

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



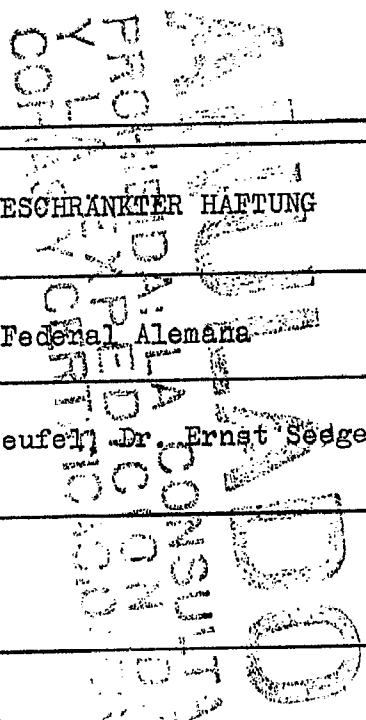
ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	446698		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			3 ABR. 1974		

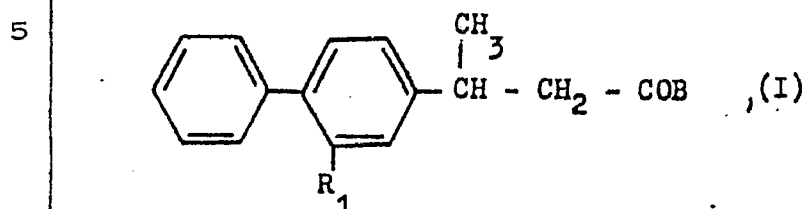
P.- 60.928
Case 5/601 XI
Div. XI

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
P 23 41 507.8	16.8.73	Rep.Fed.Al.
64 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	429.278
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BIFENILO"		
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 Sedger y Dr. Günther Engelhardt		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE EIZABURU MARQUEZ		



1 El invento concierne a nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, así como a un procedimiento para su preparación.

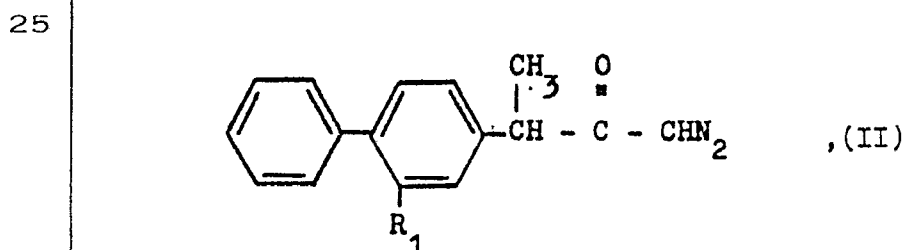
15 Los compuestos de la fórmula general I poseen propiedades farmacológicamente valiosas; especialmente, tienen un efecto antiflogístico.

En la fórmula general I anterior:

R_1 significa un átomo de cloro o flúor; y

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

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento: por transposición de una diazocetona de la fórmula general



30

1 en la que R es como arriba se ha definido.

1
En la transposición de una diazocetona de la fórmula general II se obtienen, dependiendo de que se trabaje en presencia de agua, alcoholes o amoníaco anhidro, los correspondientes ácidos carboxílicos, y sus ésteres o amidas
5 de la fórmula general I.

La transposición se cataliza con óxido de plata monovalente, tiosulfato de sodio, hidróxido de potasio en metanol/agua, aminas terciarias en alcohol bencílico, o sencillamente bajo iluminación. El catalizador homogéneo más
10 apropiado es benzoato de plata en trietilamina, preferiblemente en presencia de butanol terciario.

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
15 acreditado en este caso especialmente el desdoblamiento de racematos con quinina.

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

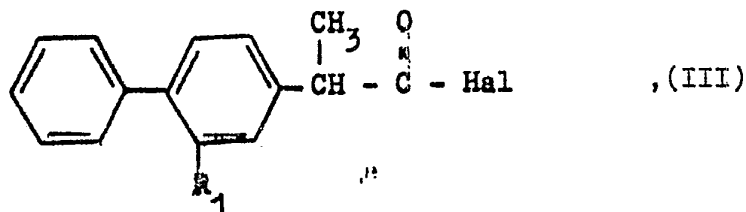
30 Si de acuerdo con el procedimiento arriba indica-

1 do se obtiene un ácido de la fórmula general I (aquí signi-
fica B el grupo hidroxilo), éste puede ser transformado en ca-
so deseado a continuación, de manera en sí conocida, en sus
ésteres.

