

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA



19	ES	11	NUMERO	446081	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	13.4.76		

P.- 62.390
Case 5/644 I
Div.

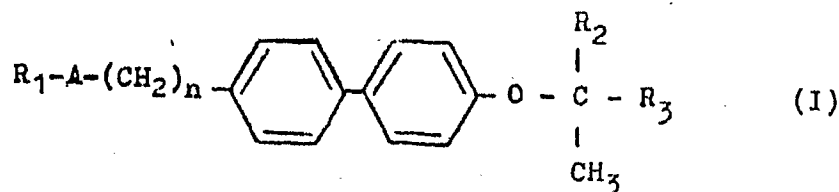
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 47 872.2	25.10.75	Rep.Fed.Al.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	443.415
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS BIFENILOXI LICOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biberach an der Riss, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Gerhart Griss, Dr. Wolfgang Grell, Dr. Rudolf Hurnaus, Dr. Robert Sauter, Dr. Bernhard Eisele, Dr. Nikolaus Kaubisch y Dr. Mátyás Leitold		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		



Es sabido que el éster etílico de ácido 2-(4-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 (véase memoria de publicación alemana 2.149.070), y el éster metílico de ácido 2-(4-(4-clorofenil)-fenoxi)-2-metil-propiónico (véase patente británica 1.121.722) poseen propiedades de disminución de la colessterina y de los tri-
glicéridos.

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



en la que R_1 significa un radical alcoholilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, un radical cicloalcoholilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo, que puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido con halógeno, alcoholilo y alcoxi, pudiendo contener la porción alcoholílica en cada caso 1 a 3 átomos de carbono, o bien un grupo fenilalcoholilo, fenilalquenilo o piridilo;

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

R_3 significa el grupo hidroximetilo o carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo de 2 a 7 átomos de car



1 bono o un grupo cicloalcoxycarbonilo de 4 a 8 átomos de carbono.

A significa el grupo $-\text{CO}-\text{NH}-$ ó $-\text{NH}-\text{CO}-$; y
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 colestérina y de los triglicéridos, las cuales son superiores a las de los compuestos mencionados al comienzo.

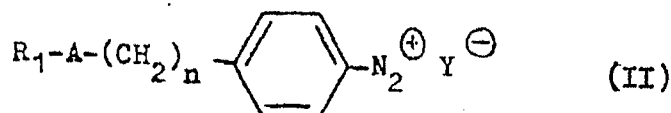
10 Para los grupos arriba mencionados con ocasión de la definición de los radicales R_1 , R_2 y R_3 , entran en consideración para R_1 especialmente los significados de los grupos metilo, propilo, pentilo, hexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, metilfenilo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 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, carbóetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi o carbohexiloxi.

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

25 Reacción de una sal de diazonio de la fórmula general II

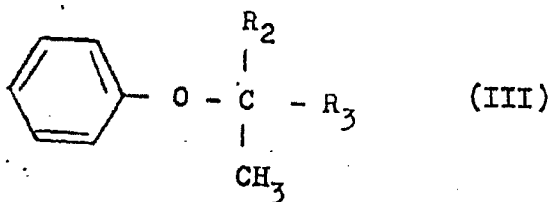
30





en la que

R_1 , A y n son como se han definido al comienzo e Y representa un anión de un ácido inorgánico, por ejemplo el anión cloruro, con un derivado fenoxílico de la fórmula general III



en la que R_2 y R_3 son como se han definido al comienzo,

La reacción se lleva a cabo preferiblemente con una sal de diazonio formada preferiblemente "in situ" a partir de la correspondiente anilina y nitrito de sodio en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente tal como agua, agua/metanol o agua/dioxano, de modo conveniente a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente.

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-



1 te puede ser transformado mediante hidrólisis en el correspondiente compuesto carboxílico o mediante reducción con un hidruro metálico complejo en el correspondiente compuesto hidroximetílico.

5 La posterior hidrólisis se efectúa convenientemente en un disolvente tal como agua/dioxano, agua/etanol o agua/metiletiletetona, 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 ciclohexilami
20 na.

Los compuestos de la fórmula general II, utilizados como sustancias de partida, se obtienen a partir de la correspondiente anilina por diazotación con nitrato de sodio, y los compuestos de la fórmula III se obtienen a partir de fenol y un compuesto α -halogenado en
25 presencia de una base.

Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I y sus sales poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente de disminución de la colesteroína y de los triglicéridos.
30



1 dos, 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.

Por ejemplo, los compuestos:

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

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

10 C = éster etílico de ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico y

D = ácido 2-metil-2-{4- $\sqrt{2}$ -(2-metoxi-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico

fueron investigados en comparación con

15 E = éster etílico de ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-propiónico.

F = éster metílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)-fenoxi}-2-metil-propiónico y

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

20 en lo que se refiere a sus propiedades hipolipidémicas.

