

329688

RAN 4008/75

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN METODO PARA LA PREPARACIÓN DE ÉTERES AROMÁ-
TICOS" a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.
S.A., residente en BASILEA (Suiza)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento
para la preparación de éteres aromáticos de la fór-
mula general

5.



I

en la que los anillos aromáticos A y B
pueden



- estar substituídos y R₁ representa un radical piridínico o piracínico parcialmente hidrogenado (que puede estar substituído), unido al grupo metilénico por medio del nitrógeno y que está enlazado en la posición para con un radical fenílico que puede estar substituído, X representa un grupo carbonílico, hidroximetilénico, aciloximetilénico, carbamoiloximetilénico, alcoxicarboniloximetilénico, sulfoniloximetilénico, dihidroxifosfinilmetilénico, aminometilénico, acilaminometilénico o hidroximinometilénico, mientras que Y designa un grupo carbonílico, metilénico, hidroximetilénico o hidroximinometilénico,
5. asi como de los cetales, compuestos amónicos cuaternarios,
10. sales de adición de ácido e isómeros ópticos de estos compuestos.
15. Como substituyentes de los anillos aromáticos A y B cabe citar, a título de ejemplo: alquilo, hidroxilo, alcoxilo, halógeno, ciano, carboxilo, nitro, amino y trifluorometilo.
20. Los radicales heterocíclicos pueden estar substituídos, por ejemplo, por hidroxilo, halógeno, ciano o carboxilo; mientras los grupos hidroxílicos pueden estar eterificados, si se desea, por ejemplo por alcanoles con 5 átomos de carbono a lo sumo (como alcohol metílico, etílico o isopropílico), o
25. esterificados por ácidos alcancarboxílicos con 5 átomos de



carbono a lo sumo (como ácido acético, propiónico o butírico), y los grupos carboxílicos pueden estar esterificados, si se desea, por ejemplo por alcoholes con 5 átomos de carbono a lo sumo (como alcohol metílico, etílico o isopropílico), o amidados

5. por amoniaco (que puede estar monosustituído o bisustituído por alquilo inferior).

Como sustituyentes del radical fenílico que se halla en la posición para respecto al radical heterocíclico, entran en consideración: alquilo, hidroxilo, alcoxilo, aciloxilo,

10. halógeno, nitro, amino y trifluorometilo.

Los grupos alquílicos mencionados entre los sustituyentes citados como sustituyentes de los anillos armáticos y del radical fenílico son de preferencia grupos alquílicos inferiores con 5 átomos de carbono a lo sumo (como metilo, etilo o isopropilo). Los grupos alcoxilicos contienen también de preferencia 5 átomos de carbono a lo sumo; a título de ejemplo, cabe citar los radicales metoxilo y etoxilo. De los átomos de halógeno, se prefieren el flúor, el cloro y el bromo. Los grupos oxo presentes pueden cotalizarse por medio de alcoholes inferiores o glicoles; por ejemplo, mediante alcohol metílico o etilenglicol. Los radicales derivados de ácidos alcancarboxílicos inferiores con un máximo de 5 átomos de carbono entran primordialmente en consideración como radicales aciloxílicos.

25. Los radicales piridínicos y piracínicos están total

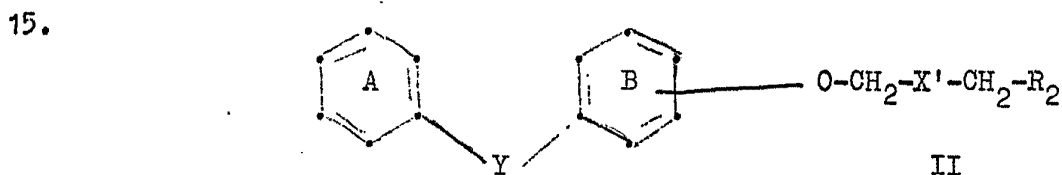
329683

- 4 -

o parcialmente hidrogenados. Radicales apropiados son, por ejemplo, el radical dihidropiridínico, el tetrahidropiridínico, el piperidínico, el dihidropiracínico, el tetrahidropiracínico y el piperacínico. Los citados radicales heterocíclicos

5. pueden estar ya completamente preformados en los compuestos de partida de las fórmulas III y V. No obstante, también es posible reducir subsiguientemente, y convertir en las bases piperidínicas y piperacínicas deseadas, los productos del procedimiento de fórmula I.

10. El procedimiento de acuerdo con este invento se caracteriza por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



20. en la que Y tiene el significado expuesto antes, X' representa un grupo carbonílico, hidroximetilénico, aminometilénico o hidroximinometilénico, R₂ designa halógeno, alquilsulfoniloxilo o aralquilsulfoniloxilo o X' y R₂, junto con el grupo metilénico terminal, representan el radical



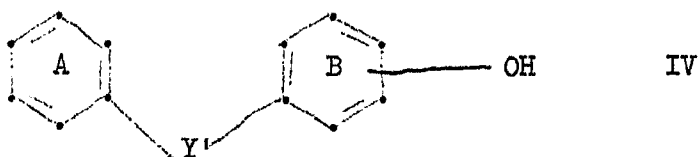
o bien, en el caso de que X' y/o Y designen un grupo carbonílico, un cetal o dicetal de este compuesto, con un compuesto de la fórmula general



en la que el substituyentes R_1 ligado al átomo de hidrógeno tiene el significado que se ha expuesto antes;

o bien por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.

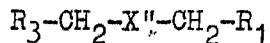


15.

en la que Y' designa un grupo carbonílico, metilénico o hidroximetilénico,

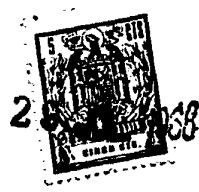
o, en caso de que Y' designe un grupo carbonílico, un cetal de este compuesto, con un compuesto de la fórmula general

20.

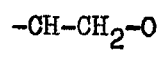


en la que el substituyente R_1 ligado al grupo metilénico tiene el significado expuesto antes, X'' designa un grupo carbonílico

25. o hidroximetilénico, R_3 significa halógeno, alquilsulfoniloxilo



o aralquilsulfoniloxilo, o R_3 y X'' , junto con el grupo metilénico terminal, representan el radical

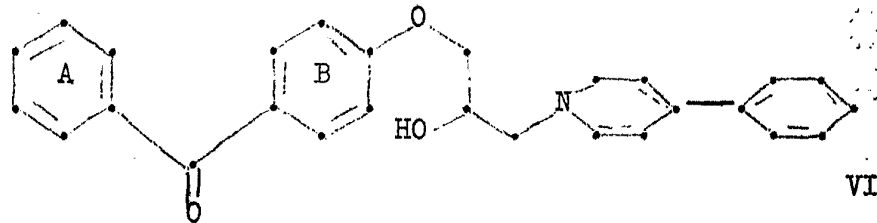


- 5. por hidrogenarse, si se desea, el producto obtenido, por catalizarse o reducirse u oximarse los grupos carbonílicos presentes, si se desea, por reducirse la oxima resultante, si se desea, por esterificarse un grupo hidroximetilénico X presente, si se desea, por convertirse un grupo hidroximetilénico X o un grupo hidroximinometilénico X presente, si se quiere, en el grupo aminometilénico, por acilarse este último, si se desea, y por convertirse los compuestos resultantes, si se desea, en un compuesto amónico cuaternario o en una sal de adición de ácido y/o resolverlos en los correspondientes isómeros ópticos.
- 10.
- 15.

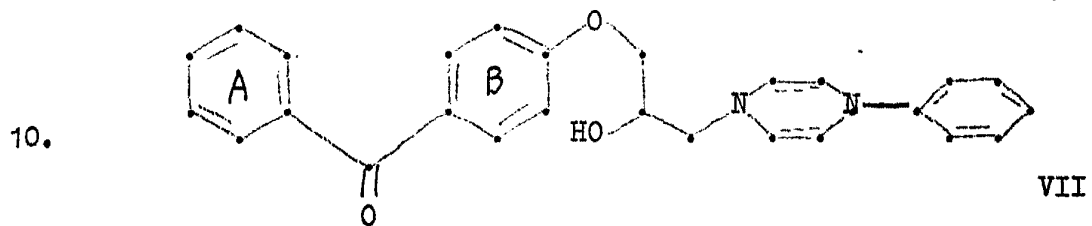
La cadena lateral puede estar ligada en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 con el anillo aromático B por medio del átomo de oxígeno. Se prefieren los compuestos de la fórmula I en los que X representa un grupo hidroximetilénico, Y representa un grupo carbonílico y la cadena lateral está unida en posición 4 al anillo B.