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

Si se quieren obtener compuestos de la fórmula ge-
neral I, en la que B significa el grupo amino, se hace reac-
cionar con amoníaco un éster de la fórmula general I, en la
que B representa un grupo alcoxi. La reacción se lleva a
15 cabo convenientemente en un disolvente inerte, preferible-
mente en un alcohol o en un hidrocarburo aromático, a tempe-
ratura elevada y a presión elevada. No obstante, pueden ob-
tenerse también las amidas de ácido de la fórmula general
I haciendo reaccionar con amoníaco un compuesto de la fórmu-
20 la general I, en la que B representa un átomo de halógeno,
es decir un halogenuro de ácido.

Las diazocetonas de la fórmula general II se ob-
tienen a partir de halogenuros de ácidos carboxílicos de la
fórmula general



1 en que Hal es un átomo de cloro, bromo o yodo, y diazometano,
preferiblemente a bajas temperaturas y en presencia de di-
solventes, tales como por ejemplo dietiléter, y además pre-
feriblemente en presencia de una amina alifática o aromáti-
5 ca terciaria.

Los halogenuros de ácido carboxílico de la fórmu-
la general III se obtienen a partir de los ácidos 2-(4-bife-
nilil)-propiónicos adecuadamente sustituidos, conocidos en
la bibliografía, por ejemplo por reacción con un halogenuro
10 de tionilo, un halogenuro de fósforo tal como bromuro de
fósforo trivalente o cloruro de fósforo pentavalente, o con
cloruro de oxalilo.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I tie-
nen valiosas propiedades farmacológicas; poseen especialmen-
15 te un buen efecto antiflogístico.

Tomando en consideración su actividad antiflogís-
tica absoluta y su compatibilidad se investigaron, por ejem-
plo, las siguientes sustancias:

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

Las sustancias fueron investigadas comparativa-
25 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 ulce-
rogénesis y su toxicidad aguda después de administración
por vía oral a la rata.

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

1 La provocación del edema se efectuó de modo co-
rrespondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Fors
ch. 4, 607 (1954)) por la inyección por vía subplantar de
5 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 CER-
LETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

Ratas FW-49 machos con un peso de 120-150 g reci-
bieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la pro-
10 vocación 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 sustan-
cia de ensayo con los valores de los animales testigo tra-
tados de manera figurada. Por extrapolación gráfica, a par-
15 tir 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 (DE₃₅).

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

20 Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo
don 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
25 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
correspondían a los explicados para el edema con caolín.

30 c) Efecto ulcerógeno

1 El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó con ratas FW 49 de ambos sexos (1:1) con un peso entre 130 y 150 g. Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días sucesivos, una vez por día, en forma de trituración en tilosa administrada por sonda de garganta. 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.

15 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.

20 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.

