



ESPAÑA

⑬ ES	⑪ NÚMERO	443.415	⑭ AI
	⑫ FECHA DE PRESENTACIÓN	11.12.75	

P.- 61.802  
Case 5/644

PATENTE DE INVENCION

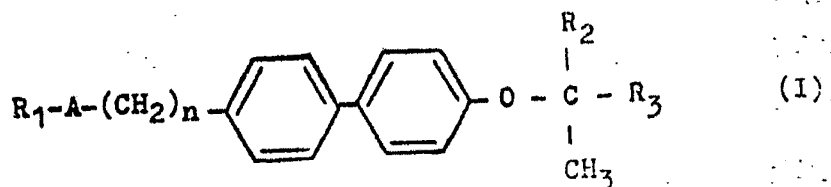
⑯ PRIORIDADES:		
⑰ NÚMERO	⑱ FECHA	⑲ PAIS
P 25 00 692.2	9.1.75	Rep.Fed.AL.
P 25 47 872.2	25.10.75	Rep.Fed.AL.
⑳ FECHA DE PUBLICIDAD	㉑ CLASIFICACION INTERNACIONAL	㉒ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C/A61K	
㉓ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BIFENILOXILICOS"		
㉔ SOLICITANTE (ES)		
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
㉕ INVENTOR (ES)		
Dr. Gerhart Griss, Dr. Wolfgang Grell, Dr. Rudolf Hurnaus, Dr. Robert Sauter, Dr. Bernhard Eisele, Dr. Nikolaus Kaubisch y Dr. Mátyás Leitold		
㉖ TITULAR (ES)		
㉗ REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1

Es sabido que el éster etílico de ácido 2-(4-  
 5 -clorofenoxi)-2-metil-propiónico (véase patente británica  
 860.303), el éster etílico de ácido 2-metil-2-{4-[2-(2-  
 -metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-fenoxi}-propiónico (véa-  
 se memoria de publicación alemana 2.149.070), y el éster  
 metílico de ácido 2-[4-(4-clorofenil)-fenoxi]-2-metil-pro  
 10 piónico (véase patente británica 1.121.722) poseen propie-  
 dades de disminución de la colesteroína y de los triglicé-  
 dos.

Se ha encontrado ahora con sorpresa que los  
 compuestos de la fórmula general I,

15



20

en la que  $R_1$  significa un radical alcoholilo de cadena rec-  
 ta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, un radical  
 25 cicloalcoholilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fe-  
 nilo, que puede estar monosustituído, disustituído o tri-  
 sustituído con halógeno, alcoholilo y alcoxi, pudiendo con-  
 tener la porción alcoholílica en cada caso 1 a 3 átomos de  
 carbono, o bien un grupo fenilalcoholilo, fenilalquenoilo  
 30 o piridilo;

1  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;

5  $R_3$  significa el grupo hidroximetilo o carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo cicloalcóxicarbonilo de 4 a 8 átomos de carbono.

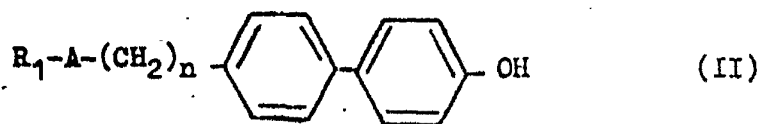
A significa el grupo  $-CO-NH-$  ó  $-NH-CO-$ ; y

10 n significa los números 1, 2 ó 3, y sus sales con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que  $R_3$  represente el grupo carboxilo, poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente de disminución de la colesteroína y de los triglicéridos, las cuales son superiores a las de los compuestos mencionados al comienzo.

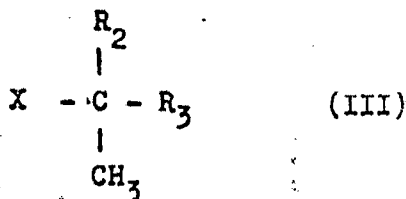
15 Para los grupos arriba mencionados con ocasión de la definición de los radicales  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$ , entran en consideración para  $R_1$  especialmente los significados de los grupos metilo, propilo, pentilo, hexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, metilfenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, dimetoxifenilo, trimetoxifenilo o feniletenilo, y para  $R_2$  los significados del átomo de hidrógeno o del grupo metilo y para  $R_3$  los significados de los grupos carboxilo, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi o carbohexiloxi.

25 De acuerdo con el invento, los compuestos de la fórmula general I antedicha pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

30 Reacción de un derivado hidroxibifenililico de la fórmula general II,



en la que  $R_1$ , A y n son como se han definido al comienzo,  
10 con un compuesto de la fórmula general III



en la que  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido al comienzo  
y X representa un átomo de halógeno.

20 La reacción se lleva a cabo convenientemen-  
te en un disolvente tal como metil-etil-cetona, dimetil  
formamida, glicoldimetiléter y preferiblemente en presen-  
cia de una base tal como carbonato de potasio o hidruro  
de sodio a temperaturas entre 0 y 200°C, pero preferible-  
mente a la temperatura de ebullición del disolvente uti-  
25 lizado. No obstante, la reacción se puede llevar a cabo  
también en masa fundida.

Si de acuerdo con el procedimiento de la  
presente solicitud se obtiene un compuesto de la fórmula  
general I, en la que  $R_3$  representa un radical éster, és-  
30 te puede ser transformado mediante hidrólisis en el corres

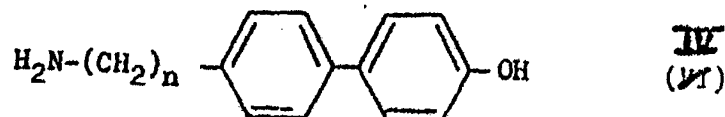
1 pondiente compuesto carboxílico o mediante reducción con  
un hidruro metálico complejo en el correspondiente com-  
puesto hidroximetílico.

5 La posterior hidrólisis se efectúa convenientemente en un disolvente tal como agua/dioxano, agua/etanol o agua/metiletilcetona, preferiblemente en presencia de una base tal como lejía de sosa o lejía de potasa y a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado, y la posterior reducción se lleva a  
10 cabo en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano o dioxano con un hidruro metálico complejo, tal como aluminio hidruro de litio a temperaturas entre 20 y 60°C.

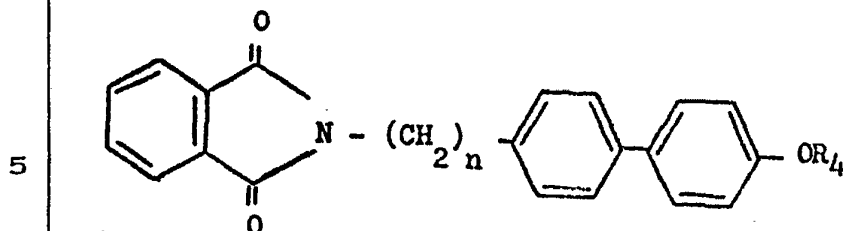
15 Además de ello, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en la que  $R_3$  representa el grupo carboxilo, pueden ser transformados en sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas. Como bases entran en consideración para ello, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y ciclohexilamina.