20.

Los compuestos de la fórmula



5. o un compuesto de la fórmula



15. en los que los enlaces de trazos pueden estar hidrogenados y el anillo aromático A y/o el radical fenílico pueden estar substituidos por halógeno, son preferibles. Los compuestos que siguen, caracterizados por las fórmulas VI y VII, son, por ejemplo, especialmente valiosos:

20. la 4- β -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi- γ -benzofenona,
 la 4- β -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi- γ -4'-cloro-benzofenona,
 la 4- β -(4-(p-cloro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi- γ -benzofenona;



1a 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-cloro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-
-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-cloro-benzofenona,

1a 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-
-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-fluoro-benzofenona,

5. 1a 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-
-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-fluoro-benzofenona,

1a 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-
-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-cloro-benzofenona,

10. 1a 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-cloro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-
-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-fluoro-benzofenona,

1a 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-
-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-bromo-benzofenona,

1a 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-cloro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil)-
-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-bromo-benzofenona,

15. 1a 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-cloro-fenil)-1-piperacinil)-2-hidroxi-
-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona y

1a 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-cloro-fenil)-1-piperacinil)-2-hidroxi-
-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-fluoro-benzofenona.

20. Los derivados difenilmetánicos de la fórmula II
(que pueden estar substituídos en el anillo) empleados como
materiales de partida pueden, por ejemplo, prepararse así:

25. Los compuestos de la fórmula II, en que X' representa
un grupo hidroximetilénico e Y representa un grupo carbonílico,
pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un haluro
de 2-, 3- o 4-alcoxi-benzoilo con un benceno, optativamente



1966

- 9 -

- substituído, según el método de Friedel-Crafts, es decir, con ayuda de un ácido Lewis, como por ejemplo cloruro de aluminio, cloruro de zinc, tricloruro bórico, etc., desalquilando el compuesto resultante y haciendo reaccionar la 2-, 3- o 4-hidroxibenzofenona resultante, optativamente substituída, de preferencia con un exceso de una epihalohidrina, en especial con epiclorohidrina, a ser posible en presencia de una cantidad catalíticamente activa de una base orgánica, como por ejemplo piperidina, a temperatura elevada, de preferencia unos 100°C.
5. Una 2-, 3- o 4-hidroxi-benzofenona opcionalmente substituída, puede obtenerse también condensando un ácido 2-, 3- o 4-alcoxi-benzoico con un benceno, opcionalmente substituído, en presencia de ácido polifosfórico y desalquilando luego.
10. Una 2- o 4-hidroxibenzofenona, optativamente substituída, se produce de preferencia por medio de una reordenación de Fries de un éster de ácido fenolbenzoico si se quiere substituído.
15. Los compuestos de la fórmula II en que X' e Y representan un grupo hidroximetilónico, pueden producirse, por ejemplo, reduciendo una 2-, 3- o 4-hidroxibenzofenona, optativamente substituída, con un hidruro de metal mixto (por ejemplo, con hidruro bórico de sodio o hidruro de litio-aluminio), antes o después de la cadena lateral, o convirtiendo un benzaldehído
20. optativamente substituído, por medio de una reacción de Grignard
- 25.



1006

y con un o-, m- o p-alcoxi-bromobeneno, en el correspondiente compuesto 2-, 3- o 4-hidroxi-benzohidroxilo y enlazando éste con la cadena lateral.

Los compuestos de la fórmula II en que X' representa

5. un grupo hidroximetilénico e Y representa un grupo metilénico pueden producirse, por ejemplo, reduciendo una 2-, 3- o 4-hidroxi-benzofenona, optativamente substituída, según el método de Wolff-Kishner (es decir, después de conversión en una semicarbazona o hidrazona, por ejemplo en presencia de un alcoholato alcalino y a temperatura elevada) o según el método de Clemmensen (es decir, por ejemplo, con ayuda de zinc amalgamado, en presencia de ácido clorhídrico), y haciendo reaccionar con epiclorohidrina tal como se ha descrito antes.
- 10.

Los compuestos de la fórmula II en que X' representa

15. un grupo hidroximetilénico e Y representa un grupo hidroximinometilénico pueden producirse, por ejemplo, enlazando una 2-, 3- o 4-hidroxibenzofenona, optativamente substituída, con la cadena lateral y oximando a continuación.

Los compuestos de la fórmula II en que X' representa

20. un grupo hidroximetilénico e Y representa un grupo carbonílico pueden oxidarse con agentes oxidantes convencionales (por ejemplo, con permanganato potásico o con bicromato sódico), para obtener compuestos de la fórmula II en los que X' e Y significan un grupo carbonílico.

25. Los compuestos de la fórmula II en que X' representa



1966

un grupo hidroximetilénico e Y representa un grupo metilénico pueden oxidarse con una mezcla de sulfóxido de dimetilo y anhídrido de ácido acético, para formar compuestos de la fórmula II en los que X' significa un grupo carbonílico o Y' significa un grupo metilénico.

5.

Los compuestos de la fórmula II en que X' representa un gruponhidroximetilénico e Y representa un grupo carbonílico o metilénico pueden oxidarse, después de catalización de cualquier grupo carbonílico Y que se halla presente, y convertirse por oximación (y, si es preciso, por hidrolización) en compuestos de la fórmula II en los que X' significa un grupo hidroximinometilénico e Y significa un grupo carbonílico o metilénico.

10.

Los compuestos de la fórmula II en que X' representa un grupo hidroximinometilénico e Y representa un grupo carbonílico catalizado o un grupo metilénico pueden convertirse con un hidruro de metal mixto (por ejemplo con hidruro de litio-aluminio), en compuestos de la fórmula II en los que X' significa un grupo aminometilénico e Y significa un grupo carbonílico o metilénico. El grupo aminometilénico X' puede acilarse de la manera usual.

15.

20.

Los compuestos de la fórmula II, optativamente substituídos, en que R₂ representa halógeno o un radical alquilsulfoniloxílico o arilsulfoniloxílico pueden hacerse reaccionar, de manera ya de si conocida, para formar un oxirano.

25.

Los compuestos de la fórmula III pueden obtenerse de



la manera ordinaria.

La reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula III se efectúa ventajosamente a temperatura entre la ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional, y en especial a unos 70-100°C. Es ventajoso añadir a la mezcla reaccional un disolvente (por ejemplo, un alcohol como el metanol, el etanol o el isopropanol) o un éter cíclico, como el tetrahidrofurano, el dioxano o el sulfóxido de dimetilo).

Los compuestos de la fórmula II en que R_2 significa halógeno o un radical alquilsulfoniloxílico o arilsulfoniloxílico (en especial, un radical mesiloxílico o tosiloxílico) se hacen reaccionar de preferencia con los compuestos de la fórmula III en presencia de un agente aceptor de ácido. Los compuestos de la fórmula II en que R_2 forma con el grupo hidroxílico del radical X' un puente de oxígeno pueden hacerse reaccionar directamente con los compuestos de la fórmula III.

Los compuestos de la fórmula IV pueden obtenerse conforme a las indicaciones que se han dado para la producción de los compuestos de la fórmula II.

Los compuestos de la fórmula V, en que X'' representa un grupo hidroximetilénico, pueden producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar una base de la fórmula III con una epihalohidrina (de preferencia, con epiclorohidrina), en presencia de un alcohol acuoso (como el etanol), a temperatura elevada, para formar un compuesto de la fórmula V en el que R_3 representa



halógeno. El compuesto resultante puede cerrarse a un anillo oxiránico tratándolo con álcalis fuertes acuosos, a la temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula V en que R_3 representa un radical alquilsulfoniloxílico o arilsulfoniloxílico

5. (en especial el radical mesiloxílico o tosiloxílico) son también aptos para ser cerrados en el anillo a fin de formar un anillo oxiránico.

10. Los compuestos de la fórmula V en que X'' representa un grupo carbonílico pueden producirse a partir de los correspondientes compuestos en que X'' denota un grupo hidroximetilénico; por ejemplo, oxidando el grupo hidroxílico con una mezcla de sulfóxido de dimetilo y anhídrido de ácido acético, a la temperatura ambiente.

