

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	NUMERO	446600	10 A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	3 ABR.	

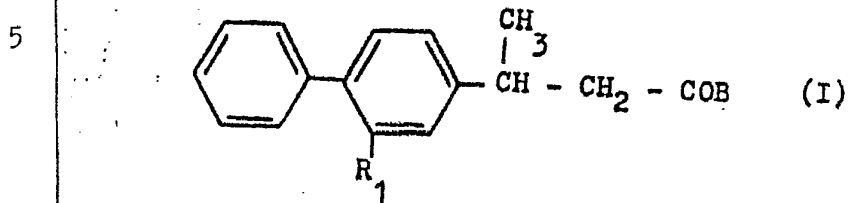
PATENTE DE INVENCION

P.- 60.929

Case 5/601 XII  
Div. XII

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 DERIVADOS DE BIFENILO"		
71 SOLICITANTE (S)		
DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-7950 Biberach/Riss, Republica 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 nuevos derivados de bi-  
fenilo de la fórmula general I,



10 a sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgáni-  
cas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo hi-  
droxi, 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.

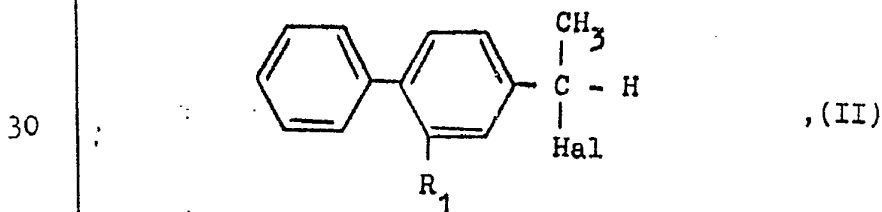
En la fórmula general I anterior:

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

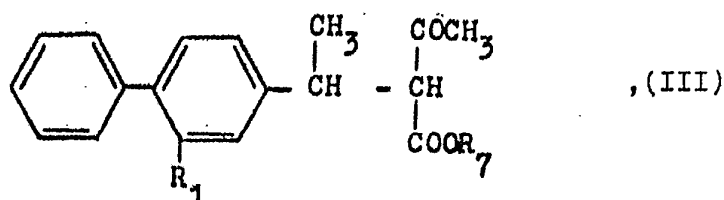
B significa el grupo hidróxi, un grupo alcoxi  
o aralcoxi o el grupo amino.

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

25 Se ha encontrado que pueden obtenerse compues-  
tos de la fórmula general I, en la que B significa un grupo  
hidroxi o un radical alcoxi o aralcoxi, de modo ventajoso  
y con muy buenos rendimientos, también haciendo reaccionar  
un compuesto de la fórmula general



1 en la que  $R_1$  tiene los significados arriba mencionados y  
 Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un  
 átomo de cloro, bromo o yodo, primero con una sal de metal  
 alcalino de un éster de ácido acetoacético para formar un  
 5 compuesto de la fórmula general



en la que el radical  $R_7$  significa un radical alcoholo o  
 aralcoholo cualquiera.

15 Las sales de metal alcalino de la forma enóli-  
 ca del éster de ácido acetoacético son compuestos conoci-  
 dos. Para su preparación se hace reaccionar un éster de  
 ácido acetoacético de manera en sí conocida con la solu-  
 ción de un alcoholato de metal alcalino. Preferiblemente,  
 20 se utiliza el éster etílico de ácido acetoacético en forma  
 de derivado sódico, que constituye un producto comercial  
 barato.

La reacción de compuestos de la fórmula general  
 II se lleva a cabo en general en un carbinol como disolven-  
 25 te, convenientemente en el carbinol con el que está esteri-  
 ficado el ácido acetoacético.

Para acelerar la reacción se calienta. En este  
 caso se separa el halogenuro de metal alcalino, que después  
 del enfriamiento es eliminado por filtración. El producto  
 30 filtrado contiene los nuevos ésteres de ácido  $\beta$ -cetocar-

1 boxílico de la fórmula III, que son susceptibles de ser destilados.