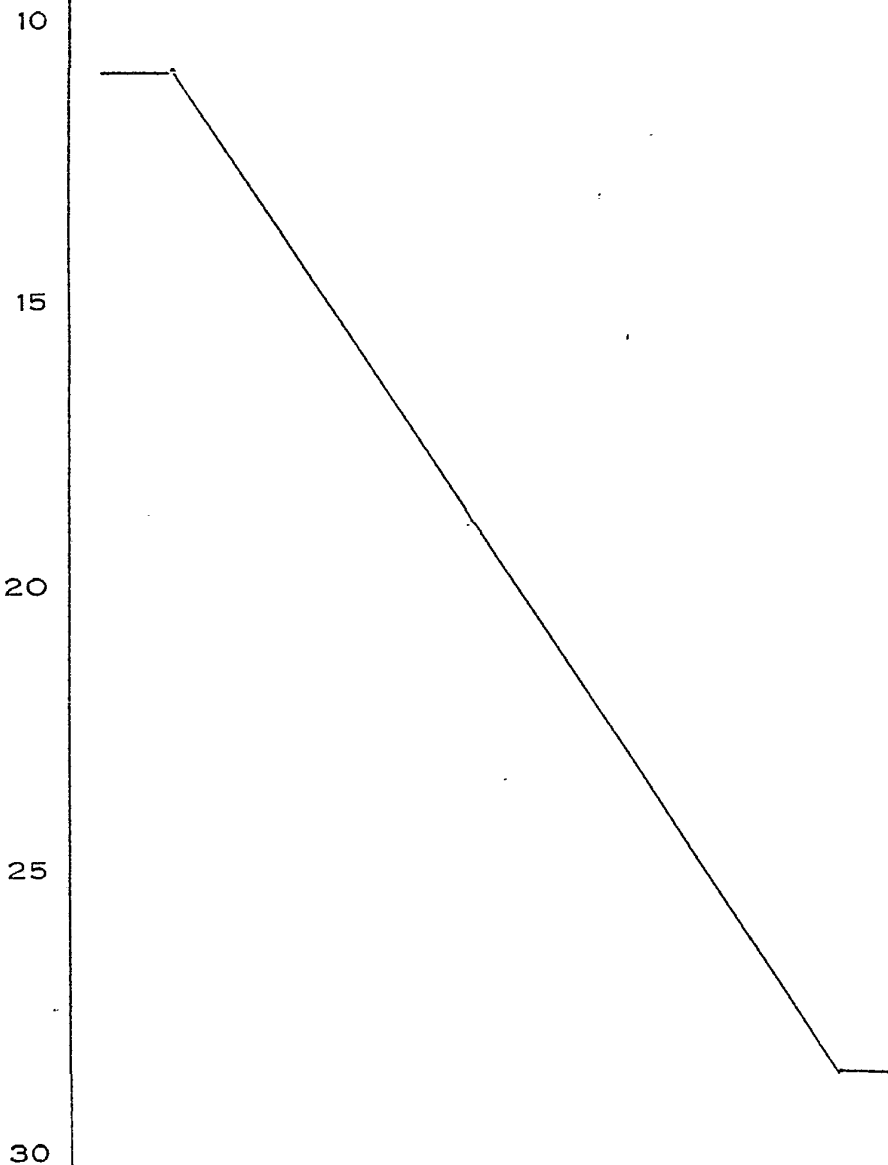
25 e) Los índices terapéuticos, como medida de la amplitud terapéutica, fueron calculados por formación del cociente entre la DE_{50} para la ulcerogénesis o entre la DL_{50} oral en la rata y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el del ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina).

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

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

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.

5 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.



Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ per-oral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ per-oral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbutazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A	11	9,3	10,1	970	740 - 1270	96
B	10,5	9,4	9,95	980	649 - 1480	98,5
C	26,0	26,0	26,0			

Indice terapéutico
 Proporción entre efecto
 tóxico y efecto
 antiexsudativo
 DE₅₀/DE₃₅

30	25	20	15	10	5	-
Sustancia	Valor medio DE ₃₅	D ₅₀ (U) mg/kg	Efecto ulcerógeno	Índice terapéutico		
Fenilbuta- zona	63,5	106	Margen de confianza con 95% de probabilidad mg/kg	Proporción entre efecto ulceró- geno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ (U)/DE ₃₅	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

5 Amida 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 10 agitación y enfriamiento. Después de terminada la introducción de amoníaco se prosigue la agitación durante 30 minutos más, luego la carga de reacción se incorpora en 1.500 15 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

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).

20

Ejemplo 2

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

a) Cloruro de 2-(2-flúor-4-bifenilil)-propionilo

25 25,1 g (0,103 moles) de ácido 2-(2-flúor-4-bifenilil)-propiónico son cubiertos con 110 ml (1,53 moles) de cloruro de tionilo y son puestos en ebullición a reflujo y con exclusión de la humedad hasta que está terminado el desprendimiento de gases. Luego se separa el exceso de cloruro de tionilo por destilación sobre baño María, se añaden al 30 residuo dos veces, cada vez 10 ml, de benceno anhidro y se

1 concentra en cada caso en vacío. El producto bruto obtenido con un rendimiento de 24,9 g (92% de la teoría) puede ser tratado ulteriormente sin purificación adicional.

b) 1-diazo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butanona

5 A una solución, secada sobre potasa cáustica, de 0,26 moles de diazometano (obtenida a partir de N-metil-N-nitroso-para-toluensulfonamida) en 490 ml de éter se añade gota a gota una solución de 31,1 g (0,118 moles) de cloruro de 2-(2-flúor-4-bifenilil)-propionilo en 100 ml de benceno absoluto, siendo mantenida la temperatura de la mezcla, mediante enfriamiento externo con un baño de hielo seco/metanol, en -22 hasta -20°C. A continuación se sigue agitando durante 30 minutos más a esta temperatura, se retira el baño de enfriamiento y la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes son separados por destilación en vacío, el residuo, que resulta con un rendimiento de 31,3 g (99% de la teoría), de 1-diazo-3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butanona bruta, es tratado ulteriormente sin purificación adicional.

