

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

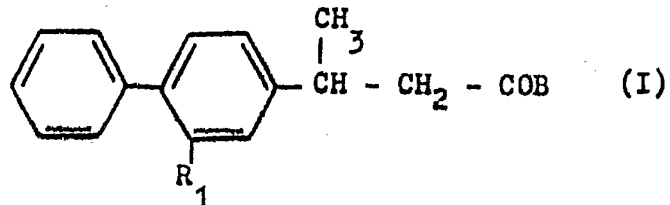
19	ES	11	NÚMERO	446700	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	03 ABR. 1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 60.930
Case 5/601 XIII
Div. XIII

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NÚMERO				
	P 23 41 507.8		16.8.73		Rep.Fed.Al.
47	FECHA DE PUBLICIDAD	31	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"				
	14 FEB. 1976				
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. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ				

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



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.

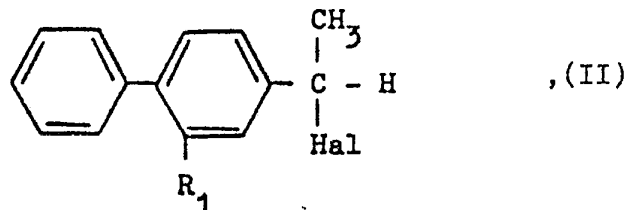
En la fórmula general I anterior:

R_1 significa un átomo de cloro o flúor y

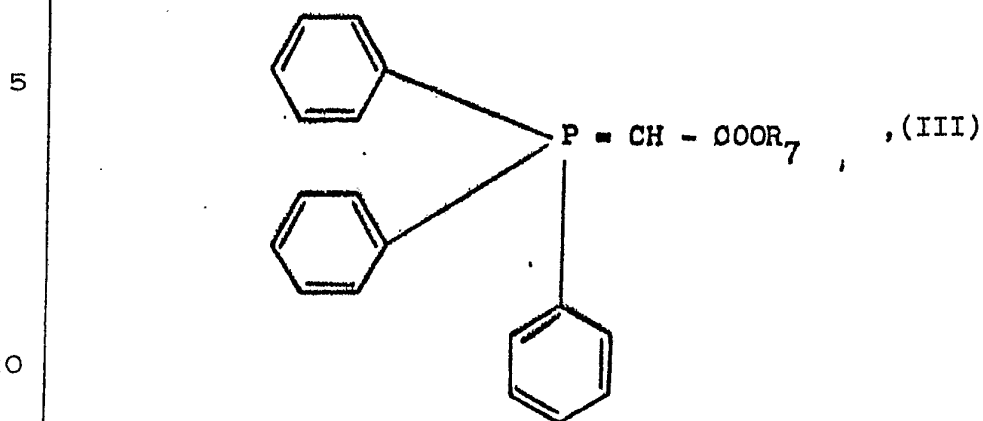
B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o el grupo amino.

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

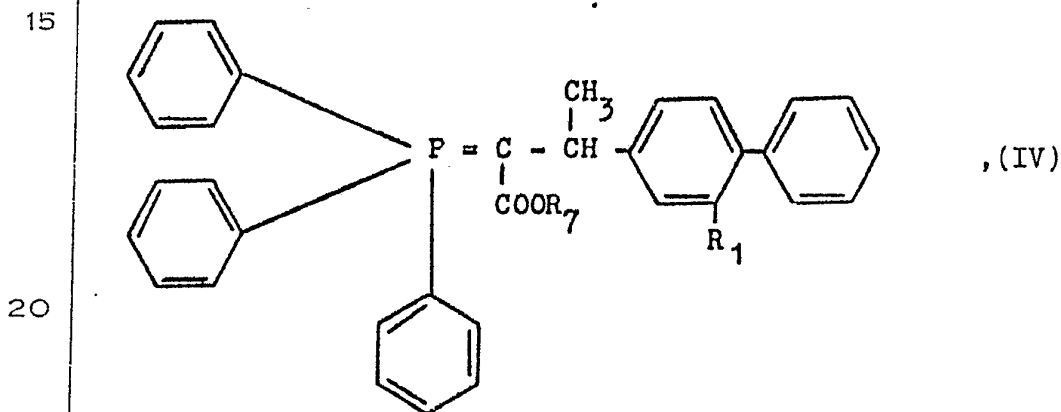
25 Compuestos de la fórmula general I, en la que B representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi, pueden obtenerse de manera ventajosa y con buenos rendimientos, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general