15. Los compuestos de la fórmula V resultantes pueden hacerse reaccionar en las condiciones que se han expuesto para la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III. En el caso de que R_3 signifique halógeno, alquilsulfoniloxilo o arilsulfoniloxilo, es conveniente que los compuestos de la fórmula IV se conviertan primeramente en una sal de metal alcalino (por ejemplo, en la sal sódica o potásica) o que el enlace se efectúe en presencia de una base terciaria (por ejemplo, en presencia de piridina o trietilamina).
- 20.

25. Los compuestos de la fórmula I resultantes en que X y/o Y representan un grupo carbonílico pueden catalizarse de manera ya de sí conocida; por ejemplo, por acción de alcoholes



inferiores o glicoles (en especial, por medio de alcohol metílico o etilenglicol).

Los compuestos resultantes que tienen los radicales Y' y X' o X'' pueden ser convertidos en compuestos de la fórmula

5. I que tienen los radicales Y y X, tal como se ha descrito antes para la producción de los compuestos de partida de la fórmula II.

10. Un grupo hidroximetilénico X' o X'' presente puede oxidarse, por ejemplo, en presencia de un grupo metilénico o carbonílico Y' con una mezcla de sulfóxido de dimetilo y anhídrido de ácido acético, para formar un grupo carbonílico X.

15. Un grupo hidroximetilénico X' o X'' presente puede oxidarse, por ejemplo, en presencia de un grupo carbonílico o metilénico Y', después de catalizar un grupo carbonílico Y' posiblemente presente, y oxidarse para formar un grupo hidroximinometilénico X.

20. Un grupo hidroximinometilénico X' presente puede reducirse, por ejemplo, en presencia de un grupo carbonílico Y' si se quiere catalizado, o de un grupo metilénico Y', con un hidruro mixto de metal, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio, para formar un grupo aminometilénico X.

Si se desea, un grupo carbonílico o hidroximetilénico Y' presente puede también convertirse en Y de la misma manera.

25. Un grupo hidroximetilénico presente, lo mismo que un grupo aminometilénico presente, puede esterificarse de manera



conocida con ácidos orgánico o inorgánicos (que pueden estar substituídos)!

Un grupo hidroximetilónico presente puede ser convertido en un grupo carbanoiloximetilónico, por ejemplo mediante esterificación con ácido carbónico o un derivado funcional reactivo, de preferencia haluro de ácido carbónico.

Por tratamiento con un agente de cuaternización, (por ejemplo, con un haluro de alquilo como el yoduro de metilo), que de preferencia se introduce en exceso y sin disolvente, las bases de la fórmula I pueden ser transformadas en los correspondientes compuestos amónicos cuaternarios.

Las bases de la fórmula I obtenida forman sales tanto con los ácidos inorgánicos como con los ácidos orgánicos; por ejemplo con ácidos halohídricos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y el ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales, como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, y el ácido nítrico, o con un ácidos orgánicos como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido canfo-sulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido málico, el ácido mandólico, etc. Sales preferidas son los halohidratos, en particular los clorhidratos. Las sales de adición de ácido se preparan de preferencia en un disolvente apropiado, como el etanol, por tratamiento de la base libre con el correspondiente ácido no acuoso.



Los productos del procedimiento se presentan en dos formas de isomería óptica. Estas pueden separarse, de manera ya conocida, como sigue:

5. El racemato puede separarse, por ejemplo, haciendo reaccionar la base con un ácido ópticamente activo (por ejemplo, con ácido tartárico, ácido bromocanfósulfónico, etc.), separando en dos fracciones, por cristalización fraccionada, la sal obtenida y transformando dichas fracciones en los antipodas ópticos.

10. Los productos del procedimiento, siempre que los grupos heterocíclicos no estén saturados del todo, pueden hidrogenarse ulteriormente. Para ello, las bases se transforman de manera ya conocida, mediante hidrogenación (a ser posible en presencia de catalizadores de metal noble, como carbón paladiado) y de preferencia en un disolvente (como, por ejemplo, alcohol metílico o etílico), en los correspondientes derivados de piperidina o piperacina.

20. Los compuestos de la fórmula I obtenibles según este invento, sus sales, compuestos amónicos cuaternarios y sales de adición de ácido se distinguen por diversas acciones sobre el sistema nervioso, en particular por una fuerte acción sicosedante. Merece mención especial la acción hipotensora y sedante de tipo reserpínico de la 4- β -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-benzofenona y de la 4- β -(4-(p-fluorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-cloro-benzofenona.



- Los compuestos de la fórmula I pueden usarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos, o sus sales, en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como por ejemplo agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios
5. o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). Pueden estar esterificados y/o contener coadyuvantes, como agentes de conservación, agentes de estabilización, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. Asimismo
10. pueden contener, en combinación, otras materias de utilidad terapéutica.
- 15.

E J E M P L O 1.

20. Se disuelven en 50 cc de dioxano 12,7 g de 4-
-2,3-epoxi-propoxi-7-benzofenona y, después de añadir 8,0 g de
4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, se calienta durante 5 ho-
ras en condiciones de reflujo. A continuación se evapora el
disolvente bajo presión reducida y la 4-3-(3,6-dihidro-4-
25. -fenil-(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-benzofenona que queda



se disuelve en 20 cc de etanol y se ajusta a acidez congo con ácido clorhídrico etanólico. El clorhidrato que se precipita en forma cristalina funde, después de recristalización en etanol, a 192-194°C.

5. De manera análoga se obtienen:
- con empleo de 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-metoxi-benzofenona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\overline{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-metoxi-benzofenona, de punto de fusión 185-186°C;
 - 10. - con empleo de 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -3-metil-benzofenona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, la 4- $\overline{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\overline{7}$ -3-metil-benzofenona, de punto de fusión 200-203°C;
 - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-metil-benzofenona
 - 15. y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\overline{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-metil-benzofenona, de punto de fusión 209-210°C;
 - con empleo de 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -benzofenona y 4-p-
 - 20. -fluoro-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\overline{3}$ -(4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi $\overline{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 160°C;
 - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-cloro-benzofenona y 4-p-cloro-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\overline{3}$ -(4-(p-clorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)piridil)-2-hidroxi-
 - 25. propoxi $\overline{7}$ -4'-cloro-benzofenona, de punto de fusión 212°C;



- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-3',4'-diclorobenzofenona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-3',4'-diclorobenzofenona, de punto de fusión 206°C;
5. - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-nitrobenzofenona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-nitro-benzofenona, de punto de fusión 201-203°C;
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-bromobenzofenona y
10. 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-bromobenzofenona, de punto de fusión 210-212°C;
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-fluorobenzofenona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-fluoro-benzofenona, de punto de fusión 198-200°C;
15. - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-fluorobenzofenona y 4-p-fluoro-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-fluorobenzofenona, de punto de fusión 192-193°C;
20. - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-clorobenzofenona y 4-p-fluoro-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-clorobenzofenona, de punto de fusión 203-204°C;
- 25.



1966

- con empleo de 4- $\sqrt{2}$,3-epoxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-clorobenzofenona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-clorobenzofenona, de punto de fusión 202°C;
5. - con empleo de 4- $\sqrt{2}$,3-epoxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona y 4-p-clorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-clorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 217-218°C;
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-trifluorometil-
10. -benzofenona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-trifluorometil-benzofenona, de punto de fusión 231°C;
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-3'-clorobenzofenona y
15. 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -3'-clorobenzofenona, de punto de fusión 175°C;
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-benzofenona y 4-fenil-
20. -4hidroxi-piperidina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-hidroxi-4-fenil-piperidino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 184°C;
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-2',4'-di-clorobenzofenona y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el compuesto
25. 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -2',4'-diclorobenzofenona, de punto de fusión 132-134°C;



- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-3'-trifluorometil-benzofenona y 4-p-clorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-(p-clorofenil)-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-3'-trifluorometil-benzofenona, de punto de fusión 130-134°C;
- 5.
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-fluorobenzofenona y 4-p-clorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-clorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-4'-fluorobenzofenona, de punto de fusión 204-206°C;
- 10.
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-bromobenzofenona y 4-p-fluorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-fluorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-4'-bromobenzofenona, de punto de fusión 233°C;
- con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-bromobenzofenona y 4-(p-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-clorofenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi-4'-bromobenzofenona, de punto de fusión 217°C;
- 15.
- y con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-difenil-metano y 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, el clorhidrato ctanólico de alfa- $\sqrt{2}$ -(p-bencil-feniloxi)-metil-3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridina, de punto de fusión 191°C.
- 20.

