

PATENTE DE INVENCION

sg - 24 09 761

=====

C07C//A61K

435153

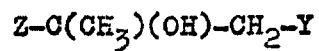
# Memoria Descriptiva

sobre:

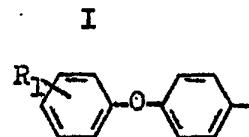
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
FENILBUTANOL

*Solicitante:* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,  
entidad alemana, residente en Darmstadt, República  
Federal Alemana

La invención se refiere a nuevos derivados  
de fenilbutanol de fórmula general I



donde Z significa 4-bifenililo ó el grupo



Y significa  $\text{COOR}^2$  ó  $\text{CH}_2\text{OR}^3$ ,  $\text{R}^1$  significa H, F, Cl ó Br,  
 $\text{R}^2$  significa H ó A,  $\text{R}^3$  significa H ó alcanilo con 1 a 6 áto-  
mos de carbono y A significa alquilo con 1 - 6 átomos de car-  
bono, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

5 La invención tenía por cometido hallar nuevos  
compuestos que se puedan emplear para la obtención de medica-  
mentos. Este cometido se soluciona mediante la puesta a dis-  
posición de los compuestos de fórmula I.

10 En la publicación alemana DOS 2 162 038 se des-  
criben compuestos similares que caen bajo la presente fórmula  
I, pero sin embargo no se mencionan.

15 Se ha descubierto que estos compuestos, con bue-  
na compatibilidad, tienen valiosas propiedades farmacológi-  
cas. En especial presentan efectos antiflogísticos que se pue-  
den demostrar en las ratas, por ejemplo, en el ensayo de  
adyuvans-artritis según el método de Newbould (Brit. J. Phar-  
macol., tomo 21 (1963), páginas 127 - 136). Además muestran,  
por ejemplo, efectos reductores del nivel de colesteroína y  
reductores del nivel de triglicéridos, demostrable en el sue-  
20 ro de las ratas según el método de Levine et al. (Automation  
in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Mediad,  
New York, páginas 25 - 29) ó bien según el método de Noble  
y Campbell (Clin. Chem., tomo 16 (1970), págs. 166 - 170).  
Además se pueden observar, según los métodos para ello usua-  
25 les, efectos analgéticos, antipiréticos, inductores de las en-  
zimas, fibrinolíticos e inhibidores de la agregación de trom-  
bocitos.

30 Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto,  
como medicamentos en la medicina humana y veterinaria y tam-  
bién como productos intermedios para la obtención de otros

medicamentos. Por ejemplo, los derivados de bifenililo de fórmula I (Z = 4-bifenililo) se pueden transformar por cloración en otros antiflogísticos valiosos.

5 Objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula I, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

10 En la fórmula I significa el resto  $R^1$  preferentemente H, F ó Cl;  $R^1$  se encuentra preferentemente en la posición m ó, especialmente, en la posición p,  $R^1$  se puede encontrar, sin embargo, también en la posición o. El resto  $R^2$  es preferentemente H, metilo ó etilo, el resto  $R^3$  preferentemente H ó acetilo. El grupo alcanilo representa el resto de un ácido graso con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente acetilo, además, por ejemplo, formilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, metiletilacetilo, trimetilacetilo, capronilo, isocapronilo ó terc.butilacetilo. Alqui-  
15 lo significa preferentemente metilo o etilo, en segundo lugar n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo ó n-hexilo, pero también, por ejemplo, sec.butilo, terc.butilo, isopentilo, neopentilo ó isohexilo.  
20

Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I preferentes en los cuales, como mínimo, uno de los restos antes mencionados tiene uno de los significados preferentes antes señalados.

25 Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

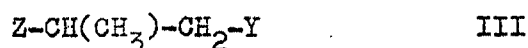
Z - Q

II

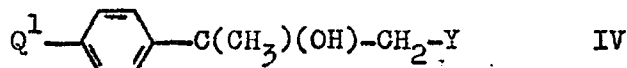
donde Q significa  $-C(CH_3)(OH)-CH_2-W$  ó  $-CX(CH_3)-CH_2-Y$ , W re-

5 presenta un grupo  $\text{COOH}$  ó  $\text{CH}_2\text{OH}$  funcionalmente modificado, pero que sin embargo es distinto a Y, X significa Hal ó un grupo hidroxil funcionalmente modificado y Hal representa Cl, Br ó I e Y y Z tienen los significados arriba mencionados, se trata con un medio solvolizante, ó porque un compuesto, por lo demás correspondiente a la fórmula I, pero que adicionalmente, o en lugar de átomos de H contiene como mínimo un grupo reducible o sustituible por hidrógeno, se trata con el medio reductor, o porque un compuesto de fórmula general III