1 en la que R_1 es como arriba se ha definido y Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, con un compuesto de la fórmula general



en la que R_7 significa un radical alcohilo ó aralcohilo, primero para formar un compuesto de la fórmula general



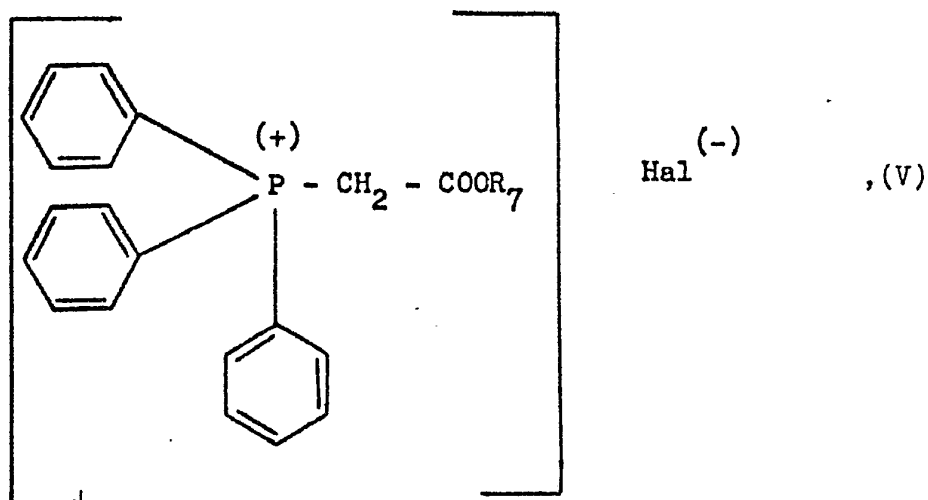
25 en la que R_1 y R_7 poseen los significados arriba mencionados, y transformando a éste a continuación en un compuesto de la fórmula general I.

30 En las fórmulas III y IV los grupos alcohilo abarcan preferiblemente los grupos metilo, etilo, propilo, iso propilo, butilo, isobutilo y pentilo, y los grupos aralcohilo abarcan los grupos bencilo, 2-feniletilo, 4-bifenilil

metilo, 2-(4-bifenilil)-etilo.

La reacción de un compuesto de la fórmula general II con un compuesto de la fórmula general III para formar un compuesto de la fórmula general IV se efectúa por calentamiento en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo el acetato de etilo, tetrahidrofurano o tolueno, convenientemente a temperaturas entre 60 y 120°C. En este caso se emplea ventajosamente la cantidad molar doble del compuesto de la fórmula III, calculado con relación a la cantidad molar del compuesto de la fórmula II.

En el transcurso de la reacción se precipita el éster de halogenuro de carboximetil-trifenil-fosfonio de la fórmula general



que a continuación es filtrado con succión. El compuesto de la fórmula general IV permanece en el producto filtrado. El producto filtrado es concentrado, calentado con una base fuerte, preferiblemente con una lejía alcalina, y después de ello es acidificado. De este modo se obtiene un compuesto de la fórmula general I, en que B significa el grupo hi-

1 droxi. No obstante, si el compuesto de la fórmula IV es ca-
lentado con agua en lugar de con una base, se aísla un com-
puesto de la fórmula general I, en la que B posee los signi-
ficados de un radical alcoxi o aralcoxi, dependiendo de cual
5 de estos significados tuviera R₇ en el compuesto de la fór-
mula general III.

Los compuestos de la fórmula general I, si no ha-
bían sido preparados a partir de productos intermedios ópti-
camente activos, resultan en forma de racematos, que pueden
10 ser desdoblados con facilidad mediante cristalización frac-
cionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus
dos componentes individuales ópticamente activos. Se ha acre-
ditado en este caso especialmente el desdoblamiento de ra-
cematos con quinina.