La 4- $\sqrt{2}$,3-epoxi-propoxi-3-metil-benzofenona puede sintetizarse, por ejemplo, como sigue:

- Se calienta en baño de vapor, durante 12 horas,
25. 10,6 g de 4-hidroxi-3-metil-benzofenona, 50 g de epiclorhi-



- drina y 3 gotas de piperidina. Se exina de la solución reaccional el exceso de epiclorohidrina, bajo presión reducida, y el residuo que queda se disuelve en 20 cc de cloroformo, y después de añadir 20 cc de lejía 3-n de sosa cáustica, se sacude a la temperatura ambiente durante una hora; Se separa luego la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre cloruro cálcico y se la concentra hasta sequedad. La 4- $\overline{2,3}$ -epoxi-propoxi $\overline{7}$ -3-metil-benzofenona bruta, oleosa, que queda, cristaliza después de reposo prolongado. El compuesto puede someterse a la ulterior elaboración sin más purificación.
5. El compuesto recristalizado de alcohol etílico acuoso funde a 56-58°C. La 4- $\overline{2,3}$ -epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-metoxi-benzofenona, preparada de manera análoga a partir de 4-hidroxi-4'-metoxi-benzofenona, funde a 123-124°C. El éter 4- $\overline{2,3}$ -epoxi-propoxi $\overline{7}$ -benzofenónico indicado antes puede prepararse de manera semejante.
10. 25.

E J E M P L O 2.

- Se disuelven en 20 cc de dioxano 5,1 g de 4- $\overline{2,3}$ -epoxi-propoxi $\overline{7}$ -benzofenona y, después de añadir 3,9 g de 1-o-metoxi-fenil-piperacina, se calienta la solución durante 5 horas en condiciones de reflujo. A continuación se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en 10 cc de etanol y se ajusta la solución a acidez congo
20. 25.



con ácido clorhídrico etanólico. El clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(o-metoxi-fenil)-piperacino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona que cristaliza con la trituration funde, después de recristalizado de etanol, a 210-211°C.

5. De manera análoga se obtienen:
- con empleo de 4- $\sqrt{2}$,3-epoxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona y 1-(p-clorofenil)-piperacina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-clorofenil)-1-piperacínil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 175°C;
 - 10. - con empleo de 4- $\sqrt{2}$,3-epoxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona y la 1-(p-metoxi-fenil)-piperacina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-metoxi-fenil)-1-piperacínil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 145°C;
 - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-benzofenona y 1-m-metoxi-fenil-piperacina, el diclorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(m-metoxi-fenil)-1-piperacínil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 193-196°C;
 - 15. - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-clorobenzofenona y 1-o-metoxi-fenil-piperacina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(o-metoxi-fenil)-1-piperacínil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-clorobenzofenona, de punto de fusión 201°C;
 - 20. - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-4'-fluorobenzofenona y 1-p-clorofenil-piperacina, el diclorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(p-clorofenil)-1-piperacínil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -4'-fluorobenzofenona, de punto de fusión 191-193°C;
 - 25.



- con empleo de 4- $\sqrt{2}$,3-epoxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona y N-fenil-piperacina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(4-fenil-1-piperacil)-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 210-211°C;
5. - con empleo de 4-(2,3-epoxi-propoxi)-benzofenona y 4-(o-clorofenil)-piperacina, el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(o-clorofenil)-1-piperacil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 179-180°C;
- y con empleo de 4- $\sqrt{2}$,3-epoxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona y 1-p-tolil-piperacina, el compuesto 4- $\sqrt{3}$ -(4-p-tolil-1-piperacil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, de punto de fusión 128°C.
- 10.

E J E M P L O 3.

Se disuelven en 500 cc de alcohol etílico al 96%

15. 2,25 g de clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona y, después de añadir 0,3 g de carbón paladiado al 5%, se hidrogena a la temperatura ambiente y con presión normal. Después de absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración, se concentra la solución casi hasta sequedad, bajo presión reducida, y se la trata con un poco de éter etílico absoluto. El clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-fenil-piperidino)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona que se precipita en forma cristalina
20. funde, después de recristalizado de etanol, a 175-177°C.
- 25.



EJEMPLO 4.

Se hace reaccionar con 2 cc de anhídrido acético 1,0 g de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi-benzofenona en 10 cc de piridina absoluta. Se deja reposar la mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 12 horas, se la añaden 50 cc de agua y se la extrae con éter varias veces. Las soluciones etéreas, combinadas, se evaporan, lo que deja un aceite, que es disuelto en alcohol etílico y ajustado a acidez congo con ácido clorhídrico alcohólico. Después de añadir éter, se obtiene clorhidrato cristalino de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-acetoxi-propoxi-benzofenona, que, después de recristalización en etanol/éter, demuestra un punto de fusión de 181-182°C.

15.

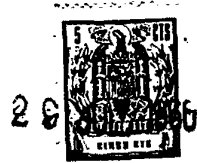
EJEMPLO 5.

De manera análoga a la expuesta en el ejemplo 4, se convierte 1- \sqrt{p} -(p-bencil-feniloxi)-metil-2- $\sqrt{3,6}$ -dihidro-4-fenil-1(2H)piridin- $\sqrt{7}$ -etanol en clorhidrato de acetato 1- \sqrt{p} -(p-bencil-feniloxi)-metil-2- $\sqrt{3,6}$ -dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil- $\sqrt{7}$ -etilo, de punto de fusión 178°C.

25.

EJEMPLO 6.

A una mezcla de 15 cc de sulfóxido de dimetilo y



- 10 cc de anhídrido acético se añaden 2,0 g de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona. La mezcla reaccional así obtenida se deja reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente. Se le añade luego un exceso de agua
5. y se la trata hasta neutralidad con hidróxido sódico 2-n. El aceite que se forma se recoge por extracción con éter. Separando por evaporación el éter del extracto etéreo, se obtiene 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1-(2H)-piridil)-2-oxo-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, que, después de tratamiento con ácido clorhídrico alcohólico
10. lico, da el clorhidrato. Después de recristalización en etanol, el clorhidrato funde a 179-180°C.

- De manera análoga, empleando el clorhidrato etanólico de alfa $\sqrt{7}$ -(p-bencil-feniloxi)-metil $\sqrt{3}$,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridina, se obtiene el clorhidrato de 1-(p-bencil-feniloxi)-
15. -3- $\sqrt{3}$,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil $\sqrt{7}$ -propan-2-ona, de punto de fusión 176°C.

EJEMPLO 7.

20. Se disuelven en 10 g de piridina absoluta 4,5 g de clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona y al medio resultante se agregan con cuidado y agitando 1,9 g de cloruro de ácido p-toluensulfónico. El medio reaccional así formado se calienta durante
25. 1 hora en baño de vapor y luego se enfría y se vierte en hielo.



1966

El precipitado que se forma, después de recristalizado en metanol, da sulfonato de 1- \sqrt{p} -benzoil-feniloxi)-metil $\sqrt{7}$ -2- $\sqrt{3}$,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil $\sqrt{7}$ -etil-p-tolueno, que funde a 198-200°C.

5.

EJEMPLO 8.

Se suspenden en 50 cc de metanol 2,25 g de clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -
10. -benzofenona y a la suspensión así formada se añade, agitando, una solución de 1,0 g de borohidrato sódico en 20 cc de alcohol (ajustada a pH 9 aproximadamente). La solución así formada se deja a la temperatura ambiente durante 30 minutos, agitando, y después de lavar con cloruro sódico, filtrar y secar, se la
15. evapora bajo presión reducida. Después de recristalizar el residuo en metanol, se obtiene 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzohidrol, de punto de fusión 94°C.

20. EJEMPLO 9.

Se trata de la manera que se ha descrito en el ejemplo anterior clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(o-metoxifenil)-1-piperacini-
25. -nil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona, con lo que se obtiene clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(4-(o-metoxi-fenil)-1-piperacini)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzohidrol, de punto de fusión 173°C.



