

321313

PATENTE DE INVENCION
Your Case No. 20.336.



321313

50D10

Memoria Descriptiva

sobre

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIFENILOS-4-
SUSTITUIDOS-4'-AMINO-TERCIARIOS-ALCOXI".

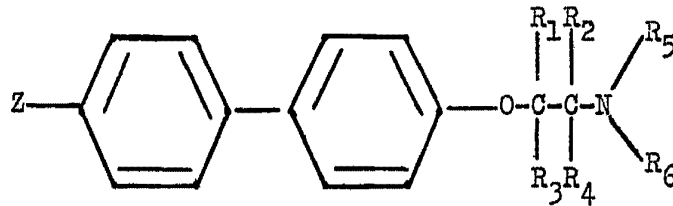
Solicitante:

AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,
residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado
de New Jersey, EE.UU. de A.

Esta invención se relaciona
con bifenilos-4-sustituídos-4'-amino-terciarios-alcoxi,
que pueden representarse por la siguiente fórmula ge-
neral:

321313

- 2 -



10. en la que Z es halógeno, nitro, alcanoilo inferior, carboxilo, carboalcoxilo inferior, trifluormetilo, sulfonamido, metilsulfonilo ó 1-hidroxil-1-metil-2-propinilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ son, cada uno de ellos, hidrógeno, metilo o etilo, siempre que el número total de átomos de carbono en el grupo alquilénico sea inferior a 7; R₅ es alquilo inferior; R₆ es alquilo inferior; y R₅ y R₆ considerados conjuntamente con el N(itrógeno) es pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino ó 4-(alquilo inferior)-1-piperazino. Los grupos alquílicos inferiores y alcanoilos inferiores considerados por la presente invención son los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, etc., y acetilo, propionilo, n-butilo, etc. Adecuados grupos carboalcoxilos inferiores son los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo el carbometoxilo, carbetoxilo, etc. El halógeno es ejemplificado por el cloro, bromo y yodo.
- 15.
- 20.
- 25.

30. La aterosclerosis es una forma de la arteriosclerosis en la que se depositan, colesterol y materiales lipoides en forma de placas en



- el interior de las arterias de tamaño grande y medio. La arteriosclerosis está asociada a la degeneración de las paredes arteriales por mecanismos no claramente definidos. Sin embargo, existe una correlación estadística entre la hipercolesteremia y la aparición de desórdenes cardiovasculares. Durante algún tiempo se ha considerado ventajoso disminuir los niveles de colesterol y lípidos en el hombre como medida preventiva positiva contra la aterosclerosis. En el pasado, se han realizado intentos de disminuir el nivel de colesterol en la sangre mediante la aportación oral de varias sustancias a las que se ha hecho referencia generalmente en el arte por coadyuvantes hipocolesterénicos. Típicos de tales sustancias son la lecitina, el aceite de semilla de algodón y el aceite de maíz.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se ha observado que los nuevos bifenilos-4-sustituídos-4'-amino-terciarios-alcoxi ejercen una acción hipocolesterénica más poderosa que los coadyuvantes empleados hasta ahora. No se conoce el mecanismo en virtud del cual los nuevos compuestos de la presente invención operan disminuyendo el nivel de colesterol en el suero sanguíneo, no anticipándose ninguna teoría acerca del porqué operan estos compuestos.
- 20.

- Las bases orgánicas de esta invención forman sales atóxicas, de adición ácida y amónicas cuaternarias con una serie de reactivos formadores de sales orgánicas e inorgánicas. Así, las sales ácidas de adición formadas por mezcla de la base libre orgánica con un ácido, adecuadas en un disolvente neutro, se forman con ácidos tales como el sulfúrico, fosfórico, clorhídrico,
- 25.
- 30.