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

31,0 g (0,115 moles) de 1-diazo-3-(2-fluór-4-bifenilil)-2-butanona son disueltos en etanol caliente y son mezclados con agitación en total con 5,0 g de óxido de plata monovalente recientemente preparado, en pequeñas porciones, y en el espacio de aproximadamente 3 horas, ajustándose una temperatura de 50 a 55°C. Se mantiene a esta temperatura durante 3 horas más, se filtra la mezcla y se concentra el producto filtrado por evaporación. El residuo es recogido en éter, filtrado y nuevamente evaporado hasta se-

25

30

1 quedad. El producto es destilado en alto vacío: p. de eb.
128-130°C. Rendimiento: 5,9 g (18% de la teo-
0,05 mm de Hg
ría). Por trituración con éter de petróleo la sustancia pue
de ser llevada a cristalización. Punto de fusión: 56-56,5°C
5 (en éter de petróleo).

d) Acido 3-(2-fluór-4-bifenilil)-butírico

5,8 g (0,0202 moles) de éster etílico de ácido
3-(2-fluór-4-bifenilil)-butírico son disueltos en 150 ml
de metanol y son calentados sobre baño María durante 30 mi-
10 nutos después de haber añadido 30 ml de lejía de sosa 1 N.
El metanol es separado por destilación en vacío en aproxima-
damente cuatro quintas partes, el residuo es diluido con
200 ml de agua y es llevado a pH 3 con ácido clorhídrico,
primero concentrado y luego al 5%. El ácido carboxílico se-
15 parado es recogido con éter, la solución en éter es lavada
dos veces con agua, es secada sobre sulfato de sodio y con-
centrada por evaporación. El residuo, después de recrista-
lizar dos veces en éter de petróleo/ciclohexano (proporción
en volumen 1:1) funde a 96-97°C y el rendimiento es de 5,15
20 g (99% de la teoría).

Ejemplo 3

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

Preparado de modo análogo al Ejemplo 2 a partir
25 de ácido 2-(2-cloro-4-bifenilil)-propiónico.

Rendimiento: 15% de la teoría). P. de eb. 0,04 mm
130-132°C.
de Hg

Ejemplo 4

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

1 Preparado de modo análogo al Ejemplo 2d a partir de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico

Rendimiento: 82% de la teoría. Punto de fusión: 117-118°C (en ciclohexano).

5

Ejemplo 5

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

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 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 en etanol. Se obtienen 7,5 g (78% de la 20 teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

Ejemplo 6

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

25 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).

30

Ejemplo 7Amida 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 ab
5 soluto y son mezclados gota a gota con agitación con 5,05 g
(0,05 moles) de trietanolamina 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
10 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
15 se extrae por agitación sucesivamente con ácido clorhídrico diluído, con agua, con amoníaco diluído y nuevamente con agua. A partir de la solución en éter se separa el disolvente por destilación y el residuo sólido remanente se recristaliza en etanol. Se obtiene la desecada amida de ácido 3-
20 (2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C con un rendimiento de 6,8 g (53% de la teoría).

Ejemplo 8Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25 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. 159-165°C), se mantiene la temperatura durante 150 minutos, luego se enfría y se añaden 200 ml
30 tura durante 150 minutos, luego se enfría y se añaden 200 ml

1 de hielo/agua. El aceite viscoso que precipita en este caso
es recogido en acetato de etilo, es lavado con agua y libe-
rado del disolvente. El residuo se recristaliza en etanol
y de esta manera se obtiene amida de ácido 3-(2-flúor-4-
5 bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C, con un
rendimiento de 4,2 g (65% de la teoría).

Ejemplo 9

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

10 Se calienta a 100°C durante 2 horas en un autocla-
ve una mezcla de 6,5 g (0,023 moles) de éster etílico de
ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, 100 ml de metanol
y 100 ml de amoníaco acuoso al 30%, luego se concentra por
evaporación hasta sequedad, se añaden 50 ml de agua y se
15 extrae por agitación con acetato de etilo. La solución en
acetato de etilo es concentrada por evaporación y el resi-
duo 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°C.