5 Los ésteres de ácido  $\beta$ -cetocarboxílico de la fórmula III son sometidos a continuación a un desdoblamiento para formar los ésteres de la fórmula I. Este desdoblamiento se efectúa bajo la influencia de álcalis fuertes. Preferiblemente se utiliza, no obstante, el método de la alcoholólisis. En este caso se trabaja preferiblemente en presencia de cantidades catalíticas de un alcóxido tal como, por ejemplo, etilato de sodio, en un carbinol anhidro, tal como etanol, calentando y separando constantemente por destilación la mezcla resultante de acetato de etilo y el carbinol en forma de azeótropo. En este caso resultan los ésteres de la fórmula general I.

15 La formación de cetonas como subproductos, tal como aparecen en el desdoblamiento del éster de la fórmula general III con lejías alcalinas es evitada prácticamente en este caso, y el rendimiento de los ésteres de la fórmula general I es excelente.

20 Los ésteres de ácido  $\beta$ -cetocarboxílico de la fórmula general III pueden ser no obstante también desdoblados por la acción de ácidos, por ejemplo de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico diluido, para formar los compuestos de la fórmula general I, en la que B significa un grupo hidroxil.

25 Los ésteres de la fórmula general I pueden ser transformados, por saponificación alcalina o ácida, en los ácidos libres de la fórmula general I.

30 Los compuestos de la fórmula general I, si no habían sido preparados a partir de productos intermedios

1 ópticamente activos, resultan en forma de racematos, que  
pueden ser desdoblados con facilidad mediante cristaliza-  
ción fraccionada de sus sales con bases ópticamente acti-  
vas en sus dos componentes individuales ópticamente acti-  
5 vos. Se ha acreditado en este caso especialmente el desdo-  
blamiento de racematos con quinina.

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

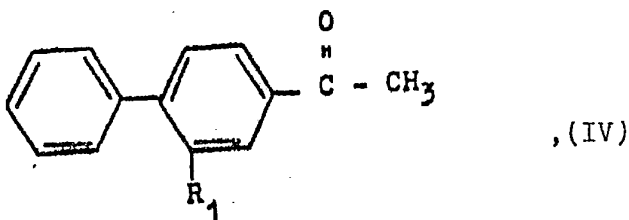
Si de acuerdo con el procedimiento arriba in-  
dicado se obtiene un ácido de la fórmula general I (aquí  
significa B el grupo hidroxilo), éste puede ser transforma-  
do en caso deseado a continuación, de manera en sí conoci-  
da, en sus ésteres.  
20

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 acre-  
25 ditado especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexi-  
lamina y piperazina.

Si se quieren obtener compuestos de la fórmula  
general I, en la que B significa el grupo amino, se hace  
reaccionar con amoniaco un éster de la fórmula general I,  
30 en la que B representa un grupo alcoxi. La reacción se lle-

1 va a cabo convenientemente en un disolvente inerte, prefe-  
riblemente 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  
5 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.

Los compuestos de partida de la fórmula gene-  
ral II pueden obtenerse con facilidad por reducción de ce-  
10 tonas de la fórmula



15

con hidruros metálicos complejos, especialmente con boro-  
hidruro de sodio, siendo transformados los compuestos hi-  
20 droxílicos que se forman en primer término, de manera en  
sí conocida por tratamiento, por ejemplo, con hidrácidos  
halogenados, con un halogenuro de fósforo o un halogenuro  
de tionilo, en los compuestos de la fórmula II.

Las cetonas de la fórmula general IV son pre-  
25 parados, por ejemplo, a partir de 3'-halógeno-4'-amino-a-  
cetofenonas por diazotación y subsiguiente reacción con  
benceno en presencia de lejía de sosa o acetato de sodio.  
Así, por ejemplo, se preparó 4-acetil-2-cloro-bifenilo de  
punto de fusión 42-44°C y p. de eb. 0,1 mm de Hg 134-142°C.

30

1 No obstante, estos compuestos de partida pueden ser sinte-  
tizados también por reacción de halogenuros de metilmagne-  
sio con 4-ciano-2-halógeno-bifenilos apropiados y subsi-  
guiente hidrólisis de los halogenuros de cetiminmagnesio  
5 resultantes. De esta manera se obtuvo, por ejemplo, 4-ace-  
til-2-fluor-bifenilo de punto de fusión 97-98°C.

