bien con agua. Luego se disuelve el producto bru-  
to en acetato de etilo/dietiléter (1:1), se seca y se separa  
el disolvente por destilación. El residuo remanente es re-  
25 cristalizado 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.

Ejemplo 5.

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

30 En una masa fundida de 4,4 g (0,017

1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico se introdu-  
ce una corriente de amoníaco. Se calienta durante 3 horas a  
120-130°C, luego durante 4 horas a 180-190°C, y se deja en-  
friar.

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

Ejemplo 6.

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

10 12,9 g (0,05 moles) de ácido 3-(2-  
flúor-4-bifenilil) -butírico son disueltos en 75 ml de te-  
trahidrofurano absoluto y son mezclados gota a gota con agi-  
tación con 5,05 g (0,05 moles) de trietilamina absoluta. En  
la solución enfriada a -20 hasta -30°C se incorporan gota a  
15 gota 5,4 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofór-  
mico. Se continúa agitando durante 15 minutos a esta tempe-  
ratura, se introduce amoníaco gaseoso seco hasta una reac-  
ción claramente amoniacal, se continúa agitando durante 4 ho-  
ras a la temperatura ambiente y se deja reposar durante 12  
20 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 clor-  
hídrico diluído, con agua, con amoníaco diluído y nuevamente  
con agua. A partir de la solución en éter se separa el disol-  
25 vente por destilación y el residuo sólido remanente se re-  
cristaliza 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).

Ejemplo 7.

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

30 Se calienta a 100°C durante 2 horas en

1 un autoclave una mezcla de 6,5 g (0,023 moles) de éster etí  
lico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, 100 ml de  
metanol y 100 ml de amoníaco acuoso al 30%, luego se concen  
tra por evaporación hasta sequedad, se añaden 50 ml de agua  
5 y se extrae por agitación con acetato de etilo. La solución  
en acetato de etilo es concentrada por evaporación y el re-  
siduo remanente es recristalizado 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°  
10 C.

Ejemplo 8.

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  
15 mezclados con 1,96 g (0,02 moles) de ácido sulfúrico concen  
trado, y son puestos en ebullición a reflujo y con exclusión  
de la humedad. Después de ello se separa por destilación ba-  
jo presión reducida la cantidad principal del alcohol en ex  
ceso y se añade el residuo de destilación a una cantidad -  
20 cinco veces mayor de hielo/agua. Se separa la capa orgánica  
y se extrae con éter todavía tres veces más. Las capas orgá  
nicas reunidas son desacidificadas con solución acuosa con-  
centrada de carbonato de sodio, son lavadas con agua a neu-  
tralidad, secadas sobre sulfato de sodio y destiladas. P. de  
25 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-  
30 -4-bifenilil)-butírico y 8,06 g (0,175 moles) de etanol, 0,5

1 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.

5 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).

Ejemplo 10.

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

15 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).

25

Ejemplo 11.

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

30 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). A

1 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  
5 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  
10 de punto de fusión 44-45°C.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados  
15 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.

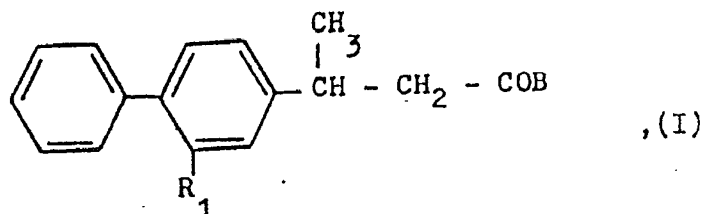
20

#### REIVINDICACIONES

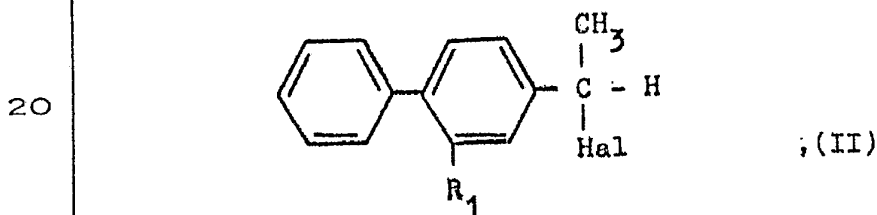
25

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  
30 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

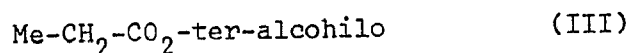
1 1<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación  
de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y  
amidas de la fórmula general I,



10 en la que el radical R 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 inorgáni-  
cas, caracterizado porque para la preparación de compuestos  
15 de la fórmula general I, en la que el radical B es un grupo  
alcoxi terciario, se hace reaccionar un halogenuro de la -  
fórmula general II,



25 en la que R<sub>1</sub> es como arriba se ha definido y Hal es un áto-  
mo de halógeno, con un éster ter.-alcohílico de ácido acéti-  
co metalizado de la fórmula general



30 en que Me significa un átomo de litio o de sodio y ter.-al-  
cohilo significa un radical alcohilo terciario con 4 a 10  
átomos de carbono y, caso de que deba obtenerse un compuesto

1 de la fórmula general I, en la que el radical B es el grupo  
hidroxi, se somete al producto obtenido de esta manera, a  
continuación, a pirólisis a temperaturas entre 150 y 250°C;  
y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan median-  
5 te cristalización fraccionada de sus sales con bases óptica-  
mente activas en sus dos componentes ópticamente activos in-  
dividuales y, en caso deseado, compuestos de la fórmula ge-  
neral I así obtenidos, en la que B es el grupo hidroxi, se  
transforman, de acuerdo con métodos en sí usuales, en sus  
10 ésteres o en sus sales mediante bases orgánicas o inorgáni-  
cas o, caso de que se desee, para la preparación de compues-  
tos de la fórmula general I, en la que B significa el radi-  
cal amino, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula ge-  
neral I, en la que B representa un grupo alcoxi o un átomo  
15 de halógeno, con amoníaco a temperaturas elevadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindi-  
cación 1ª, caracterizado porque los enolatos de los ésteres  
ter.-alcohólicos de ácido acético necesarios son generados  
"in situ" a partir de ésteres ter.-alcohólicos de ácido acé-  
20 tico y amidas de metales alcalinos en tetrahidrofurano a  
-78°C respectivamente por acción de amida de litio en amo-  
níaco líquido sobre el éster ter.-alcohólico de ácido acé-  
tico.

3ª.- Procedimiento para la prepara-  
ción de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus éste-  
res y amidas.  
25

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

1

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

Madrid,

3 ABR. 1976

P.A.

5

Alberto de ...  
Por Poder...

10

15

20

25

30