10



donde Y y Z tienen los significados arriba indicados, se trata con un medio de oxidación, o porque un compuesto de fórmula general IV



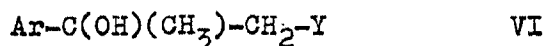
15

o una sal de un compuesto de estos, se trata con un compuesto de fórmula general

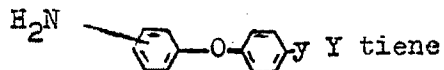


20

o una sal de un compuesto de estos, donde uno de los grupos  $\text{Q}^1$  ó bien  $\text{Q}^2$  significa OH y el otro de estos grupos significa X y  $\text{R}^1$ , X, Y y Z tienen los significados indicados más arriba, ó porque un compuesto de fórmula general VI



donde Ar significa el resto



el significado arriba indicado, se diazota y la sal diazónica

25

obtenida se trata a continuación con un medio halogenizador,

o porque en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I el resto Y se transforma por tratamiento con medios reductores, oxidantes, solvolizantes, esterificantes o reesterificantes en otro resto Y y/o un resto  $R^1 = H$  se transforma mediante tratamiento con medios clorantes o bromizantes en un resto  $R^1 = Cl$  ó  $Br$  y/o un ácido carboxílico obtenido se transforma por tratamiento con una base en una sal fisiológicamente compatible.

La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa por lo demás según métodos tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Editorial Georg Thieme, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York), y esto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas.

Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I se pueden formar, en caso deseado, también in situ de tal manera que no se aislen de la mezcla de reacción sino se sigan empleando directamente para la reacción a los compuestos de fórmula I. Por lo demás, los compuestos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son por regla general asimismo nuevos; se pueden obtener sin embargo, fácilmente según métodos en si conocidos.

Los compuestos I se obtienen especialmente por solvólisis (preferentemente hidrólisis) de correspondientes compuestos funcionalmente modificados de fórmula II. Una solvólisis de estas sustancias se logra en medio ácido, neutro o alcalino a temperaturas entre unos  $-20$  y  $300^{\circ}$ .

Como catalizadores ácidos se emplean en la solvólisis, convenientemente, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico

co ó ácido acético, como catalizadores básicos hidróxido de sodio, potasio o calcio, carbonato sódico o potásico. Como disolvente se selecciona preferentemente agua, alcoholes inferiores, tales como metanol ó etanol, éteres, tetrahidrofurano (THF) ó dioxano, amidas, tales como dimetilformamida (DMF), nitrilos tal como acetonitrilo, sulfonas, tal como tetrametilensulfona o mezclas de estos disolventes, especialmente mezclas conteniendo agua.

Tiene preferencia la solvólisis de derivados de alcohol de fórmula  $Z-CX(CH_3)-CH_2-Y$ . En estos X significa especialmente un grupo OH funcionalmente modificado, además, también Cl, Br ó I. El grupo OH puede estar por ejemplo, funcionalmente modificado en forma de uno de sus alcoholatos, preferentemente en forma de uno de sus alcoholatos de zinc de fórmula  $Z-C(CH_3)(OZnBr)-CH_2-Y$ , tal y como se forman como productos primarios en la síntesis zinc-orgánica, especialmente de la reacción según Reformatskij, además, en forma de uno de sus alcoholatos de magnesio o alcoholatos de litio, tal y como se forman como productos de reacción en las reacciones según Grignard o reacciones con compuestos orgánicos de litio, como ésteres, por ejemplo, como éster de ácido carboxílico poseyendo el resto ácido carboxílico preferentemente hasta 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo o benzoilo), como éster de ácido alquil- ó arilsulfónico (donde el resto alquilo contiene preferentemente 1 a 6, el resto arilo preferentemente 6 a 10 átomos de carbono), o como éter, por ejemplo como alquiléter (donde el grupo alquilo contiene preferentemente hasta 6 átomos de carbono), ariléter (donde el grupo arilo contiene preferentemente 6 a 10 átomos de carbono) ó aralquiléter (donde el grupo aralquilo tiene preferentemente

7 a 11 átomos de carbono). Además entran en consideración los ésteres de ácido bórico que se forman intermedariamente en la hidrobtorización oxidativa.