321313

- 4 -



- bromhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, málico, succínico, tartárico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico, y otros ácidos afines. Las sales amónicas cuaternarias pueden formarse por reacción de las bases libres con una serie de ésteres orgánicos de ácidos sulfúrico, hidrohálico y sulfónicos aromáticos. Sin embargo, otros reactivos orgánicos son adecuados para la formación de sales amónicas cuaternarias, pudiendo seleccionarse entre una diversa clase de compuestos
5. entre los que se incluyen el cloruro de bencilo, cloruro de fenetilo, cloruro de naftilmetilo, sulfato dimetílico, bencenosulfonato metílico, tolueno-sulfonato etílico, cloruro de alilo, bromuro de metalilo y bromuro de crotilo. A los efectos de esta invención,
10. las bases libres son equivalentes a sus sales atóxicas, de adición ácidas y de amonio cuaternario.
- 15.

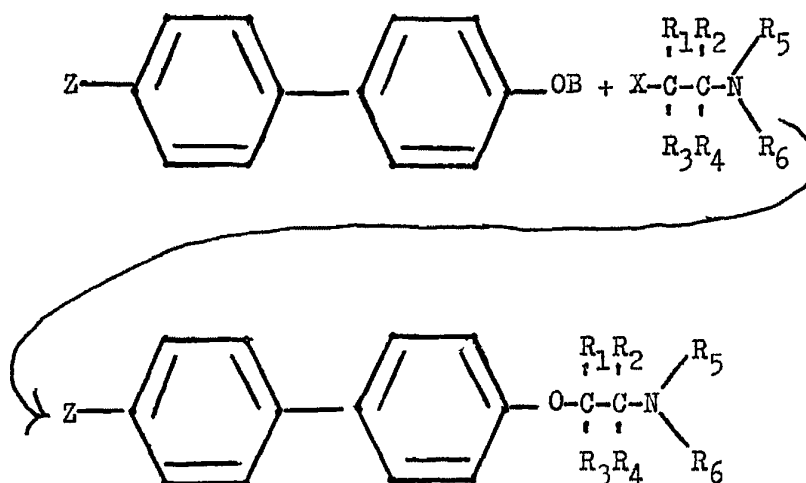
- Los nuevos compuestos de la presente invención son materiales que pueden purificarse por cristalización en disolventes orgánicos comunes, tales como éter, acetona, benceno y similares.
20. Generalmente son insolubles en agua, pero relativamente solubles en disolventes orgánicos tales como alcanoles inferiores, ésteres, éteres, cetonas, benceno, tolueno, cloroformo y similares. Las sales ácidas de adición y
25. de amonio cuaternario de las bases orgánicas de la presente invención son, en general, sólidos cristalinos, relativamente solubles en agua, metanol y etanol, pero relativamente insolubles en disolventes orgánicos no polares, tales como éter, benceno, tolueno y similares.

30. Una ventaja ofrecida por



- los nuevos compuestos de la presente invención, es su actividad oral. Pueden administrarse oralmente, por ejemplo con un diluyente inerte o con un vehículo comestible y asimilable, o bien pueden encajarse en cápsulas de gelatina dura o blanda o bien pueden comprimirse en tabletas. Es una ventaja de la presente invención el que nuestros nuevos compuestos puedan administrarse oralmente de cualquier manera conveniente. La cantidad de una dosis simple o de una
5. dosis diaria a administrar variará con el tamaño del individuo a tratar, pero deberá ser tal que ofrezca una dosis proporcionada de 1 a 30 mg por Kg de peso del cuerpo por día. En términos de peso total, esto
10. representa ordinariamente de 0,1 a 1,0 g aproximadamente por unidad de dosificación diaria.
- 15.

- Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente mediante la interacción de la sal potásica o sódica de un 4-sustituído-4'-hidroxibifenilo con un haluro aminoalquílico terciario adecuadamente sustituido,
20. como se expone en el siguiente esquema de reacción:



321313

- 6 -



5. donde B es sodio, potasio o hidrógeno; X es halógeno o hidroxilo y Z, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y R₆ son como se define anteriormente. Esta reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente tal como un alcohol inferior, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno y similares, a temperaturas que oscilan entre 80 y 140°C aproximadamente, durante un período de tiempo que varía entre 1 y 48 horas aproximadamente, o más. Cuando X es hidroxilo y B es hidrógeno, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un aminoalcohol terciario adecuadamente sustituido, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida.
- 10.