20 Los compuestos de la fórmula general II, utilizados como sustancias de partida, son también nuevos y pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

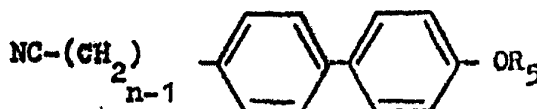
25 Reacción de un compuesto de la fórmula general IV,



1 en la que n es como se ha definido al comienzo, con un  
compuesto de la fórmula general V



en la que  $R_1$  es como se ha definido al comienzo y Z repre-  
senta un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, o reac-  
ción de un compuesto de la fórmula general VI,



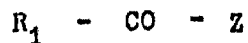
15 en la que n es como se ha definido al comienzo, o de un  
halogenuro o anhídrido del mismo, con una correspondien-  
te amina de la fórmula  $R_1NH_2$ .

20 La reacción se lleva a cabo convenientemen-  
te en un disolvente tal como dioxano, agua/dioxano, even-  
tualmente en presencia de una base tal como carbonato de  
potasio, hidróxido de sodio, trietilamina o piridina y  
eventualmente en presencia de un agente activador de áci-  
25 dos, tal como ciclohexilcarbodiimida o cloruro de tionilo  
a temperaturas entre 0 y 100°C.

Los compuestos de la fórmula general IV,  
utilizados como sustancias de partida, se obtienen de a-  
cuerdo con los siguiente procedimientos:

30 a) Desdoblamiento de éter y saponificación

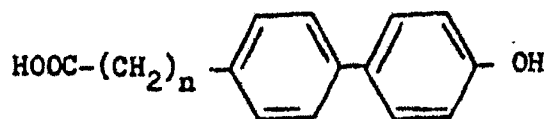
1 de un compuesto de la fórmula general VII



10 en la que n es como se ha definido al comienzo y  $R_4$  representa un radical alcohilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono.

15 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio apropiado para el desdoblamiento de éter y la hidrólisis, tal como ácido bromhídrico o ácido bromhídrico/ácido acético glacial a temperaturas elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición de la mezcla utilizada.

20 b) Reducción de un compuesto de la fórmula general VIII,



30 en la que n es como se ha definido al comienzo y  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono, y eventualmente subsiguiente desdoblamiento de éter.

1 La reducción se lleva a cabo preferiblemen-  
te en un disolvente tal como metanol o metanol/amoníaco  
con hidrógeno naciente o activado catalíticamente, por  
ejemplo con hidrógeno en presencia de níquel Raney a 50  
5 atmósferas y la temperatura ambiente. El desdoblamiento  
de éter, que eventualmente se realiza a continuación, se  
lleva a cabo convenientemente con ácido bromhídrico/áci-  
do acético glacial a la temperatura de ebullición.

10 Los compuestos de partida de la fórmula ge-  
neral III son conocidos de la bibliografía o pueden ser  
preparados a partir de los correspondientes compuestos  
mediante halogenación.

15 Tal como ya se ha mencionado al comienzo,  
los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales  
poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmen-  
te de disminución de la colesteroína y de los triglicé-  
ridos, que son superiores a las de los compuestos descritos  
de la memoria de publicación alemana 2.149.070, así como  
en las memorias de patente británicas 860.303 y 1.121.722.

20 Por ejemplo, los compuestos:

A = éster etílico de ácido 2-metil-2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2\text{-metoxi-5-}\right.$   
 $\left.-\text{cloro-benzamido})\text{-etil}\right\}$ -bifenil-4'-oxi}-propiónico;

B = ácido 2-metil-2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2\text{-metoxi-5-cloro-benzamido})\text{-}\right.$   
 $\left.-\text{etil}\right\}$ -bifenil-4'-oxi}-propiónico.

25 C = éster etílico de ácido 2-metil-2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2\text{-metoxi-ben-}\right.$   
 $\left.\text{zamido})\text{-etil}\right\}$ -bifenil-4'-oxi}-propiónico y

D = ácido 2-metil-2- $\left\{4-\sqrt{2}-(2\text{-metoxi-benzamido})\text{-etil}\right\}$ -bi-  
fencil-4'-oxi}-propiónico

fueron investigados en comparación con

1 E = éster etílico de ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-propiónico,

F = éster metílico de ácido 2-[4-(4-clorofenil)-fenoxi]-2-metil-propiónico y

5 G = éster etílico de ácido 2-metil-2-{4-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-fenoxi}-propiónico

en lo que se refiere a sus propiedades hipolipidémicas.

#### 1. Efecto hipolipidémico

10 Las sustancias a investigar fueron administradas a ratas machos normolipémicas, de 250-350 g de peso, dos veces a intervalos de 20 horas por sonda de garganta. Al comienzo del ensayo se retiró el alimento a los animales, y el agua potable estaba a disposición ad libitum. 28 y 44 horas después del comienzo del ensayo  
15 se determinaron los niveles de colesteroína y de triglicéridos en el suero. La medición de colesteroína y triglicéridos se efectuó simultáneamente en el aparato autoanализador; la disminución porcentual fue calculada con relación a un grupo testigo tratado con una muestra placebo.  
20 bo.

Se determinó el efecto hipocolesterinémico de las sustancias a investigar después de administración por vía oral de una dosis o después de administración por vía oral de diversas dosis. A partir de ello, mediante  
25 análisis de regresión, se determinó la dosis que disminuye el nivel de colesteroína en el suero en 15% ( $DE_{15}$ ) o en 20% ( $DE_{20}$ ):

30



Sustancia	Tiempo después del comienzo del ensayo (horas)	Dosis (mg/kg)	Efecto hipocolesterinémico	
			DE <sub>15</sub> mg/kg	DE <sub>20</sub> mg/kg
A	28	1 - 10	2,1	3,9
	44	1 - 10	1,9	3,1
B	28	1 - 20	-	15,97
	44	1 - 20	-	4,41
C	28	1 - 10	-	9,88
	44	1 - 10	-	2,68
D	28	1 - 10	-	3,10
	44	0,5 - 10	-	0,59
E	28	25 - 100	15	22
	44	25 - 100	25	32
F	28	1 - 10	6,9	11
	44	1 - 10	4,4	5,6
G	28	1 - 25	3,6	5,0
	44	1 - 50	3,6	5,0

## 2. Toxicidad aguda.

La toxicidad orientativa fue determinada en grupos cada uno de 5 ó 6 ratones blancos, después de administración de una dosis de 2,5 g/kg, 5 g/kg o 10 g/kg p.o. de animal (tiempo de observación: 14 días)



Sustancia	Toxicidad (DL <sub>50</sub> )
A	> 10 g/kg (murieron 0 de 5 animales)
B	> 10 g/kg (murieron 0 de 5 animales)
C	> 10 g/kg (murieron 0 de 5 animales)
D	> 2,5 g/kg (murieron 1 de 5 animales)
E	1,7 g/kg <sup>†</sup>
F	~ 5 g/kg (murieron 3 de 5 animales)
G	~ 2,5 g/kg (murieron 3 de 6 animales)

<sup>†</sup>Véase Therapie 27, 385 (1972).