15 Si se obtienen compuestos de la fórmula general I,
en la que B significa el grupo alcoxi, éstos pueden ser trans-
formados en caso deseado, a continuación, por saponificación,
por ejemplo con una lejía alcalina, en los ácidos (B = radi-
cal hidróxi) o en sus sales de la fórmula general I. A par-
20 tir de las sales obtenidas eventualmente de este modo se
pueden poner en libertad los ácidos libres por acidifica-
ción con un ácido mineral. La saponificación puede ser cata-
lizada también en medio ácido.

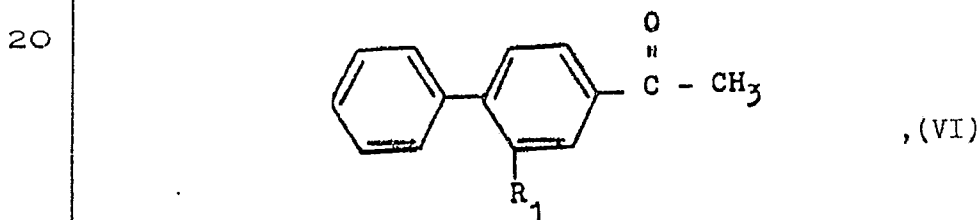
Si de acuerdo con el procedimiento arriba indica-
25 do se obtiene un ácido de la fórmula general I (aquí signi-
fica B el grupo hidróxi), éste puede ser transformado en ca-
so deseado a continuación, de manera en sí conocida, en sus
ésteres.

Los ácidos de la fórmula general I, en que B sig-
30 nifica el grupo hidróxi, pueden ser transformados en caso de

1 seado en sales, por ejemplo en las sales con bases orgáni-
cas o inorgánicas. Como bases orgánicas se han acreditado
especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexilamina y
piperazina.

5 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 ca-
bo convenientemente en un disolvente inerte, preferiblemen-
10 te en un alcohol o en un hidrocarburo aromático, a tempera-
tura 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-
la general I, en la que B representa un átomo de halógeno,
15 es decir un halogenuro de ácido.

Los compuestos de partida de la fórmula general
II pueden obtenerse con facilidad por reducción de cetonas
de la fórmula general



25 con hidruros metálicos complejos, especialmente con boro-
hidruro de sodio, y subsiguiente reacción de los compues-
tos hidroxílicos así formados, de manera en sí conocida por
tratamiento, por ejemplo, con hidrácidos halogenados, con
un halogenuro de fósforo o un halogenuro de tionilo.

30 Las cetonas de la fórmula general VI son prepa-

1 radas, por ejemplo, a partir de 3'-halógeno-4'-amino-aceto-
fenonas por diazotación y subsiguiente reacción con bence-
no en presencia de lejía de sosa o acetato de sodio. Así,
por ejemplo, se preparó 4-acetil-2-cloro-bifenilo de punto
5 de fusión 42-44°C y p. de eb. 0,1 mm de Hg 134-142°C. No obs-
tante, estos compuestos de partida pueden ser sintetizados
también por reacción de halogenuros de metilmagnesio con
4-ciano-2-halógeno-bifenilos apropiados y subsiguiente hi-
drólisis de los halogenuros de cetiminmagnesio resultan-
10 tes. De esta manera se obtuvo, por ejemplo 4-acetil-2-flúor-
-bifenilo de punto de fusión 97-98°C.

Los compuestos de partida de la fórmula general
III son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse
de modo análogo a métodos conocidos en la bibliografía,
15 véase Isler y otros, Helv. chim. Acta 40, 1243 (1957).

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

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

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

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

25 y

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

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
30 la pata posterior de la rata, así como en cuanto a su ulce

1 rogénesis y su toxicidad aguda después de administración
por vía oral a la rata.

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

5 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
10 se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por
DOEFFNER y CERLETTI (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-
15 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-
20 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 (DE_{35}).

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

25 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
30 60 minutos antes de la provocación del edema.