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

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

15 Acido 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

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  
20 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

25 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 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 DOEP-  
30 FNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

1                   Ratas FW-49 machos con un peso de 120-150 g  
recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la  
provocación del edema, por sonda de garganta. 5 horas des-  
pués de la provocación del edema se compararon los valores  
5 de hinchazón promediados de los animales tratados con sus-  
tancia 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  
10 a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE<sub>35</sub>).

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.  
111 544 (1962)), la inyección por vía subplantar de 0,05  
15 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.

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  
20 correspondían 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 en-  
25 tre 130 y 150 g. Los animales recibieron las sustancias a  
ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días sucesi-  
vos, una vez por día, en forma de trituración en tilosa ad-  
ministrada por sonda de garganta. Cuatro horas después de  
la última administración los animales fueron muertos. La  
30 mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úl-

1 ceras. 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. Pharma-  
col. exp. Therap. 96, 99 (1949)), la  $DE_{50}$ .

5 d) Toxicidad aguda.

La  $DL_{50}$  fue determinada después de administra-  
ción 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 par-  
tir del porcentaje de los animales que murieron en el espa-  
cio 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  
20 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:

Los compuestos mencionados superan a la cono-  
cida fenilbutazona en su deseado efecto antiflogístico.

25 La toxicidad y la ulcerogénesis de estas sus-  
tancias 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 men-  
30 cionados una amplitud terapéutica claramente más favorable

que la que es conocida para la fenilbutazona.

TABLA

Sustancia	Edema con cao- lín DE <sub>35</sub> per- oral mg/kg	Edema con ca- rragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Índice terapéutico	
				mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabili- dad.	Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsu- dativo DI <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>	Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsu- dativo DI <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				

que la que es conocida para la fenilbutazona.

TABLA

Sustancia	Edema con cao- lín DE <sub>35</sub> per- oral mg/kg	Edema con ca- rragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor medio DE <sub>35</sub> mg/kg	Toxicidad ag	
				mg/kg	Lí: co da
Fenilbutazona	58	69	63,5	864	
A	11	9,3	10,1	970	
B	10,5	9,4	9,95	980	
C	26,0	26,0	26,0		

lor dio $\frac{35}{\text{kg}}$	Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabili- dad.	Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsu- dativo $\text{DL}_{50}/\text{DE}_{35}$
3,5	864	793 - 942	13,6
0,1	970	740 - 1270	96
2,95	980	649 - 1480	98,5
5,0			

TABLA (2)

Sustancia	Valor medio DE <sub>35</sub>	Efecto ulcerógeno		Indice terapéutico
		MD <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

Indice terapéutico

Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo  
DE<sub>50</sub>(U)/DE<sub>35</sub>

TABLA (2)

Sustancia	Valor medio DE <sub>35</sub>	Efecto ulcera	
		ED <sub>50</sub> (U) mg/kg	Margen de con 95% de probal mg/kg
Fenilbutazona	63,5	106	
A	10,1	28,0	15,38 - 50
B	9,95	27,0	15,88 - 40
C	26	81,0	64,80 - 10

Efecto ulcerógeno	Índice terapéutico
Margen de confianza con 95% de probabilidad mg/kg	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo $DE_{50}(U)/DE_{35}$
	1,67
15,38 - 50,96	2,77
15,88 - 45,90	2,71
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 agitación y enfriamiento. Después de terminada la introducción de amoníaco se prosigue la agitación durante 30 minutos más. luego la carga de reacción se incorpora en 1.500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

15 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 2

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

A una solución de 5,80 g (0,252 moles) de sodio en 150 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota con agitación 32,7 g (0,252 moles) de éster etílico de ácido acético, se prosigue la agitación durante 30 minutos más,

1 luego se añade gota a gota la solución de 61,0 g (0,259 moles) de 1-cloro-1-(2-flúor-4-bifenilil)-etano en 150 ml de etanol absoluto y a continuación se calienta a reflujo durante 12 horas. Después del enfriamiento se separa por filtración del cloruro de sodio resultante y a partir del producto filtrado se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 500 ml de agua y el producto de reacción se recoge en éter. La solución en éter es lavada con agua, secada y liberada del disolvente, quedando un residuo líquido, que se destila en vacío.