Los compuestos de la fórmula general I, preparados de acuerdo con el invento, pueden ser incorporados, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales, tales como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o soluciones; la dosis individual es en estos casos de 5 a 100 mg, pero preferiblemente de 5 a 30 mg, y la dosis diaria es de 10 a 300 mg, preferiblemente de 15 a 90 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

#### Observación previa

En el caso de los compuestos de los siguientes Ejemplos se trata en parte de aceites que pasan a cristalizar muy lentamente y sólo con muchas dificultades. Por lo tanto, para la caracterización física se midió el valor M + H en un espectrómetro de masas Finnigan 3300 con ionización química utilizando isobutano como gas reac-

1 cionante.

Ejemplo A

4-[2-amino-etil]-4'-hidroxi-bifenilo

5 A una suspensión de 131 g (540 milimoles) de ácido 2-[4-metoxi-bifenil-(4')-il]-acético (punto de fusión : 184°C) en 540 ml de etanol absoluto se añaden  
10 gota a gota lentamente a 0°C 77 ml (1.080 milimoles) de cloruro de tionilo. Después de calentar durante 30 minutos a la temperatura de ebullición se separa etanol por destilación en el evaporador rotatorio. El residuo de evaporación es disuelto en 2 litros de éter, es lavado con agua hasta quedar libre de ácido, es secado sobre sulfato de sodio y, tras separar por destilación el éter,  
15 es recristalizado en un poco de etanol. De este modo se obtienen 86 g (59% de la teoría) de éster etílico de ácido [4-metoxi-bifenil-(4')-il]-acético de punto de fusión 66°C.

20 44 g (163 milimoles) de este éster son reducidos en 1,8 litros de éter con 3,4 g de (89 milimoles) de aluminio-hidruro de litio para formar el 2-[4-metoxi-bifenil-(4')-il]-etanol.

Rendimiento: 33 g (89% de la teoría), punto de fusión: 133°C.

25 17,6 g (77 milimoles) de 2-[4-metoxi-bifenil-(4')-il]-etanol son añadidos en porciones a 81 ml de cloruro de tionilo y calentados durante 5 horas a la temperatura de reflujo. El residuo de evaporación es disuelto en cloroformo y filtrado sobre una columna de gel de sílice. Tras separar el cloroformo por destilación se  
30

1 obtienen 11 g (60% de la teoría) de cloruro de 2- $\sqrt{4}$ -metoxibifenil-(4')- $\text{i}\sqrt{7}$ -etilo. Punto de fusión:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

5 Para la preparación de N{2- $\sqrt{4}$ -metoxi-bifenil-(4')- $\text{i}\sqrt{7}$ -etil}-ftalimida se calientan a  $140^{\circ}\text{C}$  durante 9 horas 80 g (326 milimoles) del compuesto clorado precedentemente obtenido en 1,4 litros de dimetilformamida absoluta con 61 g (330 milimoles) de ftalimida potásica. Después del tratamiento se obtienen 73,5 g (63% de la teoría) de punto de fusión  $189^{\circ}\text{C}$ .

10 Las operaciones simultáneas de desdoblamiento de éter y desdoblamiento por hidrólisis de la ftalimida obtenida se llevan a cabo por calentamiento durante 48 a 72 horas en una mezcla de ácido bromhídrico acuoso al 48% y ácido acético glacial (3:1). El producto bruto es precipitado a pH 8,0, secado y recristalizado en un poco de dimetilformamida absoluta. El 4- $\sqrt{2}$ -amino-etil $\sqrt{7}$ -4'-hidroxi-bifenilo es obtenido con un rendimiento de 65% de la teoría.

Punto de fusión:  $> 350^{\circ}\text{C}$ .

20  $M + H = 214$

$M_{\text{calc.}} = 213,27$

Calc.: C 78,88 H 7,10 N 6,57

Enc.: 78,30 7,20 6,83

25 Ejemplo B:

4-aminometil-4'-hidroxi-bifenilo

Ester etílico de ácido  $\sqrt{4}$ -metoxi-bifenil-(4')- $\text{i}\sqrt{7}$ -acético (véase Ejemplo A) es transformado con hidrato de hidrazina en la hidrazida. Rendimiento: 88% de la teoría; punto de fusión  $210^{\circ}\text{C}$ .

30

1 El 4-metoxi-4'-metoxicarbonilamidometil-bife  
nilo es obtenido mediante degradación de Curtius de la  
hidrazida (véase R. Robinson y W. M. Todd en J. Chem. Soc.  
1939, 1744) con un rendimiento de 65% de la teoría y un  
5 punto de fusión de 176°C.

Para el desdoblamiento de éter y la hidró  
lisis del uretano, el 4-metoxi-4'-metoxicarbonilamide  
til-bifenilo es calentado a ebullición durante 6 horas  
en una mezcla de ácido bromhídrico acuoso al 40% y ácido  
10 acético glacial (3:1). Tras separar el disolvente por  
destilación se disuelve en lejía de sosa, el producto bru-  
to es precipitado por ajuste del pH a 7-8, secado y recris-  
talizado en un poco de dimetilformamida absoluta.

Rendimiento: 69% de la teoría, punto de fu-  
15 sión: 165°C (con descomposición).

Ejemplo C:

4- $\sqrt{3}$ -aminopropil]-4'-hidroxi-bifenilo

4- $\sqrt{2}$ -cianoetil]-4'-metoxi-bifenilo: Prepa-  
20 rado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -cloroetil]-4'-metoxi-bifenilo (véa-  
se Ejemplo A) por puesta en ebullición durante 78 horas  
con cianuro de potasio en etanol acuoso.

Rendimiento: 52% de la teoría, punto de  
fusión: 105-107°C.

25 Clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -aminopropil]-4'-metoxi-  
-bifenilo: Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -cianoetil]-4'-me  
toxi-bifenilo por hidrogenación en amoníaco metanólico a  
50 atmósferas y níquel Raney en calidad de catalizador.

Rendimiento: 80% de la teoría, punto de fu-  
30 sión: 315-317°C.

1 4- $\sqrt{3}$ -aminopropil]-4'-hidroxi-bifenilo: Pre-  
parado a partir de 4- $\sqrt{3}$ -aminopropil]-4'-metoxi-bifenilo  
por desdoblamiento con ácido bromhídrico acuoso.