1 Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de haber provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los explicados para el edema con caolín.

5 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 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} .

15 d) Toxicidad aguda.

La DL_{50} fue determinada después de administración por vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (a partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa.

El cálculo de la DL_{50} se efectuó siempre que fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON, a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

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 en

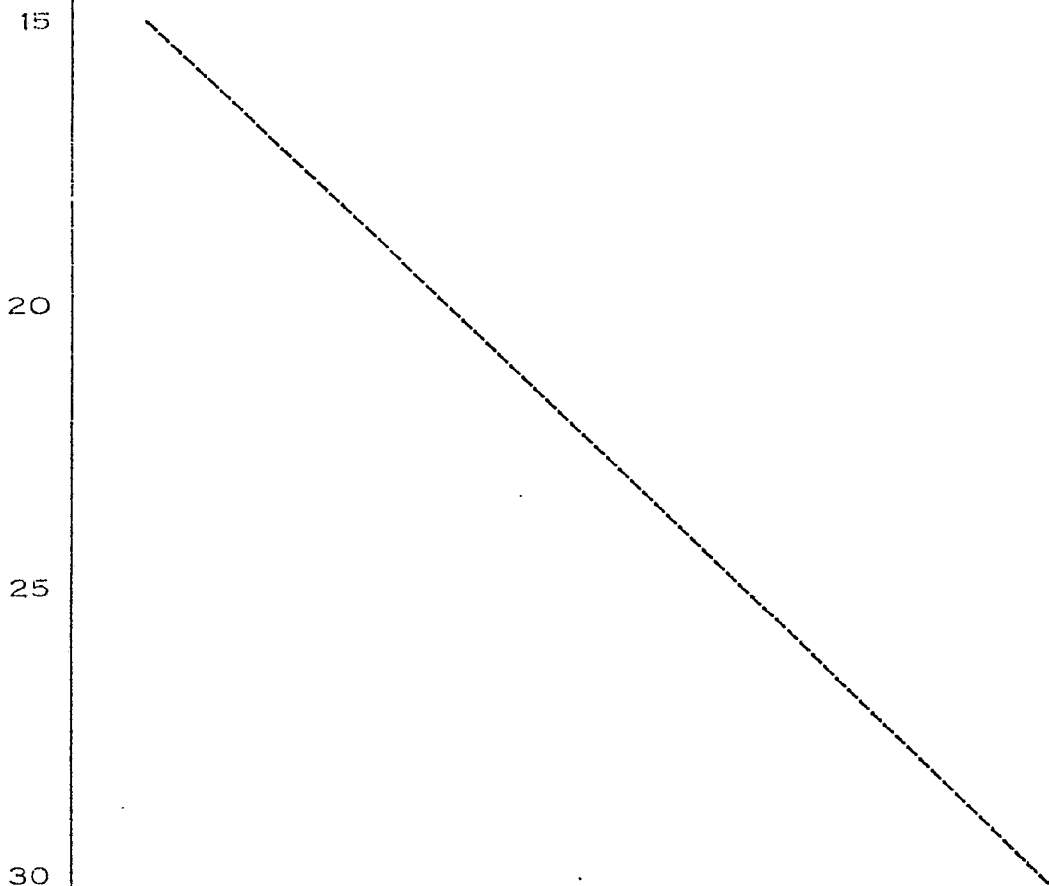
30

1 sayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el del ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina).

5 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.

10 La toxicidad y la ulcerogénesis de estas sustancias no son acrecentadas en la medida en que se hubiera podido esperar según el aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten esperar para los compuestos mencionados una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.



30 25 20 15 10 5

Sus- tan- cia	Edema con caolin DE ₃₅ per- oral mg/kg	Edema con carrageni- na DE ₃₅ peroral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata.		Indice terapéutico Proporción entre efecto tóxico y efecto anti- exudativo DL ₅₀ / DE ₃₅
				mg/kg	Límites de con- fianza con 95% de probabilidad	
Fenil- butazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A	11	9,3	10,1	970	740 - 1270	96
B	10,5	9,4	9,95	980	649 - 1480	98,5
C	26,0	26,0	26,0			

Sustancia	Valor medio DE ₃₅	Efecto ulcerógeno		Índice terapéutico
		DE ₅₀ (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

30 25 20 15 10 5

1 Los siguientes Ejemplos explican el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1

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

5 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 agi
10 tación 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

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

a) Ester etílico de ácido 1-(2-flúor-4-bifenilil)-1-etil7-(trifenilfosforaniliden)-acético.