20

Ejemplo 10

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

25 25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifeni-
lil)-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 hu-
medad. Después de ello se separa por destilación bajo pre-
sión reducida la cantidad principal del alcohol en exceso
y se añade el residuo de destilación a una cantidad cinco
30 veces mayor de hielo/agua. Se separa la capa orgánica y se

1 extrae con éter todavía tres veces más. Las capas orgánicas
reunidas son desacidificadas con solución acuosa concentra-
da de carbonato de sodio, son lavadas con agua a neutrali-
dad, secadas sobre sulfato de sodio y destiladas. P. de eb.
5 154-170°C. Punto de fusión: 44-45°C (en éter
0,1 mm de Hg de petróleo). Rendimiento: 22,7 g (79% de la teoría).

Ejemplo 11

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

10 25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifeni-
lil)-butírico y 8,06 g (0,175 moles) de etanol, 0,5 g de
ácido para-toluensulfónico y 100 ml de cloroformo son calen-
tados a reflujo en el aparato separador de agua, hasta que
ya no se separa nada de agua más.

15 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 resi-
20 duo en alto vacío. P. de eb. 149-168°C. Punto
de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo).
0,1 mm de Hg

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

Ejemplo 12

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

25 25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifeni-
lil)-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
30 de la humedad. Después del enfriamiento se separa la capa

1 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,
5 punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 23,0 g (80% de la teoría).
0,1 mm de Hg

Ejemplo 13

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

10 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 continuación se calienta durante 10 minutos sobre baño María.
15 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.
20 El residuo se destila en alto vacío, p. de eb. 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.
0,1 mm de Hg

Los nuevos compuestos de la fórmula general I
25 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, y preferiblemente de 100 a 300 mg y la dosis diaria es
30 de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

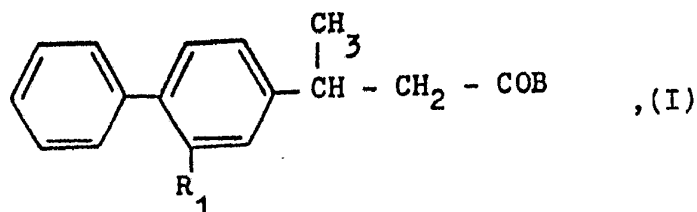
REIVINDICACIONES

1

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

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

10

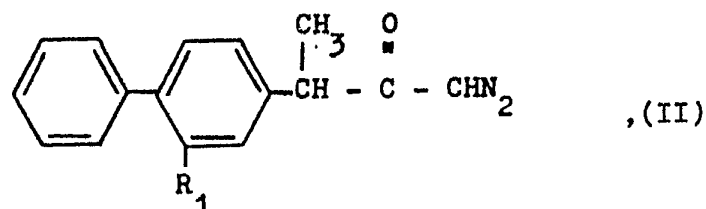


15

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 se somete a transposición una diazocetona de la fórmula general

20

25



30

1 en la que R_1 es como arriba se ha definido, en presencia
de agua para formar el correspondiente ácido carboxílico,
en presencia de alcoholes para formar los correspondientes
ésteres, y en presencia de amoníaco para formar las corres-
5 pondientes amidas de la fórmula general I; y los racematos
eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristaliza-
ción fraccionada de sus sales con bases ópticamente acti-
vas en sus dos componentes ópticamente activos individua-
les y, en caso deseado, compuestos de la fórmula general
10 I obtenidos, en la que B significa el grupo alcoxi, se sa-
ponifican para formar compuestos de la fórmula general I,
en la que B representa el grupo hidroxí y, en caso deseado,
compuestos de la fórmula general I obtenidos en la que B
es el grupo hidroxí, se transforman, de acuerdo con méto-
15 dos en sí usuales, en sus ésteres o en sus sales mediante
bases orgánicas o inorgánicas o, caso de que se desee, pa-
ra 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 represen-
20 ta un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, con amoníaco a
temperaturas elevadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque la transposición de las diazocetonas
es catalizada con óxido de plata monovalente, tiosulfato
25 de sodio, hidróxido de potasio en metanol/agua, aminas ter-
ciarias en alcohol bencílico, o mediante iluminación.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
caracterizado porque la utilización de benzoato de plata
en trietilamina en presencia de butanol terciario

30 4ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos

1 derivados de bifenilo.

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

Esta Memoria consta de ventiuna hojas escritas a
5 máquina por una sola de sus caras.

3 ABR. 1978

Madrid,

P.A.
Alberto de Cárdenas
Por Poder



10

15

20

25

30