5 Rendimiento: 60% de la teoría, punto de fu-  
sión: 300°C.

Ejemplo D:

4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-4'-  
-hidroxibifenilo

10 43 g (20,1 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -amino-etil]-  
-4'-hidroxi-bifenilo, disueltos en una mezcla de 8,5 g  
(21,3 milimoles) de hidróxido de sodio en 270 ml de agua  
y 100 ml de dioxano, son acilados a 0°C con 41,5 g (20,1  
milimoles) de cloruro de 2-metoxi-5-cloro-benzofilo a 0°C.  
15 Después de agitar durante dos horas a la temperatura am-  
biente se extrae por agitación con cloroformo y la fase  
orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Al separar por  
destilación el agente de extracción se obtienen 72 g (94%  
de la teoría) de un aceite de color amarillo claro. Es-  
20 te aceite tiene muy pequeña tendencia a la cristalización,  
es homogéneo según cromatografía en capa delgada (gel de  
sílice, agente eluyente: benceno/acetato de etilo = 7:2).  
Después de una purificación por cromatografía en columna  
sobre gel de sílice con benceno:acetato de etilo en cali-  
25 dad de agente eluyente, cristaliza lentamente el aceite.

Punto de fusión: 169°C.

Calc.: C 69,20 H 5,29 N 3,68

Enc. : 69,30 5,31 3,74

Ejemplo E:

4- $\sqrt{2}$ -metoxi-5-cloro-benzamido-metil-4'-hidro-  
xibifenilo

Preparado por acilación de 4-amino-metil-  
-4'-hidroxi-bifenilo (véase Ejemplo B) en piridina con  
cantidades equivalentes de cloruro de 2-metoxi-5-cloro-  
-benzoilo a 50-60°C. Tras precipitar con agua, el produc-  
to bruto es purificado sobre una columna de gel de sílice  
con el agente eluyente benceno:acetato de etilo = 7,5 : 2,5.

Rendimiento: 60% de la teoría, punto de fu-  
sión: 144°C.

La acilación puede efectuarse también con  
2 equivalentes de cloruro de ácido. El 4- $\sqrt{2}$ -metoxi-5-clo-  
ro-benzamido-metil-4'- $\sqrt{2}$ -metoxi-5-cloro-benzoiloxi-bi-  
fenilo formado es aislado en estado bruto y es hidroliza-  
do con lejía de sosa a la temperatura ambiente. La puri-  
ficación adicional se efectúa tal como se ha descrito con  
anterioridad.

Ejemplo F:

4- $\sqrt{3}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-propil-  
-4'-hidroxi-bifenilo

Preparado a partir de 4- $\sqrt{3}$ -aminopropil-4'-  
-hidroxi-bifenilo por acilación con cloruro de 2-metoxi-  
-5-cloro-benzoilo en dioxano/lejía de sosa análogamente  
al Ejemplo E.

Rendimiento: 70% de la teoría, punto de fu-  
sión: 20°C.

Ejemplo G.4-(5-cloro-2-metoxi-anilino-carbonil-metil)-  
-4'-hidroxi-bifenilo

10 g (44 milimoles) de ácido 4-hidroxi-4'-  
 5 -bifenil-acético (véase W. H. Linnell y H. J. Smith; J.  
 Chem. Soc. 1959, 557), disueltos en una mezcla de 33 ml  
 de tetrahidrofurano y 162 ml de dioxano absoluto, son mez-  
 clados a 0°C con una solución de 4,63 g (29,4 milimoles)  
 de 2-metoxi-5-cloro-anilina (punto de fusión: 83-85°C)  
 10 en 40 ml de dioxano absoluto y a continuación con una so-  
 lución de 9,1 g (44 milimoles) de N,N'-diciclohexilcarboc-  
 diimida en 20 ml de dioxano. Después de una reacción du-  
 rante 20 horas a 0°C se separa por filtración diciclohex-  
 xiluroa y el disolvente es separado por destilación. El  
 15 residuo obtenido es disuelto en 700 ml de cloroformo, la-  
 vado varias veces con ácido clorhídrico 2 N y con agua,  
 secado sobre sulfato de sodio, y la fase orgánica es con-  
 centrada en vacío. El producto bruto viscoso, de color  
 pardo claro, es purificado sobre una columna de gel de  
 20 sílice con tolueno/ácido acético (4:1) en calidad de agen-  
 te eluyente. Rendimiento: 70% de la teoría, punto de fu-  
 sión: 165-168°C.

Calc.:	C 68,50	H 4,92	N 3,80
Enc. :	68,50	5,04	3,92

Ejemplo H:4- $\sqrt{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-anilino-carbonil)-  
-etil $\sqrt{4}$ '-hidroxi-bifenilo

30 Ácido 3- $\sqrt{4}$ -hidroxi-bifenil-(4')-il $\sqrt{7}$ -propión-  
 ico (punto de fusión 200 a 204°C, preparado análogamen-

1 te a la prescripción de W. H. Linnell y H. J. Smith J.  
Chem. Soc. 1959, 557), es transformado, según se descri-  
be en el Ejemplo G, en el 4- $\sqrt{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-anilino-  
-carbonil)-etil $\sqrt{7}$ -4'-hidroxi-bifenilo con un rendimiento  
5 de 70%.

Punto de fusión: 145-150°C

Calc.:	C	69,20	H	5,23	N	3,66
Enc. :		69,20		5,46		3,65

10 Ejemplo I:

4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-benzamido)-etil $\sqrt{7}$ -4'-hidroxi-  
-bifenilo

9 g (42 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -amino-etil $\sqrt{7}$ -4'-hi-  
droxi-bifenilo son acilados a 0°C en una solución de 1,72  
15 g (43 milimoles) de hidróxido de sodio en 100 ml de una  
mezcla de agua/dioxano (1:1) con 13 g (76 milimoles) de  
cloruro de 2-metoxi-benzoilo, disueltos en 50 ml de diox-  
ano, siendo mantenido el pH en 10 mediante adición de  
solución de lejía de sosa. Una vez terminada la adición  
20 del cloruro de ácido se agita posteriormente durante dos  
horas a la temperatura ambiente, y la suspensión es ajus-  
tada a pH 4-5 por adición de ácido clorhídrico 2 N. Esta  
suspensión es extraída por agitación con cloroformo. Tras  
extraer por agitación con una solución diluida de bicar-  
25 bonato de sodio, la fase en cloroformo es secada con sul-  
fato de sodio. El residuo de evaporación de cloroformo  
es recristalizado en acetato de etilo.

Rendimiento: 8,7 g (59,5% de la teoría);

Punto de fusión: 118°C.

Calc.:	C 76,06	H 6,09	N 4,03
Enc. :	75,90	6,21	3,88

Ejemplo J:

4- $\sqrt{2}$ -(3,4-dimetoxi-benzamido)-etil-4'-hidroxil-

bifenilo

Preparado análogamente al Ejemplo I a partir de 4- $\sqrt{2}$ -amino-etil-4'-hidroxil-bifenilo y cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo.

Rendimiento: 60% de la teoría, punto de fusión: 170°C.

Ejemplo K:

4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dimetoxi-benzamido)-etil-4'-hidro-

bifenilo

Preparado análogamente al Ejemplo I a partir de 4- $\sqrt{2}$ -amino-etil-4'-hidroxil-bifenilo y cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo.

Rendimiento: 80% de la teoría, punto de fusión: 190°C.