EJEMPLO 10.

Se calienta a 100°C durante 15 horas, en una autoclave, 8,26 g de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-benzofenona y 1,53 g de clorhidrato de hidroxilamina en 4 cc de piridina absoluta y 200 cc de etanol absoluto. Después de eliminar el etanol bajo presión reducida, se añaden al aceite que queda 200 cc de éter acético y 100 cc de lejía de sosa. Se precipita oxima cristalina de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-benzofenona, que, después de recristalización en metanol, manifiesta un punto de fusión de 178°C.

EJEMPLO 11.

15.

De la manera expuesta en el ejemplo anterior, se trata con clorhidrato de hidroxilamina 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-cloro-benzofenona, con lo que se obtiene oxima de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-cloro-benzofenona, de punto de fusión 178-182°C.

EJEMPLO 12.

25.

A una mezcla de 25 g de ácido o-fosfórico y 5 g de



1966

- pentóxido fosfórico se añadieron cuidadosamente, agitando, a 60°C en un período de 1 hora, 4,5 g de clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-benzofenona. Se agitó la mezcla reaccional a 60°C durante
5. 4 horas más y el cloruro de hidrógeno que se fué formando se eliminó de cuando en cuando por evaporación. Después de enfriar y de diluir con agua, el aceite formado se coció durante 20 minutos con 30 cc de ácido clorhídrico 2-n. Con el enfriamiento se obtuvo ortofosfato cristalino de 1- $\sqrt{7}$ (p-benzoil-feniloxi)-metil-2- $\sqrt{3}$,6-hidroxi-4-fenil-(2H)-piridil-7-etilo, que fundió a 246-248°C.
- 10.

EJEMPLO 13.

15. 4,48 g de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi-7-4'-clorobenzofenona y 1,06 g de carbonato sódico se suspendieron en 50 cc de acetona, agitando y se trataron en condiciones de reflujo con una solución de 1,89 g del éster metílico del ácido clorofórmico en 10 cc de acetona. La
20. mezcla reaccional resultante se sometió a reflujo durante 6 horas más y luego se dejó reposar por un período de 12 horas a la temperatura ambiente. Se eliminó por filtración el cloruro sódico precipitado y se evaporó la solución hasta sequedad bajo presión reducida. Se añadió el residuo a benceno y se adsorbió
25. en gel de sílice. Después de extraer del gel, se obtuvo



carbonato metílico de 1-[(para-clorobenzoil-feniloxi)-metil]-2-[3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil]-etil, que, después de recristalización en metanol, resultó fundir a 93-96°C.

5. EJEMPLO 14.

4,5 g de 4-[3-(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi]-benzofenona se suspendieron en 400 cc de benceno y se trataron en condiciones de reflujo. Se hizo pasar por la suspensión una corriente de ácido clorhídrico gaseoso, durante 1 hora, y luego se añadieron 6,2 g de etilerglicol destilado y 3,44 g de ácido p-toluensulfónico. La solución limpia resultante se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en éter acético. Se lavó la solución tres veces con hidróxido sódico l-n, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó bajo presión reducida. La 3,6-dihidro-4-fenil-alfa-[(p-(2-fenil-1,3-dioxolan-2-il)-feniloxi)-metil]-1(2H)-piridina etanólica funde a 120°C después de recristalización en metanol.

20. De manera análoga se obtiene, empleando 4-[3-(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi]-benzofenona y 1,3-propandiol, el compuesto 3,6-dihidro-4-fenil-alfa-[(p-(2-fenil-m-dioxan-2-il)-feniloxi)-metil]-1(2H)-piridina etanólica, de punto de fusión 116,5°C.



1066

EJEMPLO 15.

A una solución de 552 mg de sodio en 100 cc de etanol se añadieron 4,74 g de 4-hidroxibenzofenona. Se calentó la mezcla en condiciones de reflujo y se la trató a gotas con una solución de 6 g de 1-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-2-hidroxi-3-cloropropano en 100 cc de etanol absoluto. Luego se calentó la mezcla reaccional a punto de ebullición durante 4 horas y se la evaporó bajo presión reducida. Se disolvió en éter acético el residuo oleoso, se lavó la solución dos veces con hidróxido sódico 1-n y luego con agua, se la secó sobre sulfato sódico y se la evaporó bajo presión reducida. Luego se recristalizó dos veces en isopropanol la 4-(3-(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil-2-hidroxi-propoxi)-benzofenona. El clorhidrato de este compuesto funde a 192-194°C.

El material de partida 1-(4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridil)-2-hidroxi-3-cloropropano puede prepararse así:

6,37 g de 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina, 2 gotas de piperidina y 40 cc de éter etílico absoluto se enfrían hasta 0°C y por un período de 30 minutos se tratan con 3,70 g de epiclorohidrina en 10 cc de éter etílico absoluto. Se deja reposar la mezcla reaccional durante 24 horas a la temperatura ambiente y luego por un período de 60 horas a 0°C aproximadamente. A continuación se filtra la solución y se la evapora bajo presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en benceno, se adsorbe en gel de sílice (granulación de 0,2 a 0,5



mm) y se extrae con benceno/éter etílico 4:1. Después de evaporar bajo presión reducida, se trata con carbón el residuo oleoso, se le filtra y se le evapora bajo presión reducida. El 1- $\sqrt{4}$ -fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridil $\sqrt{7}$ -2-hidroxi-3-cloro-propano, 5. cristalino, funde a 69,5-71°C.

EJEMPLO 16.

3,55 g de 1- $\sqrt{4}$ -fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridil $\sqrt{7}$ -
10. -2,3-epoxi-propano, 3,37 g de 4-hidroxi-benzofenona y 2 gotas de piperidina, después de añadirles 50 cc de dioxano, se hirvieron en reflujo durante 15 horas. A continuación se evaporó la mezcla reaccional bajo presión reducida y se disolvió en éter acético el residuo oleoso. Se lavó la solución con hidróxido
15. sódico 1-n por dos veces y luego con agua, se le secó sobre sulfato sódico y se la evaporó bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en benceno y se adsorbió en gel de sílice. Después de evaporar el extracto, se recrystalizó la 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-
-dihidro-4-fenil-1(2H)piridil)-2-hidroxi-propoxi $\sqrt{7}$ -benzofenona
20. oleosa en isopropanol, por dos veces. El clorhidrato de este compuesto funde a 192-194°C.

El material de partida 1- $\sqrt{4}$ -fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridil $\sqrt{7}$ -2,3-epoxi-propano puede prepararse así:

Después de añadirle 2 gotas de piperidina, 6,37 g de
25. 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina se tratan a gotas, agitando



1966

- 33 -

- y refrigerando con 3,7 g de epíclorohidrina. Se deja reposar la mezcla reaccional durante 12 horas a la temperatura ambiente y luego por un período de 60 horas a 0°C aproximadamente. A continuación se disuelve el aceite en cloroformo, se añade la solución de 30 cc de hidróxido sódico 3-n y se sacude durante 1 hora. Después de la separación de la capa acuosa, se lava con agua el extracto cloroformico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se disuelve en benceno el residuo oleoso, se le adscribe en gel de sílice y se le extrae con benceno/éter etílico 4:1. Después de la evaporación, el 1-[4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridil]-2,3-epoxi-propano oleoso que queda puede someterse a la elaboración ulterior sin purificarlo más.

15. EJEMPLO 17.

Se prepararon formas de dosificación en cápsulas que contnían lo siguiente:

- | | | |
|-----|---|--------------|
| 20. | clorhidrato de 4-[3-(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi]benzofenona | 10 mg |
| | Manitol | 110 mg |
| | Talco | 5 mg |
| 25. | | <hr/> 125 mg |



procediendo así:

se mezcló homogéneamente el clorhidrato de 4- $\sqrt{3}$ -(3,6-dihidro-4-fenil-1(2H)-piridil)-2-hidroxi-propoxi- $\sqrt{7}$ -benzofenona con el talco y el manitol, se pasó la mezcla por un tamiz N° 5

- 5. (anchura de mallas, 0,23 mm aproximadamente) y se volvió a mezclar perfectamente. La mezcla obtenida se envasó en cápsulas de gelatina n° 4.