5 El producto heterogéneo, que se puede obtener con un rendimiento de 60 g, es descompuesto por cromatografía en columna sobre 2 kg de gel de sílice utilizando inicialmente éter de petróleo y posteriormente una mezcla de éter de petróleo y cloruro de metileno en la proporción en volumen de 9:1 para la elución en 2 componentes.

15 El primer componente es, según los espectros y el análisis elemental, éster etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de p. de eb. 0,1 mm de Hg 155-165°C, punto de fusión: 56-56,5°C (en éter de petróleo).

20 El rendimiento es de 13,21 g (18% de la teoría).

El segundo componente es una mezcla de los dos diastereoisómeros posibles (espectro de H-NMR) del éster etílico de ácido 2-acetil-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico en la proporción cuantitativa aproximada de 1:1 de p. de eb. 0,1 mm de Hg 160-180°C. El rendimiento es de 15,0 g (18% de la teoría).

25

Calc:	C	73,15	H	6,45
Enc:	C	73,40	H	6,46

30

1

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

5 A una solución de 75 mg de sodio en 4,00 g (0,087 moles) de etanol absoluto se agregan 11,80 g (0,036 moles) de éster etílico de ácido 2-acetil-3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y la carga de reacción se calienta de manera que la mezcla resultante de etanol y acetato de etilo pasa gota a gota sobre una columna de Vigreux de 10 cm.

10 Después de aproximadamente  $2 \frac{1}{2}$  horas se agregan de nuevo 4,00 g de etanol absoluto. La reacción está terminada después de 5 horas. Después de este tiempo el etanol en exceso es separado por destilación, el residuo remanente es mezclado con 150 ml de ácido clorhídrico al 5% y es recogido en

15 éter. A partir de la solución en éter lavada con agua, se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente se destila en alto vacío y se obtienen 8,42 g (82% de la teoría) de éster etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de p. de eb. 0,1 mm de Hg 150-170°D.; punto de

20 fusión 56-56,5°C (en éter de petróleo).

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

25 Se disuelven 9,0 g (0,0314 moles) de éster etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico en 150 ml de metanol, se añade lejía de potasa al 30% hasta reacción fuertemente alcalina y se calienta a reflujo durante 30 minutos la mezcla de reacción. A continuación se separa el disolvente por destilación, se disuelve con agua el residuo

30

1 sólido remanente y se acidifica con ácido clorhídrico di-  
luido. El ácido precipitado es filtrado con succión, lavado  
con agua, secado y recristalizado en ciclohexano/éter de  
petróleo en la proporción en volumen 1:1. El ácido 3-(2-  
5 -flúor-4-bifenilil)-butírico funde a 96-97°C. El rendimien-  
to es de 6,7 g (83% de la teoría).

#### Ejemplo 5

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

10 Se disuelven con agitación 42,6 g (0,28 moles)  
de sal sódica de éster etílico de ácido acetoacético en 200  
ml de etanol absoluto, luego se añaden gota a gota 59,5 g  
(0,252 moles) de 1-cloro-1-(2-flúor-4-bifenilil)-etano y a  
15 continuación se calienta a reflujo durante 30 minutos. Des-  
pués del enfriamiento se filtra con succión el cloruro de  
sodio resultante y a partir del producto filtrado se separa  
el disolvente por destilación en vacío. El residuo remanen-  
te se mezcla con 300 ml de agua, el producto de reacción se  
20 recoge en éter y la solución en éter se lava con agua, se  
seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente,  
quedando un residuo líquido, que se destila en vacío.

Se obtiene el éster arriba citado en forma de  
líquido incoloro de p. de eb. 0,1 mm de Hg 155-167°C con un  
25 rendimiento de 50,5 g (61% de la teoría).