Calc.:	C 73,30	H 6,14	N 3,72
Enc. :	73,50	6,36	3,60

Ejemplo 1.

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil-bifenil-4'-oxi}-propiónico

5 g (13 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil-4'-hidroxil-bifenilo (preparado según el Ejemplo D) son transformados en 50 ml de dimetilformamida absoluta con 700 mg (16,6 milimoles) de dispersión

1 oleosa al 55% de hidruro de sodio en la sal sódica y son  
 hechos reaccionar a la temperatura ambiente durante 16  
 horas con 3,24 g (16,6 milimoles) de éster etílico de áci-  
 do 2-bromo-2-metilpropiónico. Tras separar la dimetilfor-  
 5 mamida por destilación, el residuo de evaporación es di-  
 suelto en acetona, filtrado, y, después de separar la ace-  
 tona por destilación, es purificado sobre una columna de  
 gel de sílice con el agente eluyente: tolueno:acetato de  
 etilo = 9:1. Las fracciones son reunidas y el disolven-  
 10 te es separado por destilación. De este modo se obtienen  
 3,6 g (56% de la teoría) de un aceite de color amarillo  
 claro.

Punto de fusión: 58-60°C

M + H = 496

15 N<sub>cal.</sub> = 495,98

Calc.: C 67,80 H 6,10 N 2,82

Enc. : 67,90 6,31 2,60

Ejemplo 2:

20 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-me-  
toxi-5-cloro-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

72 g (189 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-  
 -cloro-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo (preparado  
 según el Ejemplo D) son calentados a ebullición en 1 li-  
 25 tro de metiletilcetona con 32,8 g (238 milimoles) de car-  
 bonato de potasio. Se añaden gota a gota lentamente 59,5  
 g (284 milimoles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-me-  
 til-propiónico. Después de 4 horas se añaden 16,4 g más  
 (119 milimoles) de carbonato de potasio y nuevamente 30  
 30 g (142 milimoles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-me

1 til-propiónico. Después de calentar durante 12 horas se  
enfria, se filtra, y el disolvente se separa por destila-  
ción. La purificación adicional se efectúa análogamente  
al Ejemplo 1.

5 Rendimiento: 27 g (29% de la teoría), punto  
de fusión 58-60°C.

$$M + H = 496$$

$$M_{\text{calc.}} = 495,98$$

Calc.: C 67,80 H 6,10 N 2,82

10 Enc. : 67,70 6,19 2,77

Ejemplo 3.

Ester metílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-(2-  
-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico

15 Preparado a partir de 4-√2-(2-metoxi-5-clo  
ro-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster metílico  
de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejem-  
plo 1.

20 Rendimiento: 19% de la teoría, punto de fu-  
sión: < 20°C.

$$M + H = 482$$

$$M_{\text{calc.}} = 481,96$$

Calc.: C 67,4 H 5,86 N 2,9

25 Enc. : 67,6 6,00 2,7

Ejemplo 4:

Ester butílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-(2-  
-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propio-

30 nico

1 Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-  
-benzamido)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo y éster butílico  
de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejem-  
plo 1.

5 Rendimiento: 21% de la teoría, punto de fu-  
sión: < 20°C.

M + H = 524

M<sub>calc.</sub> = 524,04

Calc.: C 68,8 H 6,54 N 2,68

10 Enc.: 68,2 6,41 2,48

Ejemplo 5:

Ester ciclohexílico de ácido 2-metil-2-{4-  
- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-  
15 -propiónico

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-clo-  
ro-benzamido)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo y éster ciclohexí-  
lico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al  
Ejemplo 1.

20 Rendimiento: 22% de la teoría; punto de fu-  
sión: < 20°C.

M + H = 550

M<sub>calc.</sub> = 550,08

Calc.: C 69,9 H 6,6 N 2,55

25 Enc.: 69,8 6,71 2,52

Ejemplo 6.

Ester etílico de ácido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-  
-5-cloro-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

30

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-  
-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de  
ácido 2-bromo-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 26% de la teoría, punto de fu-  
sión: <20°C

$$M + H = 482$$

$$M_{\text{cal.}} = 481,96$$

$$\text{Calc.:} \quad C \quad 67,4 \quad H \quad 5,86 \quad N \quad 2,9$$

$$\text{Enc.:} \quad 67,3 \quad 5,98 \quad 2,8$$

#### Ejemplo 7

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -ben-  
zamido-etil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4-(2-benzamido-etil)-  
-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-  
-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 16% de la teoría; punto de fu-  
sión: 100°C.

$$M + H = 432$$

$$M_{\text{calc.}} = 431,54$$

#### Ejemplo 8

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(3-  
-cloro-benzamido)-etil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(3-clorobenzami-  
do)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido  
2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 32% de la teoría; punto de fu-  
sión: 190°C.

1  $M + H = 466$   
 $M_{\text{calc.}} = 465,98$

Ejemplo 9

5 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(4-  
 -clorobenzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(4-clorobenzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

10 Rendimiento: 21% de la teoría; punto de fusión: 150°C.

$M + H = 466$   
 $M_{\text{calc.}} = 465,98$

15 Ejemplo 10

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-  
 -metoxi-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

20 Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxibenzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 11% de la teoría, punto de fusión: 74-75°C.

25  $M + H = 462$   
 $M_{\text{calc.}} = 461,57$

Ejemplo 11

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(4-  
 -metil-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

30 Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(4-metil-benza-

1 mido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido  
2-bromo-2-metil-propiónico de acuerdo con el Ejemplo 1.

Rendimiento: 17% de la teoría; punto de fusión: 214°C.

5  $M + H = 446$

$N_{\text{calc.}} = 445,57$

#### Ejemplo 12

10 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-(4-flúor-benzamido)-etil-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Preparado a partir de 4-(4-flúor-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico de acuerdo con el Ejemplo 1.

15 Rendimiento: 20% de la teoría; punto de fusión: 135°C.

#### Ejemplo 13

20 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-(3-metil-benzamido)-etil-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4-(3-metil-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 19% de la teoría; punto de fusión: < 20°C.

25  $M + H = 446$

$N_{\text{calc.}} = 445,57$

#### Ejemplo 14

30 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-(2-

1 -metil-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(2-metil-benzamido)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

5 Rendimiento: 20% de la teoría; punto de fusión: < 20°C.

$$M + H = 446$$

$$M_{\text{calc.}} = 445,52$$

10 Ejemplo 15

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(4-bromo-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

15 Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(4-bromo-benzamido)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 32% de la teoría; punto de fusión: < 20°C.

$$M + H = 511$$

$$M_{\text{calc.}} = 510,41$$

20

Ejemplo 16

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(fenilacetamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

25 Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(fenilacetamido)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 26% de la teoría; punto de fusión: < 20°C.

$$M + H = 446$$

30 
$$M_{\text{calc.}} = 445,54$$

Ejemplo 17

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(cinamoilamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(cinamoilamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 16% de la teoría; punto de fusión: 140°C.