1. Efecto hipolipidémico

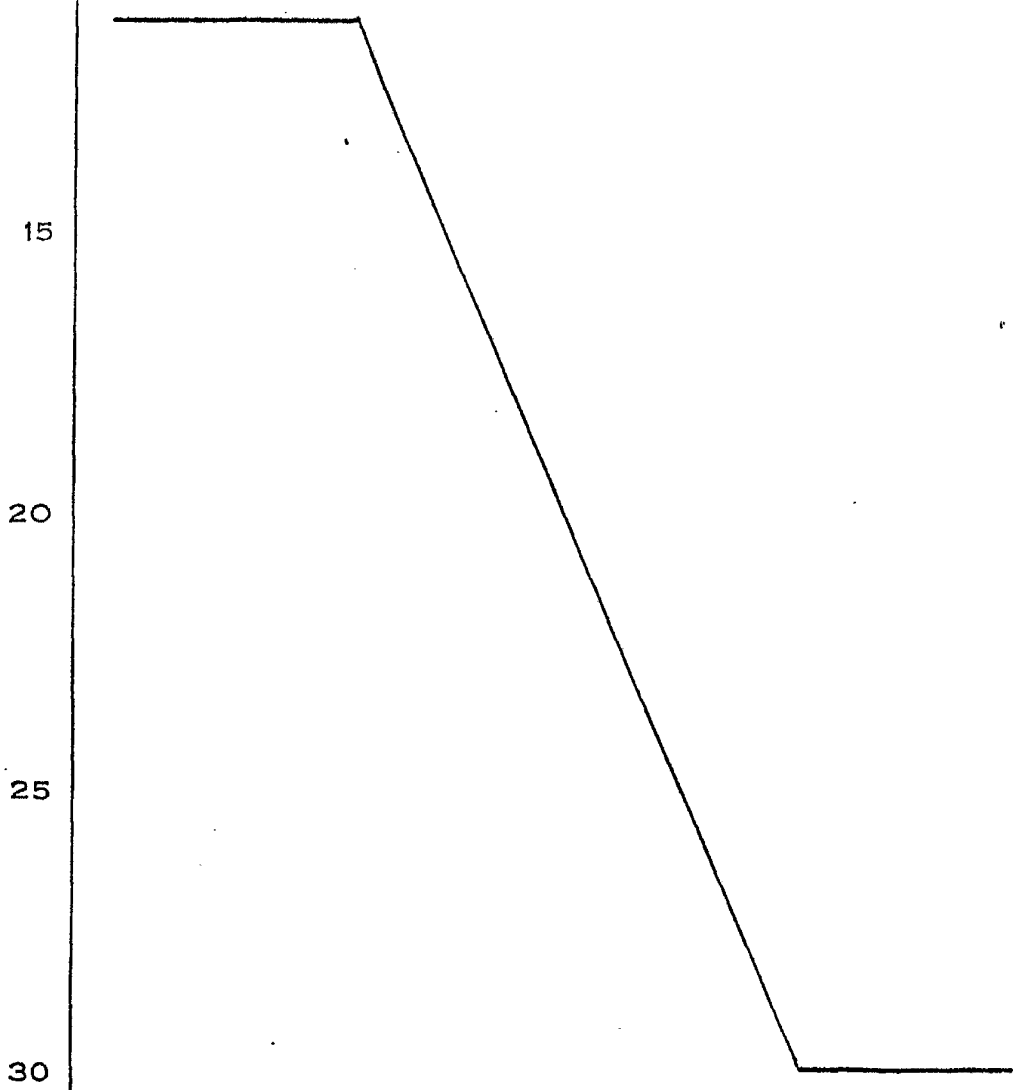
25 Las sustancias a investigar fueron administradas a ratas machos normolipémicas, de 250-350 g de peso, dos veces a intervalos de 20 horas por sonda de garganta. Al comienzo del ensayo se retiró el alimento a los animales, y el agua potable estaba a disposición ad libitum. 28 y 44 horas después del comienzo del ensayo se determinaron los niveles de colesteroína y de triglicéridos en el suero. La medición de colesteroína y triglicéridos se efectuó simultáneamente en el aparato autoa

30



1 nalizador; la disminución porcentual fue calculada con
relación a un grupo testigo tratado con una muestra place
bo.

5 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
análisis de regresión, se determinó la dosis que disminu-
ye el nivel de colessterina en el suero en 15% (DE_{15}) o
10 en 20% (DE_{20}) :





Sustancia	Tiempo después del comienzo del ensayo (horas)	Dosis (mg/kg)	Efecto hipocolesterinémico	
			DE ₁₅ mg/kg	DE ₂₀ 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 ₅₀)
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 ⁺
F	~ 5 g/kg (murieron 3 de 5 animales)
G	~ 2,5 g/kg (murieron 3 de 6 animales)

⁺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



1 reaccionante.