25 69,7 g (0,20 moles) de trifenilfosfín-etoxicar bonilmetileno (punto de fusión 124-125°C) son calentados a reflujo con agitación durante 54 horas con 17,9 g (0,10 moles) de 1-bromo-1-(2-flúor-4-bifenilil)-etano en 300 ml de acetato de etilo absoluto. Después de este tiempo se filtra con succión el bromuro de carboetoximetil-trifenil-fog fonio precipitado (27 g) y se desecha. A partir del produc
30 to filtrado se separa el disolvente por destilación en va-

1 cío y se obtiene el éster etílico de ácido 1-(2-flúor-4-
-bifenilil)-1-etil7-(trifenilfosforamiliden)-acético en
forma de líquido espeso, que es tratado ulteriormente como
producto bruto.

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

El éster bruto obtenido se disuelve en 500 ml
de metanol, se añaden 150 ml de lejía de potasa al 20% y
luego se calienta a reflujo durante una hora. Después de
este tiempo se separa por destilación el metanol, se mez-
10 cla el residuo con 600 ml de agua y se extrae por agita-
ción dos veces cada vez con 200 ml de éter. La solución
en éter es desechada. Luego la solución acuosa es acidifi-
cada con ácido clorhídrico diluído y el precipitado sepa-
rado es recogido en éter. La solución en éter es lavada con
15 agua, secada y liberada del disolvente.

Se obtienen 13, 1 g (51% de la teoría) de ácido
3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 96-
-97°C (en éter de petróleo/ciclohexano en la proporción
en volumen 1:1).

20 Ejemplo 3

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

a) Ester etílico de ácido 1-(2-cloro-4-bifeni-
lil)-1-etil7-(trifenilfosforaniliden)-acético

Se calientan a reflujo, 7,55 g (0,0256 moles) de
25 1-(2-cloro-4-bifenilil)-1-bromo-etano y 17,4 g (0,050 mo-
les) de trifenilfosfín-etoxicarbonilmetileno en 100 ml de
acetato de etilo absoluto durante 84 horas, luego se tra-
ta tal como se describe en el Ejemplo 2a, y se obtiene el
éster arriba mencionado en forma de producto semisólido,
30 que es tratado ulteriormente sin purificación adicional.

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

Se emplea el éster bruto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 17a y se trabaja del mismo modo que se describe en el Ejemplo 2a) obteniéndose el ácido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico buscado, que después de la recristalización en ciclohexano funde a 117-118°C. El rendimiento es de 2,96 g (43% de la teoría).

Ejemplo 4Amida 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 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 teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

Ejemplo 5Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

En una masa fundida de 4,4 g (0,017 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico se introduce una corriente de amoníaco. Se calienta durante 3 horas a 120-130°C, luego durante 4 horas a 180-190°C, y se deja enfriar.

Rendimiento: 3,4 g (78% de la teoría). Punto de

1 fusión 120-121°C (en etanol).

Ejemplo 6

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

5 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
friada a -20 hasta -30°C se incorporan gota a gota 5,4 g
10 (0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Se con
tinúa agitando durante 15 minutos a esta temperatura, se in
troduce amoníaco gaseoso seco hasta una reacción claramen
te amoniacal, se continúa agitando durante 4 horas a la tem
peratura ambiente y se deja reposar durante 12 horas. El
15 residuo que queda después de haber separado por destilación
el disolvente se recoge en éter, y la solución en éter se
extrae por agitación sucesivamente con ácido clorhídrico di
luído, con agua, con amoníaco diluído y nuevamente con
agua. A partir de la solución en éter se separa el disol
vente por destilación y el residuo sólido remanente se re
20 cristaliza en etanol. Se obtiene la descada 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

25 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 meta
nol y 100 ml de amoníaco acuoso al 30%, luego se concentra
por evaporación hasta sequedad, se añaden 50 ml de agua y
30 se extrae por agitación con acetato de etilo. La solución

1 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-
5 121°C.