Los compuestos de fórmula II  $\left[ \text{Q} = -\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OZn-Hal})-\text{CH}_2-\text{COOA} \right]$  se obtienen preferentemente por reacción de cetonas de fórmula  $\text{Z-CO-CH}_3$  con compuestos orgánicos de zinc de fórmula  $\text{HalZn-CH}_2-\text{COOA}$  bajo las condiciones de la síntesis según Reformatskij (véase por ejemplo, Organic Reactions, tomo 1, página 1 y s.). Las cetonas se obtienen, por ejemplo, por acetilación según Friedel-Crafts de los compuestos básicos de fórmula  $\text{Z-H}$ ; los compuestos orgánicos de zinc se preparan convenientemente in situ de los derivados de ácido halógenoacético correspondiente y zinc. Como derivados de ácido halógenoacético se da preferencia al éster del ácido bromoacético, especialmente al bromoacetato de metilo y de etilo. El zinc se puede emplear en forma arbitraria, por ejemplo, como polvo de zinc, lámina de zinc, lana de zinc ó en forma granulada. La reacción se puede realizar bajo ausencia ó, preferentemente en presencia de un disolvente. Como disolventes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos, tales como benceno ó tolueno, los ésteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano (THF) ó dioxano, así como las mezclas de los mismos. Pueden ser ventajosos aditivos de iodo o trimetilborato. Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos 0 y unos 150°, preferentemente entre 20° y la temperatura de ebullición. Los complejos de zinc obtenidos se pueden hidrolizar a ésteres de alquilo de fórmula I ( $\text{Y} = \text{COOA}$ ); bajo condiciones de hidrólisis más fuertes se saponifican los ésteres en la mezcla de reacción a los ácidos I ( $\text{Y} = \text{COOH}$ ).

También es posible hacer reaccionar los corres-

pondientes compuestos de litio orgánicos ó los compuestos de Grignard de fórmula  $M-CH_2-Y$  ( $M = Li$  ó  $MgHal$ ) con las cetonas de fórmula  $Z-CO-CH_3$  bajo las mismas o condiciones similares, formándose alcoholatos de metal de fórmula II  $\left[ Q = -C(CH_3)-(OM)-CH_2-Y \right]$ . Una variante de esta síntesis consiste en hacer reaccionar una cetona  $Z-CO-CH_3$  con ácido acético en presencia de un metal alcalino, preferentemente  $Li$  ó  $Na$ , ó de un hidrocarburo aromático, preferentemente naftalina o fenantreno; aquí se forma intermediariamente el dianión de un compuesto de fórmula  $MCH_2COOM$  ( $M = metal\ alcalino$ ).

Los alcoholatos de metal de fórmula  $Z-C(CH_3)-(OM)-CH_2-Y$  ( $M = Li$  ó  $MgHal$ ) se obtienen, además, por reacción de cetonas de fórmula  $Z-CO-CH_2-Y$  con compuestos organometálicos de fórmula  $CH_3M$  ( $M = Li$  ó  $MgHal$ ) tales como metillitio, bromuro de metil-magnesio ó ioduro de metil-magnesio, ó de cetonas de fórmula  $CH_3COCH_2Y$  con compuestos organometálico de fórmula  $Z-M$  ( $M = Li$  ó  $MgHal$ ) tales como bromuro de 4-bifenilil-magnesio, 4-fenoxifenillitio ó 4-p-fluorfenoxifenillitio. Las cetonas de fórmula  $Z-CO-CH_2-Y$  se obtienen por acilación según Friedel-Crafts de los compuestos de fórmula  $Z-H$  con haluros de ácido de fórmula  $Cl-CO-CH_2-Y$ , cetoésteres de fórmula  $X-CO-CH_2-COOA$ , por ejemplo, con cloruro de éster malónico, los cetoácidos correspondientes por ulterior saponificación. Las reacciones según Grignard y las reacciones con compuestos orgánicos de litio se realizan convenientemente bajo condiciones iguales o similares a como mas arriba se han indicado para la reacción según Reformatskij.

Los alcoholatos de metal de fórmula II antes mencionados  $\left[ Q = -C(CH_3)(OM)-CH_2-Y, M = Li, MgHal\ ó\ ZnHal \right]$  convenientemente no son aislados, sino que después de su forma-

ción in situ se hidrolizan con ácidos diluidos, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, ó en solución de cloruro amónico diluida, formándose los compuestos de fórmula I.