Ejemplo 1

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

10 5 g (16,4 milimoles) de 4- $\sqrt{2}$ -(5-cloro-2-me
 toxi-benzamido)-etil $\sqrt{7}$ -anilina son disueltos en 28 ml de
 agua y 4,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y mezcla-
 dos a 0°C con 1,16 g (16,8 milimoles) de nitrito de sodio,
 disueltos en 4,2 ml de agua. A esta solución de la sal
 de diazonio se añaden a 0°C 3,44 g (16,5 milimoles) de
 15 éster etílico de ácido 2-metil-2-fenoxi-propiónico. A
 0°C la solución es ajustada a pH 8 con lejía de sosa con-
 centrada. A continuación se agita a la temperatura am-
 biente durante 12 horas. La carga coloreada de color muy
 oscuro es extraída por agitación con cloroformo. Tras
 secar sobre sulfato de sodio y evaporar el cloroformo,
 el compuesto deseado es aislado por cromatografía sobre
 20 una columna de gel de sílice con el agente eluyente tolué
 no/acetato de etilo (7:3).

Punto de fusión: 58-60°C.

$M + H = 496$

$M_{calc.} = 495,98$

Ejemplo 2

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

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



1 mido)-etil-7-anilina pasando por la sal de diazonio, y de éster etílico de ácido 2-metil-2-fenoxi-propiónico, análogamente al Ejemplo 1.

Punto de fusión: 74-75°C.

5 $M + H = 461$

$M_{\text{calc.}} = 461,55$

Análogamente se obtuvieron.

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

10 Punto de fusión: 184°C

$M + H = 468$

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

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

Punto de fusión: 74-75°C

$M + H = 462$

$M_{\text{Calc.}} = 461,57$

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

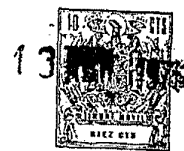
Punto de fusión: 104°C

25 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-3-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-propil-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Punto de fusión < 20°C

$M + H = 510$

$M_{\text{Calc.}} = 510,01$



1 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-(3-
-cloro-benzamido)-etil}7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Punto de fusión: 190°C

M + H = 466

5 $M_{\text{Calc.}} = 465,98$

10 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-(3-
-metil-benzamido)-etil}7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Punto de fusión: < 20°C

M + H = 446

10 $M_{\text{Calc.}} = 445,57$

15 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-ben-
zamido-etil}7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Punto de fusión: 100°C

M + H = 432

15 $M_{\text{Calc.}} = 431,54$

20 Ester etílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-cina-
moilamino-etil}7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Punto de fusión: 140°C

25 Ester etílico de ácido 2-ametil-2-{4-√2-nico-
tinoilamido-etil}7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Punto de fusión: < 20°C

M + H = 433

25 $M_{\text{Calc.}} = 432,5$

30 Acido 2-metil-2-{4-√2-(4-metoxi-benzamido)-



1 -etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Punto de fusión: 180-183°C

M + H = 433

M_{Calc.} = 433,49

5

Acido 2-metil-2-{4-√2-(3-metoxi-benzamido)-
-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Punto de fusión: 117°C

10

Ester metílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-(2-
-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propióni-

co

Punto de fusión: < 20°C

15

M + H = 482

N_{Calc.} = 481,96

Ester butílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-(2-
-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

20

Punto de fusión: < 20°C

M + H = 524

M_{Calc.} = 524,04

25

Ejemplo 3
Acido 2-metil-2-{4-√2-(2-metoxi-5-cloro-ben-
-zamido)-etil-7-bifenil-4'-oxi}-propiónico

Preparado por hidrólisis del éster prepara-
do según el Ejemplo 1 con lejía de potasa en una mezcla
de agua-dioxano 1:9, a la temperatura ambiente.

30

Rendimiento: 75% de la teoría; punto de fu-



1 sión: 184°C.

M + H = 468

M_{calc.} = 467,96

Calc.: C 66,75 H 5,60 N 2,99

5 Enc. : 66,60 6,00 2,85

Ejemplo 4:

Acido 2-{4-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-bifenil-4'-oxi}-propiónico.

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

15 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 5:

20 2-metil-2-{4-[2-(2-metoxi-5-cloro-benzamido)-etil]-bifenil-4'-oxi}-propanol.

25 3,5 g (7 milimoles) de éster etílico de ácido 2-metil-2-{4-[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 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

30



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), punto de fusión: 115°C.

5 $M + H = 454$

$M_{\text{calc.}} = 453,9$

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

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

10

Ejemplo 6

Ácido 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 dioxano (1:5) a la temperatura ambiente.