15. Para su administración terapéutica, los compuestos activos de esta invención pueden incorporarse con excipientes y emplearse, por ejemplo, en forma de tabletas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, goma de masticar y similares. Tales compuestos y preparados deberán contener por lo menos un 0,1 % de compuesto activo.
20. El porcentaje en las composiciones y preparados puede variarse, naturalmente, pudiendo ser convenientemente del 5 al 75 % aproximadamente, o más, del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones o preparados terapéuticamente útiles es tal
25. que se obtenga una dosis adecuada. Se preparan composiciones preferidas de acuerdo con la presente invención de manera que una forma unitaria de dosificación contenga entre 10 y 200 mg aproximadamente de compuesto activo. Las tabletas, comprimidos, píldoras, cápsulas
30. y similares pueden contener lo siguiente: un aglutinante



- tal como goma de tragacanto, acacia, fécula de maíz o gelatina; un agente desintegrante tal como fécula de maíz, fécula de patata, ácido algínico, etc.; un lubricante, tal como estearato magnésico;
5. y un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante, tal como menta, aceite de pirola o aroma de cereza. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos activos en forma de sus sales atóxicas de adición ácida, sacarosa como agente
10. edulcorante, parabenos metílicos y propílicos como preservadores, un colorante y aromatizante tal como de cereza o naranja.

- Los siguientes ejemplos se ofrecen exclusivamente a efectos ilustrativos y no deberán considerarse como limitaciones de esta invención, siendo posible muchas variaciones evidentes de los mismos sin apartarse del espíritu o ámbito de la misma.
- 15.

EJEMPLO 1

20. Se reflujo durante una a dos horas una suspensión consistente en 0,4 g de hidruro sódico (50,9 % material activo en suspensión en aceite mineral), 2,1 g de 4-bromo-4'-hidroxibifenilo y 50 ml de tolueno seco. Al derivado sódico del 4-bromo-4'-hidroxibifenilo se añadieron 1,4 g de N,N-dietil-2-cloroetilamina y se reflujo la mezcla de reacción
25. durante 90 horas más. Después de enfriarse, se filtró la suspensión, se concentró el filtrado claro en un residuo sólido y se disolvió el producto crudo en 200
30. ml de éter. El extracto etéreo fué decolorado con carbón

321313

- 8 -



30 DIC

5. vegetal, secado sobre sulfato sódico anhidro y tratado con cloruro de hidrógeno seco. El monohidrocloruro de 4-bromo-4'-(2-dietilaminoetoxi) bifenilo deseado se separa como precipitado granular blanco; punto de fusión, 198-199°C.

EJEMPLO 2

10. Empleando el método descrito en el Ejemplo 1, se refluyeron durante 15 horas 1,72 g de 4-hidroxi-4'-nitrobifenilo, 0,4 g de hidruro sódico y 1,4 g de N,N-dietil-2-cloroetilamina en 200 ml de tolueno seco y 75 ml de alcohol n-amilo. El producto crudo fué recristalizado dos veces en una solución de éter-éter de petróleo para dar el 4-(2-dietilaminoetoxi)-4'-nitrobifenilo buscado; punto de fusión, 49-50°C.

EJEMPLO 3

20. Empleando el método y elaboración descritos en el ejemplo 1, se refluyeron 5,0 g del derivado potásico de 4-hidroxi-4'-nitrobifenilo y 3,3 g de N,N-diisopropil-2-cloroetilamina en 200 ml de tolueno seco y 75 ml de alcohol n-amilo durante 15 horas aproximadamente. El material crudo produjo el 4-(2-diisopropilaminoetoxi)-4'-nitrobifenilo deseado después de dos recristalizaciones en éter-éter de petróleo; punto de fusión, 50-51°C.