Ejemplo 8

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

25,83 g (0,2 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bife-
nilil)-butírico y 100 ml de etanol anhidro son mezclados
10 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 ex-
ceso y se añade el residuo de destilación a una cantidad
15 cinco veces mayor de hielo/agua. Se separa la capa orgáni-
ca 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 de sodio y destiladas.
20 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).

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-bife-
nilil)-butírico y 8,06 g (0,175 moles) de etanol, 0,5 g de
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.

30 Una vez terminada la reacción se deja enfriar, el

1 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 re-
5 siduo en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm de Hg 149-168°C. Pun-
to 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

10 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
15 orgánica inferior, se la lava con agua, con solución acu-
sa saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua,
se separa por destilación el agente de extracción y se des-
tila 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). Ren-
20 dimiento: 23,0 g (80% de la teoría).

Ejemplo 11

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

25 0,5 g (0,011 moles) de etanol en 5 ml de piridi-
na son mezclados cuidadosamente, enfriando con hielo, con
2,00 g (0,0072 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bi-
fenilil)-butírico (preparado como en el Ejemplo 8). A con-
tinuación 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
30 oleosa es recogido en éter, es lavado con agua, con solu-

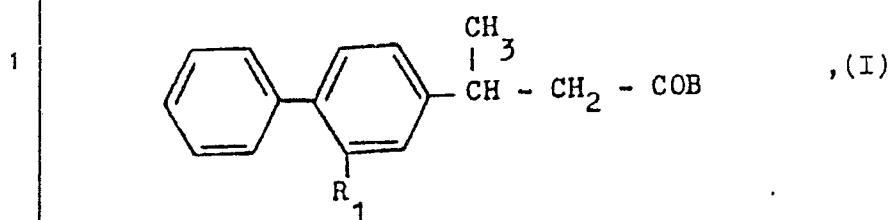
1 ción saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua,
es secado sobre sulfato de sodio y concentrado por evapora-
ción. El residuo se destila en alto vacío, p. de eb. 0,1 mm
de Hg 145-170°C y se recristaliza finalmente en éter de pe-
5 tróleo. Se obtienen 1,45 g (71% de la teoría) de cristales
incoloros de punto de fusión 44-45°C.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pue-
den ser incorporados, para la administración farmacéutica,
eventualmente en combinación con otras sustancias activas
10 de la fórmula general I, en las formas de preparados far-
macéuticos 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

15
20
Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
25 de Invención en España, por VEINTE años, son los que se
recogen en las reivindicaciones siguientes:

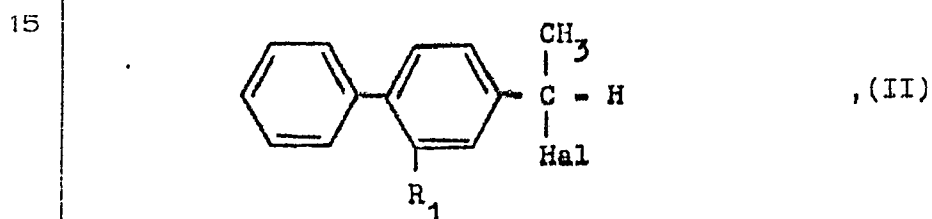
1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de bifenilo de la fórmula general I,