EJEMPLO 18.

10.

Se prepararon formas de dosificación en grageas que contenían los ingredientes siguientes:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 15. Clorhidrato de 4-$\sqrt{3}$-(4-(o-metoxi-fenil)-piperacino)-2-hidroxi-propoxi-$\sqrt{7}$-benzofenona Manitol Almidón de maíz Talco | <ul style="list-style-type: none"> 25 mg 100 mg 20 mg 5 mg |
|---|--|

20.

150 mg

procediendo así:

se mezcló la materia activa con el manitol y se pasó la mezcla por un tamiz N° 5 (anchura de las mallas, 0,23 mm aproximadamente). A base del amidón de maíz se preparó una

- 25. pasta acuosa al 10% y se la mezcló homogéneamente con la mezcla



de manitol y materia activa. La masa, ligeramente húmeda, se pasó por un tamiz N° 3 (luz de mallas, 1,0 mm aproximadamente) y el granulado obtenido se secó y, después de añadirle el talco, se prensó en núcleo biconvexo de 150 mg de peso. Estos núcleos pueden recubrirse con una capa de azúcar según las técnicas de cobertura usuales.

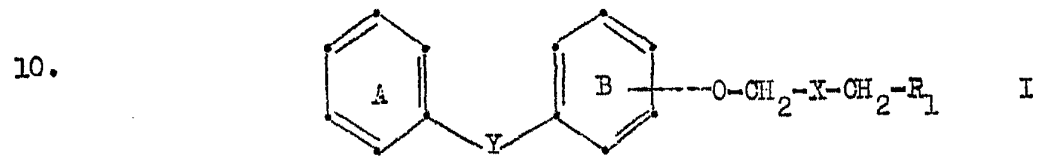
= . =



REIVINDICACIONES

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 10769/65 del 30 de julio de 1965.

5. 1. Un método para la preparación de éteres aromáticos, de la fórmula general



15. en la que los núcleos aromáticos A y B pueden estar substituidos, R₁ significa un radical piridínico o piracínico parcial o totalmente hidrogenado, insubstituido o substituido, que está ligado al grupo metilénico por medio de un átomo de nitrógeno y unido en posición para con un radical fenílico insubstituido o substituido, X significa un grupo carbonílico,
- 20.



1966

- 37 -

hidroximetilénico, aciloximetilénico, carbamoiloximetilénico, alcoxicarboniloximetilénico, sulfoniloximetilénico, dihidroxifosfinilmetilénico, aminometilénico, acilaminometilénico o hidroximinometilénico, e

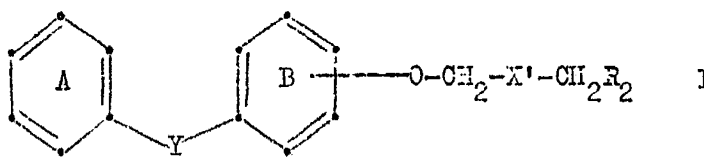
5.

Y denota un grupo carbonílico, metilénico, hidroximetilénico o hidroximinometilénico, así como de los cetales, los compuestos amónicos cuaternarios, las sales de adición de ácido y los isómeros ópticos de dichos compuestos,

10.

caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

15.



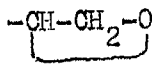
20.

en la que Y tiene el significado anterior, X' significa un grupo carbonílico, hidroximetilénico, aminometilénico o hidroximinometilénico, R₂ significa halógeno o un radical alquilsulfoniloxílico o

25.



aralquilsulfoniloxílico o bien X' y R₂, junto con el grupo metilénico terminal, significan el radical



5.

o si X' y/o Y significan un grupo carbonílico, un cetal o dicetal de un compuesto de tal índole,

con un compuesto de la fórmula general

10.



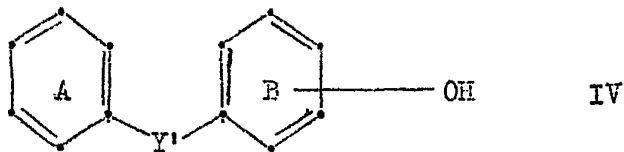
III

en la que el sustituyente R₁ unido al átomo de hidrógeno tiene el significado expuesto antes;

15.

o por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



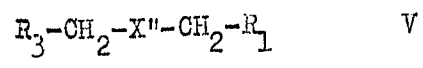
en la que Y' significa un grupo carbonílico, metilénico o hidroximetilénico,

25.



o, si Y' significa un grupo carbonílico, un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general

5.

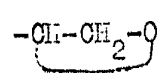


en la que el sustituyente R_1 ligado al grupo metilénico tiene el significado expuesto antes,

10.

X'' significa un grupo carbonílico o hidroximetilénico, R_3 significa halógeno, alquilsulfoniloxilo o aralquilsulfoniloxilo, o R_3 y X'' , junto con el grupo metilénico terminal, significan el radical

15.



por hidrogenarse, si se desea, el producto resultante; por

20.

cetalizarse, reducirse u oximarse, si se desea, los grupos carbonílicos, si están presentes, y por reducirse, si se desea, la oxima resultante, en tanto que un grupo hidroximetilénico X , si está presente y se desea, se esterifica, un grupo hidroximetilénico X o un grupo hidroximinometilénico X , si están presentes y se desea, se convierte en el grupo aminometilénico y este

25.

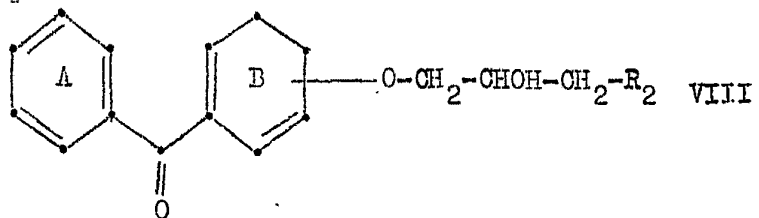


último, si se desea, se acila, y los compuestos asi obtenidos, si se desea, se convierten en un compuesto amónico cuaternario o una sal de adición de ácido y/o se disocian en los correspondientes isómeros ópticos.

5.

2. Un método según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

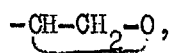
10.



15.

en la que los núcleos aromáticos A y B pueden estar substituidos y R_2 significa halógeno, o bien R_2 , junto con el grupo $-CHCH-CH_2-$, significa el radical

20.



o un cetal de dicho compuesto, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

25.



III

329683

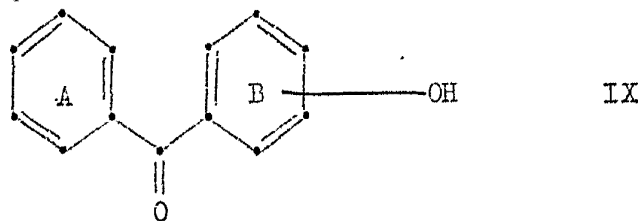
- 41 -

en la que R_1 significa un radical piridínico o piracínico parcial o totalmente hidrogenado, que está unido al átomo de hidrógeno por medio de un átomo de nitrógeno y está ligado en posición para a un radical fenílico sustituido o insustituido;

5.

o por ha_cerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

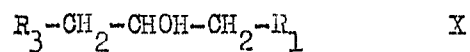
10.



15.

en la que los núcleos aromáticos A y B pueden estar sustituidos,

20. o un cetal de este compuesto, con un compuesto de la fórmula general

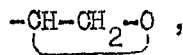


25.



en la que el sustituyente R_1 ligado al grupo metilénico tiene el significado expuesto antes, y R_3 significa halógeno, o bien R_1 junto con el grupo $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ significa el radical

5.

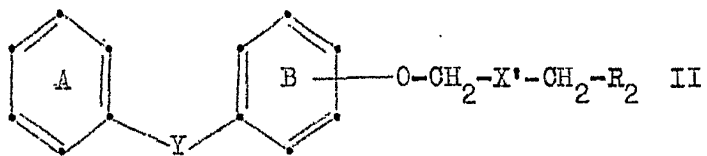


y el compuesto resultante, si se desea, se hidrogena, se cataliza, se convierte en un compuesto amónico cuaternario o en una sal de adición de ácido y/o se disocia en los correspondientes isómeros ópticos.

10.

3. Un método según la reivindicación 1, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

15.