EJEMPLO 4

30. Se calentó en un tubo sellado; durante 8 a 20 horas, a 100°C aproximadamente, una mezcla consistente en 6,8 g de 4-bromo-4'-hidroxibifenilo, 4,2 g de 2-dimetilamino-2-metil-1-propanol

321313



- 10 -

- reducida, quedando un residuo semisólido. El material orgánico fué extractado con dos porciones de 100 ml de éter seco y, después de su decoloración empleando carbón vegetal, el extracto etéreo fué secado sobre sulfato sódico anhidro y concentrado a un residuo sólido amarillo de bajo punto de fusión. La cromatografía particional (Celite; cellosolve metílico y n-heptano) proporcionó los deseados 4-[(2-dimetilamino-2-metil)etoxi]-4'-nitrobifenilo; (punto de fusión, 62-64°C) y 4-[(2-dimetilamino-1-metil)etoxi]-4'-nitrobifenilo, en cantidades aproximadamente iguales.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 7

- Empleando el procedimiento indicado en el Ejemplo 6, se refluieron durante 15 horas 10,2 g de la sal potásica de 4-hidroxi-4'-nitrobifenilo, 5,4 g de N,N-dimetil-1,1-dimetil-2-cloroetilamina en 100 ml de etanol y 100 ml de agua. Empleando la misma elaboración anteriormente descrita, se aisló una mezcla isómera consistente en 4-[(2-dimetilamino-2,2-dimetil)etoxi]-4'-nitrobifenilo y 4-[(2-dimetilamino-1,1-dimetil)etoxi]-4'-nitrobifenilo (punto de fusión 74-75°C).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 8

- Empleando el método descrito en el ejemplo 1, se refluieron 6,0 g de 4-acetil-4'-hidroxibifenilo, 1,2 g de hidruro sódico (54,7% activo) y 3,8 g de N,N-diethyl-2-cloroetilamina en 60 ml de tolueno y 30 ml de alcohol n-amilo durante 16 horas. El producto crudo obtenido de esta manera fué
- 25.
- 30.



30 DIC

- y 6,8 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Después de enfriarse, el residuo semisólido fué disuelto en éter, separado de la N,N'-diciclohexilurea, insoluble, por filtración y se concentró el filtrado etéreo en una mezcla isómera cruda. Los isómeros crudos así obtenidos se resolvieron mediante separación cromatográfica y se verificaron sus estructuras por resonancia magnética nuclear. Empleando este método, pudieron aislarse 4-bromo-4'-[2-dimetilamino-2,2-dimetil)etoxi]-bifenilo y 4-bromo-4'-[2-dimetilamino-1,1-dimetil)etoxi]-bifenilo de la misma mezcla de reacción.

EJEMPLO 5

- Empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 4, se calentaron en un tubo sellado, durante 48 horas, a 100°C, 5,4 g de 4-cloro-4'-hidroxi-bifenilo, 4,2 g de 2-dimetilamino-2-metil-1-propanol y 6,8 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida. Los isómeros, 4-cloro-4'-[2-dimetilamino-1,1-dimetil)-etoxi]-bifenilo y 4-cloro-4'-[2-dimetilamino-2,2-dimetil)-etoxi]-bifenilo, se aislaron empleando una columna rellena de Celita y un sistema disolvente de metil-cellosolve-n-heptano.

EJEMPLO 6

- Se refluyó durante 15 horas una suspensión consistente en 10,2 g de la sal potásica de 4-hidroxi-4'-nitrobifenilo, 5,4 g de N,N'-dimetil-1-metil-2-cloroetilamina en 100 ml de etanol y 100 ml de agua. Se separó la solución etanol-agua empleando temperatura de cono de vapor de agua y presión



recristalizado en una solución de éter-éter de petróleo para dar el 4-acetil-4'-(2-dietilaminoetoxi)bifenilo deseado; punto de fusión 113-114°C.

EJEMPLO 9

5. Se vertió sobre 200 g de dióxido de carbono sólido, bromuro de 4-(2-dietilaminoetoxi)bifenil-magnésico (preparado a partir de 7,6 g de 4-bromo-4'-(2-dietilaminoetoxi)bifenilo y 0,5 g de magnesio en 20 ml de éter y 10 ml de tetrahidrofurano).
10. El material semisólido obtenido de esta manera se hidrolizó con ácido clorhídrico diluído frío. La capa acuosa se basificó, se extractó con dos porciones de 100 ml de éter, se decoloró empleando carbón vegetal y luego se ajustó a un pH de 6 a 7
15. mediante adición en porciones de ácido clorhídrico diluído. Tras reposar, se depositó una sustancia cristalina; este material fué recogido por filtración, disuelto en metanol anhidro y acidificado empleando cloruro de hidrógeno anhidro. El monohidrocloruro de
20. 4-carboxi-4'-(2-dietilaminoetoxi)bifenilo deseado se separó como gránulos incoloros; punto de fusión 261-262°C (reblandecimiento a 260°C).