Calc.:	C 76,1	H 6,82	N 3,06
Enc.	76,7	6,65	3,39

Ejemplo 18

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(ciclohexilcarbonil-amido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(ciclohexilcarbonil-amido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 24% de la teoría; punto de fusión: <20°C.

M + H = 438

M<sub>calc.</sub> = 437,56

Ejemplo 19

Ester etílico de ácido 2-metil-2- $\sqrt{4}$ -(2-acetamido-etil)-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4-(2-acetamido-etil)-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

1 Rendimiento: 20% de la teoría; punto de fusión:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

$$M + H = 370$$

$$M_{\text{calc.}} = 369,45$$

5

Ejemplo 20

Ester etílico de ácido 2-metil-2-(4-(2-caproilamido-etil)-bifenil-4'-oxi)propiónico.

Preparado a partir de 4-(2-caproilamido-etil)-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 24% de la teoría; punto de fusión:  $120^{\circ}\text{C}$ .

$$M + H = 426$$

15  $M_{\text{calc.}} = 425,55$

Calc.: C 73,4 H 8,20 N 3,29

Enc. : 73,7 8,32 3,47

Ejemplo 21

20 Ester etílico de ácido 2-metil-2-(4-(2-fenil-propionilamido)-etil)-bifenil-4'-oxi}propiónico.

Preparado a partir de 4-(2-fenil-propionilamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

25 Rendimiento: 14% de la teoría; punto de fusión:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

$$M + H = 460$$

$$M_{\text{calc.}} = 459,56$$

30

Ejemplo 22

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -nicotinoilamido-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -nicotinoilamido-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 1.

Rendimiento: 8% de la teoría; punto de fusión: <20°C.

M + H = 433

M<sub>calc.</sub> = 432,5

Ejemplo 23

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -metoxi-5-cloro-benzamido-metil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

2,7 g (7,35 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -metoxi-5-cloro-benzamido-metil-4'-hidroxi-bifenilo son calentados a la temperatura de reflujo durante 1 a 2 horas en 30 ml de metil-etil-cetona con 1,26 g (9,2 milimoles) de carbonato de potasio, y se añaden gota a gota 2,23 g (11 milimoles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico. Después de 3 horas, con el fin de completar la reacción, se añaden nuevamente 0,63 g (4,6 milimoles) de carbonato de potasio y 0,46 g (2,2 milimoles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico y se calienta posteriormente durante 3 a 4 horas. Después de enfriar, filtrar y separar el disolvente por destilación, el producto bruto es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice con benceno:acetato de etilo = 9:1 en calidad de agente eluyente. La evaluación de la cromatografía

1 en columna se efectúa mediante cromatografía en capa delgada. Tras reunir las fracciones y separar el disolvente por destilación, se obtienen 1,8 g (51% de la teoría) de un aceite ligeramente amarillo.

5 Punto de fusión:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

M + H = 482

M<sub>calc.</sub> = 481,97

Calc.: C 67,29 H 5,86 N 2,91

Enc. : 67,50 5,85 2,49

10 Ejemplo 24

Ester etílico de ácido 2-metil-2-(4-(2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-propil)-bifenil-4'-oxi)-propiónico

15 Preparado a partir de 4-(2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-propil)-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 2.

20 Rendimiento: 15% de la teoría, punto de fusión:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

M + H = 510

M<sub>calc.</sub> = 510,01

25 Ejemplo 25

Ester etílico de ácido 2-metil-2-(4-(5-cloro-2-metoxi-anilino-carbonil-metil)-bifenil-4'-oxi)-propiónico

30 2,57 g (58,8 milimoles) de hidruro de sodio al 55% (en aceite) son lavados con éter absoluto hasta quedar libres de aceite y son suspendidos en 60 ml de di

1 metilformamida absoluta. A esto se añade gota a gota a  
 20°C con agitación y bajo nitrógeno, rápidamente, la so-  
 lución de 10,8 g (aproximadamente 29,4 milimoles) de 4-  
 5 -(5-cloro-2-metoxi-anilino-carbonil-metil)-4'-hidroxi-bi-  
 fenilo bruto en 40 ml de dimetilformamida absoluta. Se  
 agita durante 1½ horas más en el baño de 80°C. Tras aña-  
 dir 11,5 g (58,8 milimoles) de éster etílico de ácido  
 2-bromo-2-metil-propiónico se agita durante 3 horas a 100°C.  
 10 Tras concentrar por evaporación en vacío, se mezcla con  
 agua y se extrae con una mezcla de acetato de etilo/éter  
 (2:1). El extracto orgánico es lavado con agua, secado  
 sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado por evapo-  
 ración en vacío hasta sequedad. El residuo de concentra-  
 ción por evaporación, viscoso, de color pardo oscuro, es  
 15 purificado por cromatografía en columna sobre gel de sí-  
 lice (tolueno/acetato de etilo = 4:1). Las fracciones  
 homogéneas proporcionan, tras concentrar por evaporación  
 así como tras secar a 80°C/0,1 Torr, 1,7 g del éster vis-  
 coso de color rojo claro.

20 Rendimiento: 12% de la teoría; punto de fu-  
 sión: < 20°C.

M + H = 482

M<sub>calc.</sub> = 481,9

Calc.: C 67,25 H 5,85 N 2,91

25 Enc. : 67,20 5,98 2,81

Ejemplo 26:

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-(5-  
 -cloro-2-metoxi-anilino-carbonil)-etil}-bifenil-4'-oxi}-pro-  
 30 piónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-anilino-carbonil)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 25.

Rendimiento: 17% de la teoría, punto de fusión:  $<20^{\circ}\text{C}$ .

M + H = 496

M<sub>calc.</sub> = 495,98

Calc.: C 67,60 H 6,08 N 2,82

Enc. : 67,40 6,03 2,96

Ejemplo 27:

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(4-metoxi-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

7,4 g (21,2 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -(4-metoxi-benzamido)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo (preparado análogamente al Ejemplo I) son disueltos en 60 ml de dimetilformamida absoluta y transformados en la sal sódica con 1,1 g ( $\sim$  25 milimoles) de dispersión oleosa de hidruro de sodio al 55%, así como hechos reaccionar a la temperatura ambiente durante 18 horas con 9,7 g (51,5 milimoles) de éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico. Tras separar por destilación la dimetilformamida, el residuo de evaporación es disuelto en acetona, filtrado y, después de separar la acetona por destilación, es purificado sobre una columna de gel de sílice con el agente eluyente tolueno:acetato de etilo = 4:1.

Rendimiento: 2 g (20% de la teoría); punto de fusión:  $149-150^{\circ}\text{C}$ .

1	Calc.:	C	72,90	H	6,90	N	3,10
	Enc.:		72,85		6,72		3,09

Ejemplo 28:

5 Ester etílico de ácido 2-metil-2-(4-√2-(3-metoxi-benzamido)-etil)-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4-√2-(3-metoxi-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 27.