#### Ejemplo 6

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

30 A una solución de 2,53 g (0,11 moles) de sodio

1 en 70 ml de etanol absoluto se añaden gota a gota con agi-  
tación 14,3 g (0,11 moles) de éster etílico de ácido aceto-  
acético, se prosigue la agitación durante 30 minutos más,  
luego se añaden gota a gota 25,1 g (0,10 moles) de 1-cloro-  
5 1-(2-cloro-4-bifenilil)-etano y se calienta a continuación  
durante 30 minutos a reflujo. Después del enfriamiento se  
filtra con succión el cloruro de sodio resultante y a par-  
tir del producto filtrado se separa el disolvente por des-  
tilación en vacío. El residuo remanente se mezcla con 250  
10 ml de agua y se le recoge luego en éter. A continuación la  
solución en éter es lavada con agua, secada y liberada del  
disolvente, quedando un residuo líquido, que se añade a una  
solución de 280 mg (0,0122 moles) de sodio en 16,0 g (0,348  
moles) de etanol absoluto, después de lo cual se calienta  
15 la carga de reacción de modo tal que la mezcla resultante  
de etanol/acetato de etilo pasa gota a gota sobre una co-  
lumna de Vigreux de 10 cm. Después de alrededor de  $2\frac{1}{2}$  ho-  
ras se agregan de nuevo 16,0 g de etanol absoluto. La reac-  
ción está terminada después de 5 horas. Luego se agregan  
20 500 ml de metanol y la solución se mezcla con lejía de po-  
tasa al 30% hasta reacción fuertemente alcalina. Entonces  
se calienta durante 30 minutos a reflujo y se separa el di-  
solvente por destilación. El residuo es mezclado con 250 ml  
de agua y extraído por agitación con éter. La solución en  
25 éter es desechada. La solución alcalina acuosa se acidifica  
con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. La so-  
lución en éter es lavada con agua, secada y liberada del  
disolvente. El residuo sólido remanente es disuelto en 400  
ml de acetona/acetato de etilo (1:1) y es mezclado con ci-  
30 clohexilamina hasta reacción alcalina. El precipitado for-

1 mado es filtrado con succión y lavado con acetato de etilo.  
A partir de la sal de ciclohexilamina obtenida de este mo-  
do se pone en libertad, por tratamiento con ácido clorhí-  
drico al 10%, el ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico  
5 buscado, que después de la recristalización en ciclohexano  
funde a 117-118°C.

#### Ejemplo 7

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

10 Una solución de 10,35 g (0,0375 moles) de clo-  
ruro 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  
15 de solución acuosa al 30% de amoníaco. Una vez terminada la  
adición, se continúa agitando durante 15 minutos, a conti-  
nuación se incorpora la mezcla de reacción en 300 ml de  
agua, se filtra con succión el precipitado formado y se la-  
va ulteriormente bien con agua. Luego se disuelve el produc-  
20 to bruto en acetato de etilo/dietil/éter (1:1), se seca y  
se separa el disolvente por destilación. El residuo rema-  
nente es recristalizado en etanol. Se obtienen 7,5 g (78%  
de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-bu-  
tírico de punto de fusión 120-121°C.

25

#### Ejemplo 8

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

30 En una mesa fundida de 4,4 g (0,017 moles) de  
ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico se introduce una co-

1 rriente 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 120-212°C (en etanol).

#### Ejemplo 9

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

10 12,9 g (0,05 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bife-  
nilil)-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 en-  
15 friada a -20 hasta -30°C se incorporan gota a gota 5,4 g  
(0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Se con-  
tinúa agitando durante 15 minutos a esta temperatura, se  
introduce amoníaco gaseoso seco hasta una reacción clara-  
mente amoniacaal, se continúa agitando durante 4 horas a la  
temperatura ambiente y se deja reposar durante 12 horas.  
20 El residuo que queda después de haber separado por destila-  
ción 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  
25 agua. A partir de la solución en éter se separa el disol-  
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).

30

Ejemplo 10Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

Se calienta a 100°C durante 2 horas en un auto-clave 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 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 obtienen 4,72 g (80% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

Ejemplo 11Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

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

1 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 teo-  
ría).

5 Ejemplo 12

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

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

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

20

Ejemplo 13

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

25 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 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  
30 saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se

1 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). Rendimien-  
to: 23,0 g (80% de la teoría).