EJEMPLO 10

25. Se añadió 4-acetil-4'-(2-dietilaminoetoxi)-bifenilo (4,9 g) a una solución de acetiluro de litio en amoníaco líquido a -70°C (el acetiluro de litio se formó a partir de 0,3 g de litio, 50 ml de amoníaco líquido y un exceso de acetileno seco) y se agitó la suspensión en un
30. autoclave oscilante durante 18 horas a temperatura

321313

- 12 -

300



- ambiente. La mezcla de reacción cruda fué retirada luego del autoclave y se evaporó el exceso de amoníaco en una corriente de nitrógeno seco. Se añadieron aproximadamente 3,0 g de cloruro amónico al residuo
5. y se extractó el producto crudo empleando dos porciones de 200 ml de éter. Los extractos etéreos se combinaron y lavaron con dos porciones de 100 ml de ácido sulfúrico diluído. Los lavados ácidos fueron combinados, decolorados empleando carbón vegetal y
10. basificados con hidróxido sódico diluído. El sólido crudo que se separó de la solución básica fué recogido y recristalizado en una solución de éter-éter de petróleo para dar el 4-(1-hidroxi-1-metil-2-propinil)-4'-(2-dietilaminoetoxi)bifenilo deseado,
15. punto de fusión 116-118°C.

EJEMPLO 11

- Empleando el método y elaboración descritos en el ejemplo 1, se refluieron 18,97 g del derivado potásico de 4-hidroxi-4'-nitrobifenilo y 12,8 g de N-(2-cloroetil)pirrolidina en 200 ml de tolueno y 200 ml de alcohol n-amílico, durante 68 horas aproximadamente. La mezcla de reacción cruda produjo el deseado 4-nitro-4'-(2-pirrolidinoetil)bifenilo, que se recristalizó dos veces en una solución de éter-éter de petróleo; punto de fusión 71-72°C.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 12

- Se calentó con agitación durante cinco días aproximadamente, una mezcla consistente en 89,9 g de p-yodobenzotrifluoruro, 152,5 g de p-yodoanisol y 322,7 g de polvo de cobre. Después de
- 30.

321313

- 13 -

30 DIC



enfriarse, el producto de la reacción fué molido, colocado en un extractor Soxhlet, extractándose con 1,0 litro de n-heptano, durante dos días. Al enfriarse a la temperatura ambiente, se separó

5. 4,4'-dimetoxibifenilo como una masa cristalina blanca. El licor madre fué concentrado para producir el 4-metoxi-4'-trifluormetilbifenilo crudo. Después de cuatro recrystalizaciones en éter de petróleo (30-60°C), se aisló el deseado producto

10. en estado puro; 21,7 g (26 % de producción), fundiendo a 125-126°C.

Se disolvieron 22 g de 4-metoxi-4'-trifluormetilbifenilo en 850 ml de ácido acético glacial y se refluieron 175 ml de

15. ácido bromhídrico al 48 % bajo nitrógeno durante 24 horas aproximadamente. Luego se concentró la solución a un sólido crudo, que fué lavado con agua y luego secado con aire. El material crudo fué re-

20. cristalizado en una solución de éter-éter de petróleo (30-60°C), para producir 11,8 g de 4-hidroxi-4'-trifluormetilbifenilo; punto de fusión 147-148°C.

Se disolvió 4-hidroxi-4'-trifluormetilbifenilo (14,5 g) en 100 ml de dimetilformamida seca y se trató con 2,7 g de hidruro

25. sódico dispersos en aceite mineral (54,7 % activo). Se añadió N-(2-cloroetil)pirrolidina (8,0 g) al derivado sódico y se refluó la suspensión durante 18 horas. Luego se enfrió la suspensión, se filtró y se concentró el licor madre claro a un residuo sólido

30. pardo. El producto crudo fué re-

321313

- 14 -



- de acetona y se recristalizó la primera carga de material, que fundía a 105-110°C, a partir de metanol-agua para producir 9,8 g (49 %) del deseado 4-(2-pi-rrolidinoetoxi)-4'-trifluormetilbifenilo; punto de fusión 108-110°C.
- 5.