10 Rendimiento: 20% de la teoría; punto de fusión: 70°C

	Calc.:	C	72,90	H	6,90	N	3,10
	Enc.:		72,75		6,71		3,04

15 Ejemplo 29:

Ester etílico de ácido 2-metil-2-(4-√2-(3,4-dimetoxi-benzamido)-etil)-bifenil-4'-oxi}-propiónico

20 Preparado a partir de 4-√2-(3,4-dimetoxi-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 27.

Rendimiento: 22% de la teoría; punto de fusión: 118°C.

$$M + H = 491$$

25  $N_{\text{calc.}} = 491,56$

	Calc.:	C	70,90	H	6,77	N	2,85
	Enc.:		71,45		7,06		2,98

30 Ejemplo 30:

Ester etílico de ácido 2-metil-2-(4-√2-(3,5-

1 -dimetoxi-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetoxi-  
-benzamido)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de  
ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo  
5 27.

Rendimiento: 20% de la teoría; punto de fu-  
sión: 74°C.

M + H = 491

M<sub>calc.</sub> = 491,56

10 Calc.: C 70,90 H 6,77 N 2,85  
Enc. : 70,60 6,53 2,62

Ejemplo 31

15 Estor etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2,3-  
-dimetoxi-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(2,3-dimetoxi-  
-benzamido)-etil-7-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de  
ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo  
20 27.

Rendimiento: 27% de la teoría; punto de fu-  
sión: <20°C.

M + H = 491

M<sub>calc.</sub> = 491,56

25 Calc.: C 70,90 H 6,76 N 2,85  
Enc. : 71,00 6,78 2,66

Ejemplo 32:

30 Estor etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2,4-  
-dimetoxi-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

1 Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dimetoxi-  
-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de  
ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo  
27.

5 Rendimiento: 22% de la teoría; punto de fu-  
sión: 92°C.

M + H = 491

M<sub>calc.</sub> = 491,56

10 Ejemplo 33

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2,6-  
-dimetoxi-benzamido)-etil-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

15 Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(2,6-dimetoxi-  
-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de  
ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo  
27.

Rendimiento: 20% de la teoría; punto de fu-  
sión: <20°C.

M + H = 491

20 M<sub>calc.</sub> = 491,56

Ejemplo 34

Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(3,  
4,5-trimetoxi-benzamido)-etil-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

25 Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(3,4,5-trimetoxi-  
-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y éster etílico de  
ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo  
27.

30 Rendimiento: 6% de la teoría; punto de fu-  
sión: <20°C.

1  $M + H = 521$

$M_{\text{calc.}} = 521,59$

Ejemplo 35

5 Acido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-benzamido)-  
-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

0,5 g (1,4 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo son calentados a 90 hasta 130°C durante 90 minutos con 0,25 g de ácido 2-bromo-2-metil-propiónico. El ácido obtenido es aislado con ayuda de la cromatografía en columna sobre gel de sílice con el agente eluyente cloroformo/metanol 9:1.

Punto de fusión: 133°C.

15  $M + H = 433$

$M_{\text{calc.}} = 433,50$

Ejemplo 36

20 Acido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir de 4- $\sqrt{2}$ -(5-cloro-2-metoxi-benzamido)-etil-4'-hidroxi-bifenilo y ácido 2-bromo-2-metil-propiónico análogamente al Ejemplo 35.

Punto de fusión: 145°C.

25  $M + H = 468$

$M_{\text{calc.}} = 467,96$

Ejemplo 37:

30 Acido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

1 Preparado por hidrólisis de los ésteres preparados según los Ejemplos 1, 2, 3, 4 y 5 con lejía de potasa en una mezcla de agua-dioxano 1:9, a la temperatura ambiente.

5 Rendimiento: 75% de la teoría; punto de fusión: 184°C.

M + H = 468

M<sub>calc.</sub> = 467,96

Calc.:	C	66,75	H	5,60	N	2,99
Enc.:		66,60		6,00		2,85

Ejemplo 38:

Acido 2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

15 Preparado a partir del correspondiente éster etílico, obtenido según el Ejemplo 6, mediante hidrólisis alcalina con hidróxido de potasio en una mezcla de agua-dioxano = 1:9 a la temperatura ambiente.

20 Rendimiento: 66% de la teoría; punto de fusión: 145°C.

Calc.:	C	66,25	H	5,33	N	3,04
Enc.:		66,10		5,46		3,14

Ejemplo 39:

25 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propanol.

30 3,5 g (7 milimoles) de éster etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico son reducidos en 30 ml de éter absoluto con 0,27 g (7 milimoles) de aluminio-hidruro de

1 litio. Después de cuidadosa adición de 8 ml de agua se  
separa por filtración, el residuo de filtración se lava  
con éter y cloroformo, la fase en éter y cloroformo se  
reune con el producto filtrado y se seca sobre sulfato  
5 de sodio. Tras separar por destilación el disolvente,  
el aceite remanente es recristalizado en un poco de éter.

Rendimiento: 1,2 g (38% de la teoría), pun-  
to de fusión: 115°C.

M + H = 454

10  $M_{cal.} = 453,9$

Cal.: C 68,80 H 6,22 N 3,09

Enc.: 68,80 6,26 3,15

Ejemplo 40:

15 Acido 2-metil-2-{4-(2-metoxi-5-cloro-benzamido-  
-metil)-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Preparado por hidrólisis alcalina de éster etílico  
de ácido 2-metil-2-{4-(2-metoxi-5-cloro-benzamido-metil)-  
-bifenil-4'-oxi}-propiónico en lejía de potasa 1 N y dioxo  
20 no (1:5) a la temperatura ambiente.

Rendimiento: 72% de la teoría; punto de fusión:  
104°C.

Calc.: C 66,16 H 5,34 N 3,09

Enc.: 66,50 5,31 3,13

25

Ejemplo 41

2-metil-2-{4-[(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-metil]-  
-bifenil-4'-oxi}-propanol.

30

1,8 g (3,74 milimoles) de éster etílico de ácido  
2-metil-2-{4-[(2-metoxi-5-cloro-benzamido-metil)-bifenil-

1 -4'-oxi}-propiónico son reducidos, para formar el alcohol,  
 en 50 ml de éter con 0,1 g (3,8 milimoles) de aluminio-hidru  
 ro de litio a temperatura de ebullición del disolvente, en  
 el espacio de 15 minutos. Tras descomponer con agua, se-  
 5 car la fase en éter sobre sulfato de sodio y separar por  
 destilación el éter, el alcohol es purificado sobre una  
 columna de gel de sílice con benceno:acetato de etilo = 6:4  
 como agente eluyente.

Rendimiento: 0,5 g (30% de la teoría), punto de  
 10 fusión: 109°C.