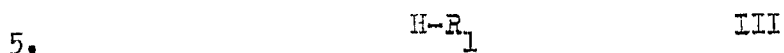
20.

en la que la cadena lateral está unida con el núcleo aromático B por medio del átomo de oxígeno en la posición 3, 4 o 5,

25.

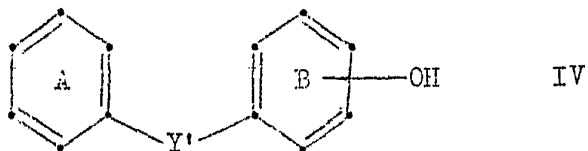


o un cetal o dicetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general



o por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

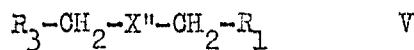
10.



15.

en la que el grupo hidroxílico está ligado con el núcleo aromático B en la posición 3, 4 o 5,

20. o un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general



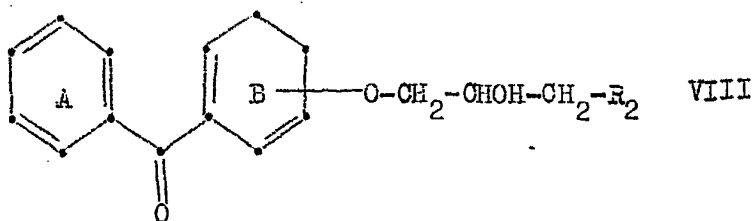
25.

en la que los radicales $R_1, R_2, R_3, X', X'', Y$ e Y' tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.



4. Un método según la reivindicación 2, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



10.

en la que la cadena lateral está unida con el núcleo aromático B por medio del átomo de oxígeno, en la posición 3, 4 o 5,

15.

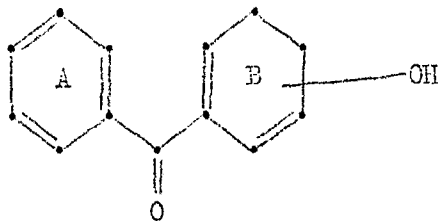
o un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general

20.



III

o por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



IX

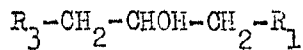
5.

en la que el grupo hidroxílico está ligado al anillo aromático B en la posición 3, 4 o 5,

10.

o un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general

15.



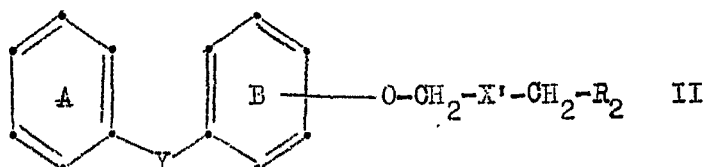
X

donde los radicales R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la reivindicación 2.

20.

5. Un método según la reivindicación 1 o la 3, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

25.



5.

en la que los núcleos aromáticos A y B pueden contener uno o varios grupos de alquilo, hidroxilo, alcoxilo, halógeno, ciano, carboxilo, nitro, amino o trifluorometilo,

10.

o un cetal o dicetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general

15.



III

20.

en la que R_1 significa un radical piridínico o piracínico parcial o totalmente hidrogenado, que está unido al átomo de hidrógeno por medio de un átomo de nitrógeno y que, si se desea, está substituido por radicales de hidroxilo, halógeno, ciano o carboxilo, estando el radical piridínico o piracínico, respectivamente, ligado en posición para con un radical fenílico que está insubstituido o substituido por uno o

25.

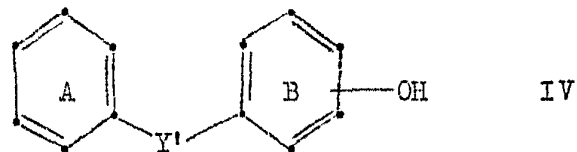


1966

- 47 -

varios grupos de alquilo, hidroxilo, alcoxilo, aciloxilo, halógeno, nitro, amino o trifluorometilo; o por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.

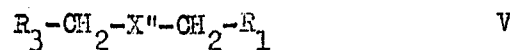


10.

en la que los núcleos aromáticos A y B pueden estar substituidos tal como se ha indicado antes,

15.

o un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general



20.

en la que el substituyente R_1 unido al grupo metilénico tiene el significado expuesto antes, mientras los radicales R_2 , R_3 , X' , X'' , F e Y' tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

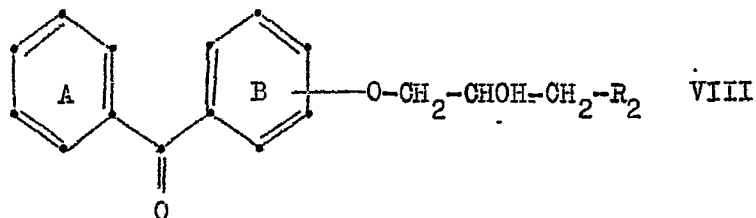
25.



1356

6. Un método según las reivindicaciones 2 o 4, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

5.



10.

15.

en la que los núcleos aromáticos A y B pueden estar substituidos por uno o más grupos de alquilo, hidroxilo, alcoxilo, halógeno, ciano, carboxilo, nitro, amino o trifluorometilo,

20.

o un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general



III

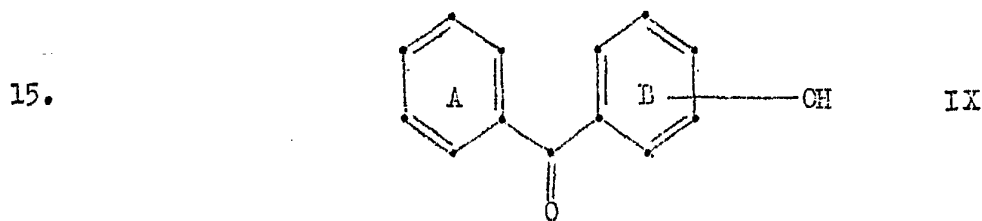
25.

en la que R_1 significa un radical piridínico o piracínico, parcial o totalmente hidrogenado, que está



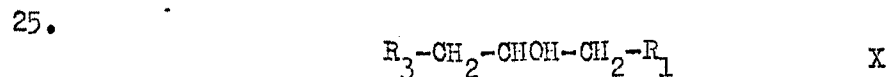
1936

5. unido con el átomo de hidrógeno por medio de un átomo de nitrógeno y que, si se desea, está substituido por radicales de hidroxilo, halógeno, ciano o carboxilo, estando el radical piridínico o piracínico, respectivamente, unido en posición para con un radical fenílico que está insubstituido o substituido por uno o más grupos de alquilo, hidroxilo, alcoxilo, aciloxilo, halógeno, nitro, amino o trifluorometilo;
10. o por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general



20. en la que los núcleos aromáticos pueden estar substituidos tal como se ha indicado antes,

o un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula general



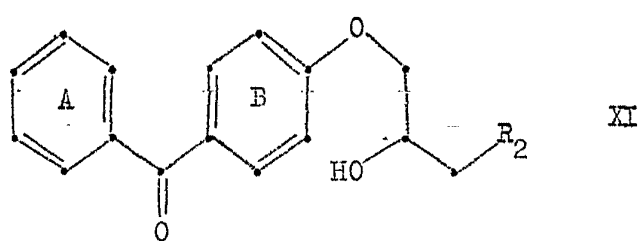


en la que el sustituyente R_1 ligado al grupo metilénico tiene el significado expuesto antes, mientras los radicales R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la reivindicación 2.

5.

7. Un método según las reivindicaciones 2, 4 y 6, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

10.



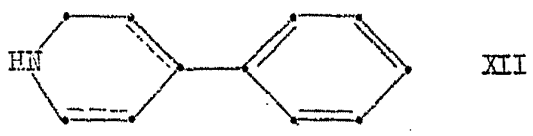
15.

en la que el núcleo aromático puede estar sustituido por halógeno,

20.

o un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula

25.

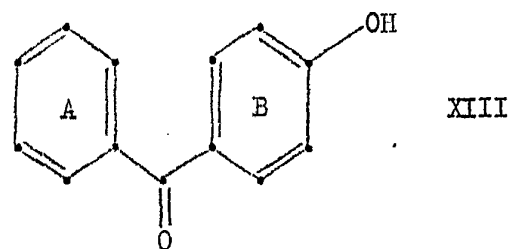




en la que los enlaces de trazos pueden estar hidrogenados y el radical fenílico puede estar sustituido por halógeno;

5. o por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula

10.