EJEMPLO 13

- Se añadió 4-acetamido-4'-clorosulfonilbifenilo (6,2 g) a una solución de sulfito sódico (10,0 g) en 200 ml de agua y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente; se añadieron periódicamente porciones de solución de hidróxido sódico al 50 % para mantener una solución básica durante la reducción. La suspensión acuosa se diluyó a 1,0 litro, se filtró y se acidificó empleando ácido sulfúrico concentrado. Precipitó un sólido blanco, cuyo material se recogió por filtración y se combinó con una segunda producción obtenida por concentración del filtrado (5,5 g de producción total).
- 10.
- 15.

- Se suspendió ácido 4-acetamido-4'-bifenilsulfínico (5,5 g) en 100 ml de agua y se añadió carbonato potásico hasta que se obtuvo una solución clara (pH 8-9). Se añadió yoduro metílico (4,3 g) en 300 ml de etanol y se refluyó la reacción durante 64 horas con agitación. Después de enfriarse, el precipitado fué recogido por filtración y se concentró el licor madre para dar una segunda producción de material; las producciones crudas combinadas fueron trituradas con porciones de 100 ml de agua antes de la recristalización a partir de metanol (3,1 g). Se obtuvo una muestra analíticamente pura de 4-acetamido-4'-metil-
- 20.
- 25.
- 30.

321313

- 15 -



sulfonilbifenilo a partir de ácido acético glacial caliente; punto de fusión 267-268°C (reblandecimiento a 264°C).

- Se reflujo durante 20 horas
5. una suspensión consistente en 4-acetamido-4'-metilsulfonilbifenilo (1,9 g) en 100 ml de ácido clorhídrico al 20 %, se filtró en caliente y luego se alcalinizó enérgicamente empleando pastillas de hidróxido sódico. El producto crudo aislado de esta manera fué recristalizado en metanol caliente para dar 1,42 g del 4-amino-4'-metilsulfonilbifenilo (punto de fusión 203-205°C).
- 10.

- La diazotización del 4-amino-4'-metilsulfonilbifenilo se efectuó añadiendo 2,3 g de la amina a 14 ml de ácido acético glacial y 14 ml de ácido sulfúrico al 40 %. La suspensión fué enfriada a -5°C y tratada con 1,6 g de nitrito sódico disuelto en 4,0 ml aproximadamente de agua, durante un período de 20 minutos. Después de completarse la adición, se añadió urea a 0°C para descomponer el exceso de ácido nitroso. La solución diazónica se añadió lentamente a 5,3 ml de ácido sulfúrico al 40 % en reflujo; se separó un sólido elástico que solidificó al enfriarse. El producto crudo fué recogido en solución de hidróxido sódico 1N, filtrado y acidificado produciendo 1,7 g del 4-hidroxi-4'-metilsulfonilbifenilo deseado (punto de fusión 189-190°C).
- 15.
- 20.
- 25.

- Se disolvió 4-hidroxi-4'-metilsulfonilo (1,7 g) en 90 ml aproximadamente de dimetilformamida seca y se trató con 0,2 g de hidruro
- 30.

321313

- 16 -



- sódico disperso en aceite mineral (54,7 % activo).
Tras cesar el desprendimiento de hidrógeno, se re-
fluyó la suspensión hasta que se disolvió el derivado
sódico. Se efectuó la alquilación añadiendo 1,2 g de
5. N-(2-cloroetil)-pirrolidina en 10 ml de tolueno seco
a la suspensión enfriada y calentando luego de nuevo
la mezcla de reacción durante 68 horas más. Después
de enfriarse, se decoloró la solución pardo oscuro
usando carbón vegetal, se filtró y se concentró el
10. filtrado claro a un residuo sólido. El material resi-
dual fué recogido aproximadamente en 300 ml de benceno,
secado sobre carbonato sódico anhidro y filtrado y se
trató el filtrado claro con un exceso de cloruro de
hidrógeno. El hidrocioruro elástico amarillo se disol-
vió en agua (100 ml) y se alcalinizó enérgicamente con
15. hidróxido sódico; la solución básica fué extractada
con dos porciones de 75 ml de benceno y los extractos
combinados se secaron y concentraron para producir
1,0 g del 4-(2-pirrolidinoetoxi)-4'-metilsulfonilbife-
nilo buscado; punto de fusión 153-154°C (sinterización
a 150°C).
- 20.