5

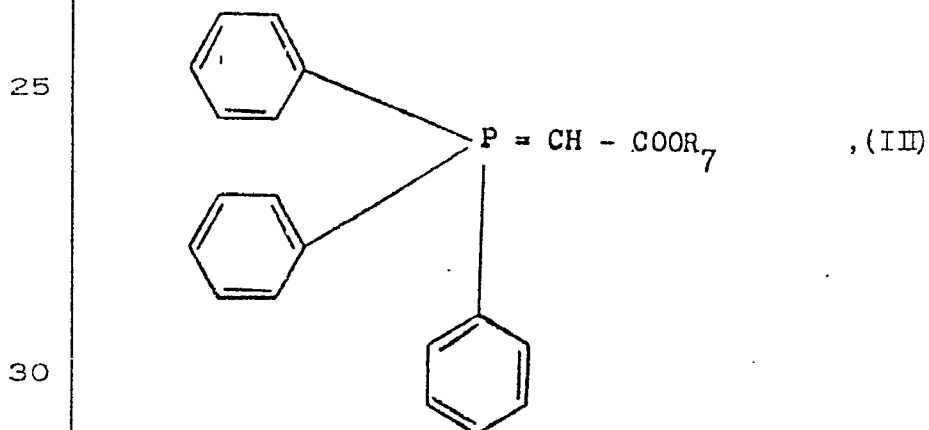
en la que el radical R_1 representa un átomo de cloro o de flúor y B representa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o el grupo amino y, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, de sus sales con bases orgánicas e inorgánicas, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general II,

10

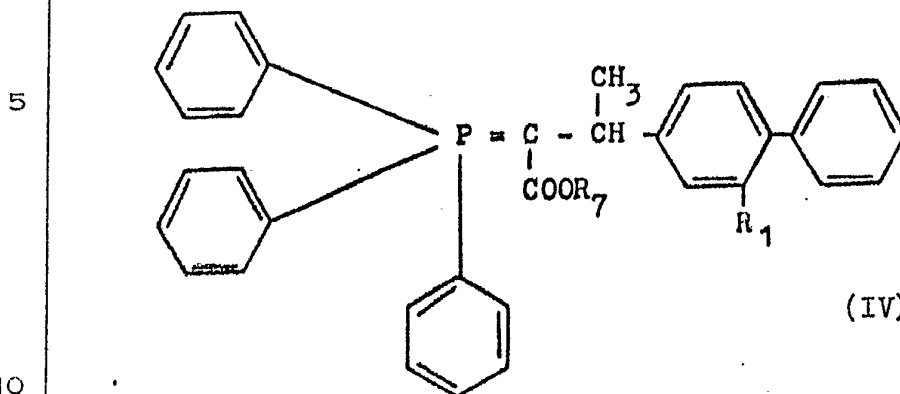


20

en la que R_1 es como arriba se ha definido y Hal significa un átomo de halógeno, con un compuesto de la fórmula general,



1 en la que el radical R_7 significa un grupo alcoholo o aral-
 cohilo, en primer término para formar un compuesto de la fórm
 ula general



en la que R_1 y R_7 poseen los significados arriba indicados,
 por calentamiento en un disolvente inerte anhidro, y a con-
 tinuación se calienta el compuesto de la fórmula general
 III resultante con una base fuerte, aislándose después de
 15 acidificación un compuesto de la fórmula general I, en que
 B significa el grupo hidroxilo, o se calienta con agua, for-
 mándose un compuesto de la fórmula general I, en la que B
 posee el significado de un radical alcoxi o aralcoxi, depen-
 diendo de cual de estos significados tuviera al radical R_7
 20 en el compuesto de la fórmula general III; 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,
 25 en la que B significa el grupo alcoxi, se saponifican para
 formar compuestos de la fórmula general I, en la que B re-
 presenta el grupo hidroxilo y, en caso deseado, compuestos de
 la fórmula general I obtenidos en la que B es el grupo hidro-
 xi, se transforman, de acuerdo con métodos en sí usuales,
 30 en sus ésteres o en sus sales mediante bases orgánicas o

1 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 fórmu-
la general I, en la que B representa un grupo alcoxi o un
5 átomo de halógeno, con amoniaco a temperaturas elevadas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque la reacción de un compuesto de la fórmu-
la general II con un compuesto de la fórmula general III se
efectúa a temperaturas entre 60 y 120°C.

10 3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de bifenilo.

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

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

Madrid,

3 ABR. 1976

P.A.

Óscar de Elzaburu
Per. Recl. *[Signature]*

20

25

30

E.B.I.