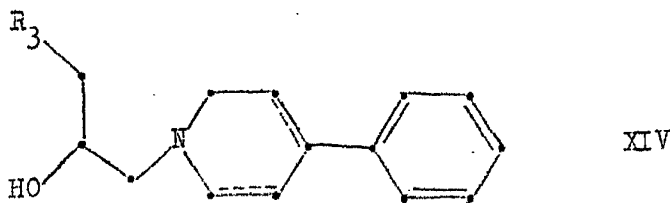
15.

en la que el núcleo aromático A puede estar sustituido por halógeno,

o un cetal de este último compuesto, con un compuesto de la fórmula general

20.

25.





en la que los enlaces de trazos pueden estar hidrogenados y el radical fenílico puede estar substituído por halógeno, mientras los radicales R_2 y R_3 tienen el significado expuesto en la reivindicación 2.

5.

8. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-[2,3-epoxi-propoxi]-benzofenona o 4-[2-hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi]-benzofenona con 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

10.

9. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-[2,3-epoxi-propoxi]-4'-bromobenzofenona o 4-[2-hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi]-4'-bromobenzofenona con 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

15.

10. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-[2,3-epoxi-propoxi]-benzofenona o 4-[2-hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi]-benzofenona con 4-[p-clorofenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

20.

11. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-[2,3-epoxi-propoxi]-4'-clorobenzofenona o 4-[2-hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi]-4'-cloro-benzofenona con 4-[p-clorofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

25.



12. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-fluorobenzofenona o 4- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)propoxi $\overline{7}$ -4'-fluorobenzofenona con 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.
- 5.
13. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-fluorobenzofenona o 4- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi $\overline{7}$ -4'-fluorobenzofenona con 4- \overline{p} -fluorofenil $\overline{7}$ -1,2,3,6-tetrahidropiridina.
10. dina.
14. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-clorobenzofenona o 4- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi $\overline{7}$ -4'-clorobenzofenona con 4- \overline{p} -fluorofenil $\overline{7}$ -1,2,3,6-tetrahidropiridina.
- 15.
15. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-fluorobenzofenona o 4- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)propoxi $\overline{7}$ -4'-fluorobenzofenona con 4- \overline{p} -clorofenil $\overline{7}$ -1,2,3,6-tetrahidropiridina.
- 20.

16. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-bromobenzofenona o 4- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi $\overline{7}$ -4'-bromobenzofenona con 4- \overline{p} -fluorofenil $\overline{7}$ -1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

17. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-bromobenzofenona o 4- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)propoxi $\overline{7}$ -4'-bromobenzofenona con 4- \overline{p} -clorofenil $\overline{7}$ -1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

18. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-benzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxipropil $\overline{7}$ -4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)propil $\overline{7}$ -4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

19. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-clorobenzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxipropil $\overline{7}$ -4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil $\overline{7}$ -4-fenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.



20. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-benzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxipropil-4-(p-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil-4- \overline{p} -
5. -clorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

21. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-clorobenzofenona con 1- $\overline{2}$,3-
-epoxi-propil-4-(p-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina
10. o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil-
-4- \overline{p} -clorofenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

22. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-fluorobenzofenona con 1- $\overline{2}$ -
15. -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil-4-fenil-
-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

23. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-fluorobenzofenona con 1- $\overline{2}$,3-
20. -epoxi-propil-4-(p-fluorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina
o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil-
-4- \overline{p} -fluorofenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.



24. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-clorobenzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxi-propil-4- \overline{p} -fluorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil-4- \overline{p} -fluorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

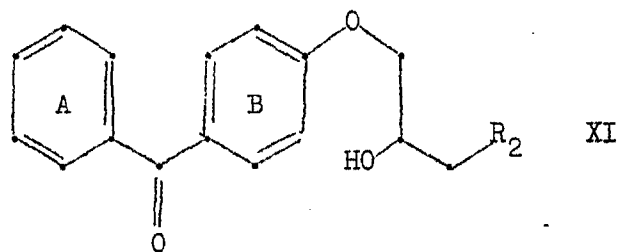
25. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-fluorobenzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxi-propil-4- \overline{p} -clorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil-4- \overline{p} -clorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

26. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-bromobenzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxi-propil-4- \overline{p} -fluorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil-4- \overline{p} -fluorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

27. Un método según la reivindicación 3, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-bromobenzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxi-propil-4- \overline{p} -clorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil-4- \overline{p} -clorofenil-1,2,3,6-tetrahidro-piridina.

28. Un método según las reivindicaciones 2, 4 y 6, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula general

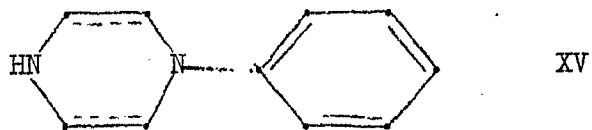
5.



10.

en la que el núcleo aromático puede estar sustituido por halógeno,

15. o un cetal de dicho compuesto, con un compuesto de la fórmula

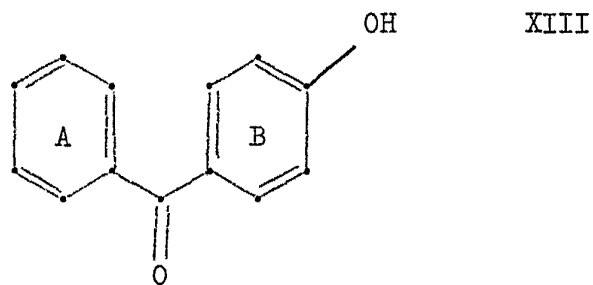


20.

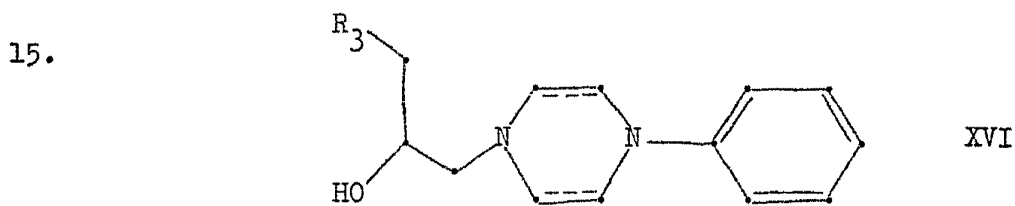
en la que los enlaces de trazos pueden estar hidrogenados y el radical fenílico puede estar sustituido por halógeno;

329688

- 58 -



10. o un cetal de este último compuesto, con un compuesto de la fórmula general



20. en la que los enlaces de trazos pueden estar hidrogenados y el radical fenílico puede estar substituido por halógeno.



29. Un método según la reivindicación 4, caracterizado por hacerse reaccionar 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -benzofenona o 4- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi $\overline{7}$ -benzofenona con 4- \overline{p} -clorofenil $\overline{7}$ -piperacina.
- 5.
30. Un método según la reivindicación 4, caracterizado por hacerse reaccionar 4- $\overline{2}$,3-epoxi-propoxi $\overline{7}$ -4'-fluorobenzofenona o 4- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propoxi $\overline{7}$ -4'-flurobenzofenona con 4- \overline{p} -clorofenil $\overline{7}$ -piperacina.
- 10.
31. Un método según la reivindicación 4, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-benzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxi-propil $\overline{7}$ -4- \overline{p} -clorofenil $\overline{7}$ -piperacina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil $\overline{7}$ -4- \overline{p} -clorofenil $\overline{7}$ -
15. -piperacina.
32. Un método según la reivindicación 4, caracterizado por hacerse reaccionar 4-hidroxi-4'-fluorobenzofenona con 1- $\overline{2}$,3-epoxi-propil $\overline{7}$ -4- \overline{p} -clorofenil $\overline{7}$ -piperacina o con 1- $\overline{2}$ -hidroxi-3-halogen(o mesil- o tosil-oxi)-propil $\overline{7}$ -4- \overline{p} -clorofenil $\overline{7}$ -piperacina.
- 20.



- 60 -

33. Un método para la preparación de éteres aromáticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 60 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 JUL. 1966

p. a. JAIME ISERN
P. D.

Firmado: LUIS REY PADILLA