EJEMPLO 14

- Se trató 4-hidroxi-4'-
sulfonamidobifenilo (8,0 g) disuelto en 200 ml de to-
lueno y 150 ml de alcohol n-amílico con 0,8 g de hidruro
25. sódico disperso en aceite mineral (54,7 % activo). El
derivado sódico así obtenido se refluyó durante 70 horas
aproximadamente con 4,0 g de N-(2-cloroetil)pirrolidina.
Al enfriarse, se filtró la mezcla de reacción y se con-
centró a un residuo semisólido. El producto de reacción
- 30.



5. crudo se disolvió en benceno, se decoloró con carbón vegetal y se secó sobre carbonato sódico anhidro. Se pasó cloruro de hidrógeno seco a través de la solución clara de benceno y se recogió el material insoluble, que se disolvió en 100 ml de agua. La solución ácida fué tratada con un exceso de hidróxido sódico para producir el deseado 4-(2-pirrolidino-etoxi)-4'-sulfonamidobifenilo.

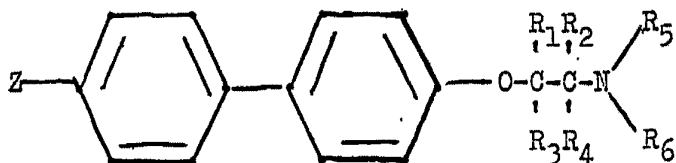
N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
15. el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Estados Unidos, con fecha 21 de Enero 1965 n.º Ser. No. 427.094, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIFENILOS-4-SUSTITUIDOS-4'-AMINO-TERCIARIOS-ALCOXI," caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

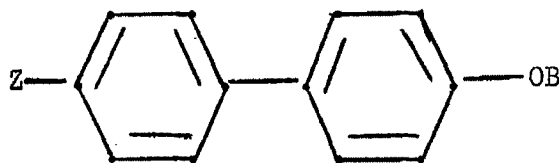
1.º.- Procedimiento para la preparación de bifenilos-4-sustituídos-4'-amino-terciarios-alcoxi, de fórmula general:

321313

- 18 -

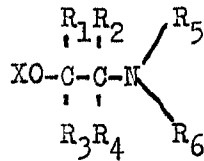


10. en la que Z es halógeno, nitro, alcanilo inferior, carboxilo, carboalcoxilo inferior, trifluormetilo, sulfonamido, metilsulfonilo ó 1-hidroxi-1-metil-2-propinilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ son, cada uno de ellos, hidrógeno, metilo ó etilo, siempre que la suma de los átomos de carbono de R₁+R₂+R₃+R₄ sea inferior a 5; R₅ es alquilo inferior; R₆ es alquilo inferior y R₅ y R₆, considerados conjuntamente con el N(itrógeno) es pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino ó 4-(alquil inferior)-1-piperazino; caracterizado porque se caliente en un disolvente inerte, a una temperatura de 80 a 140°C un compuesto de fórmula:
- 15.
- 20.





en la que B es un metal alcalino o hidrógeno y Z es como se define anteriormente, con un compuesto de fórmula:



10. en la que X es halógeno o hidroxilo y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen el significado dado anteriormente.

15. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque cuando X significa un radical hidroxilo y B un átomo de hidrógeno, la reacción se efectúa preferentemente en presencia de un aminoalcohol terciario, adecuadamente sustituido, tal como N,N'-díciclohexilcarbodiimida.

20. 3^a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIFENILOS-4-SUSTITUIDOS-4'-AMINO-TERCIARIOS-ALCOXI", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de DIECINUEVE HOJAS escritas a máquina por una sola cara.

- 25.

Madrid,

30 DIC 1965

AMERICAN CYANAMID COMPANY

L. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. P. Firmado: E. Hernández Ruiz