Calc.:	C 68,25	H 5,96	N 3,18
Enc. :	68,10	5,96	3,05

Ejemplo 42

15 Acido 2-metil-2-{4-√2-(2-metoxi-benzamido)-etil7-  
 -bifenil-4'-oxi}-propiónico.

4 g (8,6 milimoles) de éster etílico de ácido 2-me  
 til-2-{4-√2-(2-metoxi-benzamido)-etil7-bifenil-4'-oxi}-pro  
 piónico son saponificados a la temperatura ambiente en el  
 20 espacio de 12 horas con 1 g (17,2 milimoles) de hidróxido  
 de potasio, disueltos en 5 ml de agua y 95 ml de metanol.  
 Tras separar el metanol por destilación, se añaden 100 ml  
 de agua y se extrae por agitación con éter. La fase acuo-  
 sa es ajustada a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2 N y el  
 25 ácido carboxílico es extraído por agitación con cloroformo.  
 Los extractos en cloroformo secados sobre sulfato  
 de sodio son llevados hasta sequedad y el residuo es cris-  
 talizado en éter.

Rendimiento: 3,2 g (86% de la teoría); punto de  
 30 fusión: 133°C

1	Calc.:	C 72,03	H 6,27	N 3,23
	Enc. :	71,80	6,32	3,28

Ejemplo 43

5 Acido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(3-metoxi-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir del correspondiente éster etílico por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 42.

10 Rendimiento: 80% de la teoría; punto de fusión: 117°C.

	Calc.:	C 72,10	H 6,28	N 3,28
	Enc. :	71,90	6,45	3,37

15 Ejemplo 44

Acido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(4-metoxi-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir del correspondiente éster etílico por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 42.

20 Rendimiento: 82% de la teoría; punto de fusión: 180-183°C.

$$M + H = 433$$

$$M_{\text{calc.}} = 433,49$$

25	Calc.:	C 70,90	H 6,28	N 3,49
	Enc. :	71,10	6,28	3,28

Ejemplo 45

30 Acido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -benzamido-etil}-bife-

1 nil-4'-oxi}-propiónico

Preparado a partir del correspondiente éster etílico (punto de fusión 100°C) por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 42.

5 Rendimiento: 82% de la teoría; punto de fusión: 179°C.

Calc.:	C 74,40	H 6,25	N 3,48
Enc.:	74,40	6,27	3,43

10 Ejemplo 46

Acido 2-metil-2-{4-√2-(3,4-dimetoxi-benzamido)}-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

15 Preparado a partir del correspondiente éster etílico por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 42.

Rendimiento: 80% de la teoría, punto de fusión: 184°C.

M + H = 463

M<sub>calc.</sub> = 463,51

20

Ejemplo 47

Acido 2-metil-2-{4-√2-(2,3-dimetoxi-benzamido)}-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

25

Preparado a partir del correspondiente éster etílico por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 42.

Rendimiento: 83% de la teoría; punto de fusión: 184°C.

M + H = 463

30

1  $M_{\text{calc.}} = 463,51$

Ejemplo 48

5 Acido 2-metil-2-{4-[2-nicotinoilamido-etil]-  
-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir del correspondiente éster  
etílico (punto de fusión: 98°C) por hidrólisis alcalina  
análogamente al Ejemplo 42.

10 Rendimiento: 37% de la teoría, punto de fu-  
sión: 179°C.

$M + H = 404$

$M_{\text{calc.}} = 404,45$

Calc.: C 71,40 H 5,97 N 6,93

Enc. : 71,50 6,07 6,75

15

Esta solicitud que corresponde a la presen-  
tada en República Federal Alemana, el día 9 de Enero de  
1975, bajo el Nº P 25 00 692.2 y 25 de Octubre de 1975,  
bajo el Nº P 25 47 872.2, se acoge a los beneficios del  
20 artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

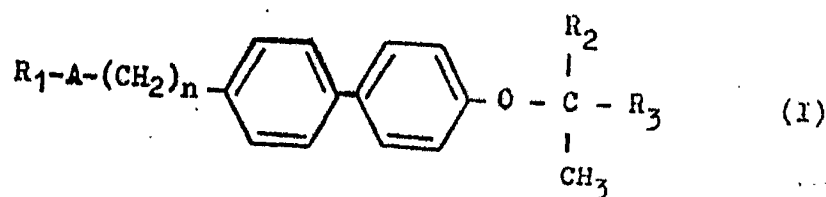
25

REIVINDICACIONES

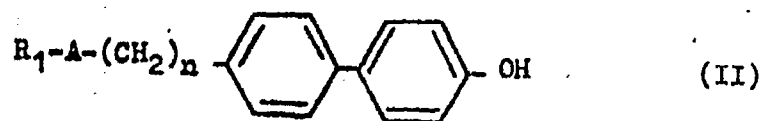
30 Los puntos de invención, propia y nueva, que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de

1 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los  
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

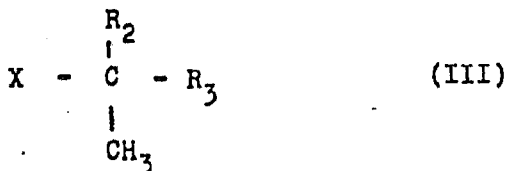
5 1.º.- Procedimiento para la preparación  
de nuevos derivados bifeniloxílicos de la fórmula general  
I,



10 en la que  $R_1$  significa un grupo alcohol de cadena recta  
o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloal  
15 cohilo de 3 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo, que  
puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido  
con halógeno, alcohol y alcoxi, pudiendo contener la per-  
ción alcohólica en cada caso 1 a 3 átomos de carbono, o  
bien un grupo fenilalcohol, fenilalqueno o piridinio;  
20  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol  
inferior de 1 a 4 átomos de carbono;  $R_3$  significa el gru-  
po hidroximetilo o carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo  
de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo cicloalcoxicarboni  
lo de 4 a 8 átomos de carbono; A significa el grupo  
25 -CO-NH o -NH-CO y n significa los números 1, 2 ó 3, así  
como de sus sales fisiológicamente compatibles con bases  
orgánicas o inorgánicas, caso de que  $R_3$  represente el gru-  
po carboxilo, caracterizado porque se hace reaccionar un  
derivado hidroxí-bifenilílico de la fórmula general II,



en la que  $R_1$ , A y n son como se han definido al comienzo, con un compuesto de la fórmula general III,



15 en la que  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido al comienzo y X representa un átomo de halógeno; y en caso deseado un compuesto obtenido de la fórmula general I, en la que  $R_3$  representa un radical éster, es transformado en el correspondiente compuesto carboxílico mediante hidrólisis

20 o en el correspondiente compuesto hidroximetílico mediante reducción con un hidruro metálico complejo, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I, en la que  $R_3$  representa el grupo carboxilo, es transformado en una sal fisiológicamente compatible con una base orgánica o inorgánica.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente y a temperaturas entre 0 y 200°C, pero preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

30

1                   3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

5                   4ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BIFENILOXILICOS.

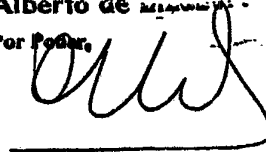
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

10                  Esta Memoria consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 ABR. 1976

P.A.

Alberto de ~~MANRIQUE~~  
Por Poder.



15

20

25

30

J.E.P.