5

Ejemplo 14

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

10 0,5 g (0,011 moles) de etanol en 3 ml de piri-  
dina son mezclados cuidadosamente, enfriando con hielo, con  
2,00 g (0,0072 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bife-  
nilil)-butírico (preparado como en el Ejemplo 8). A conti-  
nuación se calienta durante 10 minutos sobre baño María.  
Se vierte en hielo/agua y se acidifica cuidadosamente con  
15 ácido clorhídrico concentrado. El éster separado en forma  
oleosa es recogido en éter, es lavado con agua, con solu-  
ción saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua,  
es secado sobre sulfato de sodio y concentrado por evapora-  
ción. El residuo se destila en alto vacío, p. de eb. 0,1 mm  
20 de Hg 145-170°C y se recristaliza finalmente en éter de pe-  
tróleo. Se obtienen 1,45 g (71% de la teoría) de cristales  
incolores de punto de fusión 44-45°C.

25

30

Los nuevos compuestos de la fórmula general I  
pueden ser incorporados, para la administración farmacéu-  
tica, eventualmente en combinación con otras sustancias ac-  
tivas 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.

REIVINDICACIONES

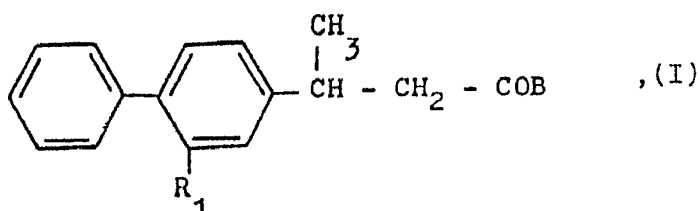
1

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

5

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

10

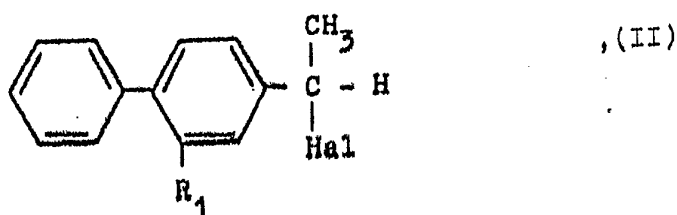


15

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, un radical alcoxi o aralcoxi, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II

20

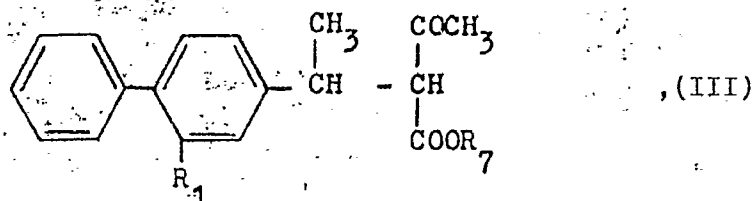
25



30

1 en la que  $R_1$  tiene los significados arriba indicados y Hal significa un átomo de halógeno, primero con una sal de metal alcalino de un éster de ácido acetoacético para formar un compuesto de la fórmula general III

5



10

en la que el radical  $R_7$  significa un radical alcoholo o aralcoholo, en un disolvente, y a continuación se desdobla el éster de ácido  $\beta$ -cetocarboxílico de la fórmula general III mediante álcalis fuertes; y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes ópticamente activos individuales y, en caso deseado, compuestos de la fórmula general I obtenidos, en la que B significa el grupo alcoxi, se saponifican para formar compuestos de la fórmula general I, en la que B representa el grupo hidroxilo, y, en caso deseado, compuestos de la fórmula general I obtenidos en la que B es el grupo hidroxilo, se transforman, de acuerdo con métodos en sí usuales, en sus ésteres o en sus sales mediante bases orgánicas o inorgánicas o, caso de que se desee, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical amino, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, con amoníaco a temperaturas

15

20

25

30

1 elevadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque en calidad de disolventes se utiliza un carbinol, con el que también está esterificado el ácido

5 acetoacético.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque los ésteres de ácido  $\beta$ -ce-

10 to-carboxílico de la fórmula general III son calentados en presencia de cantidades catalíticas de un alcóxido en carbinol anhidro, siendo separada por destilación la mezcla resultante de acetato de etilo y del carbinol.

4ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BIFENILO".

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

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

Madrid, 3 ABR. 1974

P.A.

20

Alberio de   
Por Poder.

25

30

I F-T.