15

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

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

20

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

Ejemplo 7

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

25

1,8 g (3,74 milimoles) de éster etílico de ácido 2-metil-2-{4-(2-metoxi-5-cloro-benzamido-metil)-bifenil-4'-oxi}-propiónico son reducidos, para formar el alcohol, en 50 ml de éter con 0,1 g (3,8 milimoles) de aluminio-hidruro de litio a temperatura de ebullición del

30



1 disolvente, en el espacio de 15 minutos. Tras descomponer con agua, secar 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.

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

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

10 Ejemplo 8:

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

15 4 g (8,6 milimoles) de éster etílico de ácido 2-metil-2-{4-√2-(2-metoxi-benzamido)-etil}-bifenil-4'-oxi}-propiónico son saponificados a la temperatura ambiente en el 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 acuosa es ajustada a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2 N y el 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 cristalizado en éter.

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

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

Ejemplo 9

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 8.

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

Ejemplo 10:

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 8.

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

M + H = 433

M_{calc.} = 433,49

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

Ejemplo 11:

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

Preparado a partir del correspondiente éster etílico (punto de fusión 100°C) por hidrólisis alcalina



1 análogamente al Ejemplo 8.

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

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

5 Enc. : 74,40 6,27 3,43

Ejemplo 12

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

10 Preparado a partir del correspondiente éster etílico por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 8.

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

15 M + H = 463

M_{calc.} = 463,51

Ejemplo 13:

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

Preparado a partir del correspondiente éster etílico por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 8.

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

M + H = 463

M_{calc.} = 463,51

Ejemplo 14:

30 Acido 2-metil-2-{4-√2-nicotinoylamido-etil}-



1 -bifenil-4'-oxi}-propiónico.

Preparado a partir del correspondiente éster etílico (punto de fusión: 98°C) por hidrólisis alcalina análogamente al Ejemplo 8.

5 Rendimiento: 37% de la teoría, punto de fusión: 179°C.

$$M + H = 404$$

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

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

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

15
20 REIVINDICACIONES

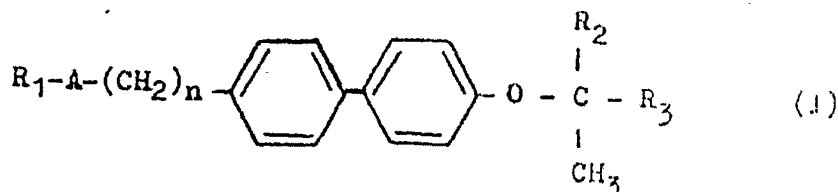
25 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

30 1.- Procedimiento para la preparación de

[Handwritten signature]



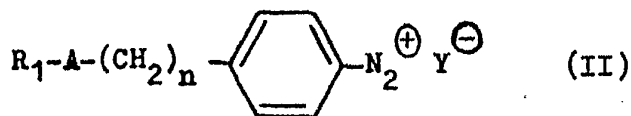
nuevos derivados bifeniloxilicos de la fórmula general I,



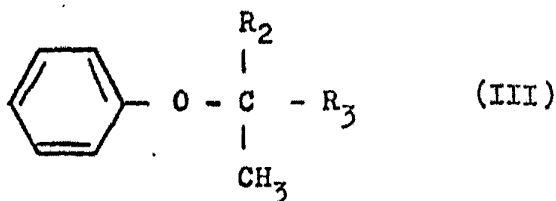
en la que R_1 significa un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo, que puede estar monosustituido, disustituido o trisustituido con halógeno, alcoholo y alcoxi, pudiendo contener la porción alcohólica en cada caso 1 a 3 átomos de carbono, o bien un grupo fenilalcoholo, fenilalqueno o piridilo; R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono; R_3 significa el grupo hidroximetilo o carboxilo, un grupo alcocarbonilo de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo cicloalcoxicarbonilo de 4 a 8 átomos de carbono; A significa el grupo -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 grupo carboxilo, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de diazonio de la fórmula general II



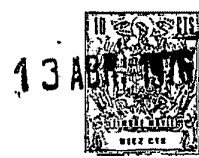
1
5
10
15
20
25
30



en la que R_1 , A y n son como se ha definido al comienzo, e Y representa un anión de un ácido inorgánico, por ejemplo el anión cloruro, con un derivado fenoxílico de la fórmula general III



en la que R_2 y R_3 son como se han definido al comienzo, 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 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.



1
5
10
15
20
25
30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente y a temperaturas entre 0 y 50°C, pero preferiblemente a temperatura ambiente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque una sal de diazonio de la fórmula general IV es preparada "in situ" a partir de la correspondiente anilina y nitrito de sodio en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico.

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.

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

Madrid,
P.A.

13 ABR. 1976

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "F. de Elizaburu", written over a horizontal line.

J.E.P.

A handwritten signature or set of initials in dark ink, possibly "J.E.P.", written in a stylized, cursive manner.