Además, los compuestos de fórmula I se pueden obtener por solvólisis de derivados de ácido de fórmula  $Z-C(CH_3)(OH)-CH_2-W$ . En estos W significa especialmente uno de los restos siguientes (donde los grupos  $R'$  y  $R''$  a dissociar son restos de clase arbitraria y pueden significar, por ejemplo, en cada caso, alquilo, preferentemente con 1 - 4 átomos de carbono, pudiendo ser iguales o diferentes y conjuntamente por ejemplo, también tetrametileno o pentametileno, en caso dado interrumpidos por O):  $CHal_3$ ;  $COOR'''$  (donde  $R'''$  significa un resto distinto a A, especialmente alquilo con 7 a 12 átomos de carbono ó un resto alquilo arbitrariamente sustituido, pero que sin embargo es distinto a A);  $C(OR')_3$ ;  $COOacilo$  [donde acilo significa el resto de un ácido carboxílico con hasta 20 átomos de carbono, preferentemente un resto acilo de fórmula  $Z-C(CH_3)(OH)-CH_2-CO-$ ];  $CN$ ;  $CONH_2$ ;  $CONHR'$ ;  $CONR'R''$ ;  $CONHOH$ ;  $C(OH)=NOH$ ;  $CONHNH_2$ ;  $CON_3$ ;  $C(OR')=NH$ ;  $C(NH_2)=NNH_2$ ;  $C(NHNH_2)=NH$ ;  $CSOH$ ;  $COSH$ ;  $CSOR'$ ;  $CSNH_2$ ;  $CSNHR'$  ó  $CSNR'R''$ . Preferentemente W significa un grupo nitrilo o amida de ácido.

Los compuestos de fórmula  $Z-C(CH_3)(OH)-CH_2-W$  se obtienen en forma en si conocida, los hidroxil-ésteres  $Z-C(CH_3)(OH)-CH_2-COOR'''$  por ejemplo, por reacción de cetonas de fórmula  $Z-CO-CH_3$  con ésteres de fórmula  $Hal-CH_2-COOR'''$  en presencia de zinc. Los derivados de halógeno de fórmula  $Z-CHal(CH_3)-CH_2-Y$  se pueden obtener, por ejemplo, por adición de haluro de hidrógeno a compuestos insaturados correspondientes de fórmula  $Z-C(CH_3)=CH-Y$ .

Los compuestos de fórmula II, donde X significa

Cl, Br, I ó un grupo OH acilado, ó donde W significa  $\text{CH}_2\text{Hal}$  ó  $\text{CH}_2\text{Oacilo}$  se saponifican convenientemente en solución o suspensión acuosa o acuoso-alcohólica, si se desea, bajo adición de un facilitador de la disolución, por ejemplo, de un alcohol, glicol ó glicoléter. Como agente de saponificación se emplean preferentemente alcalis, tales como NaOH ó KOH, alcalis térreos, tales como  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  ó  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , ó también suspensiones de  $\text{Pb}(\text{OH})_2$  ó AgOH. Como disolventes sirven preferentemente alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol y sus mezclas con agua. La saponificación se efectúa convenientemente a temperaturas entre unos 20 y 100, preferentemente entre 60 y 100°.

Los átomos de halógeno en los compuestos de fórmula II  $\left[ \text{Q} = -\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Hal} \right]$  se pueden transformar en los correspondientes grupos aciloxi mediante tratamiento con sales ácido grasas, por ejemplo, acetato potásico o acetatos de metal pesado, en disolventes inertes tales como dimetilformamida a temperaturas entre unos 20 y unos 100°.

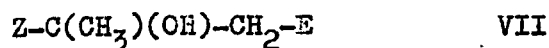
Los átomos de halógeno enlazados terciariamente ó los grupos éster en II  $\left[ \text{Q} = -\text{CHal}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{Y} \right]$  ó  $\left[ \text{Q} = -\text{C}(\text{Oacilo})-\text{CH}_2-\text{Y} \right]$  se pueden sustituir por OH ó bien disociar, también por acción de agua, preferentemente en presencia de cantidades de efecto catalítico de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico, preferentemente a temperaturas entre 20 y 100, especialmente 40 a 60°.

Los grupos OH eterados se disocian convenientemente por la acción de hidrácidos halogenados, tales como HBr ó HI, trabajándose ventajosamente en ácido acético o ácido acético acuoso a temperaturas entre 60° y la temperatura de ebullición, especialmente a la temperatura de ebullición.

Los compuestos de halógeno, que se forman, se hidrolizan por regla general a continuación en alcali alcohólico, tal como anteriormente indicado.

5 Los nitrilos de fórmula II (  $W = CN$  ) y las amidas de fórmula II (  $W = CONH_2$ ,  $CONHR'$  ó  $CONR'R''$  ) se hidrolizan convenientemente en medio alcalino (por ejemplo, en alcali acuoso-alcohólico).

Además, los compuestos de fórmula I se obtienen reduciendo los compuestos correspondientes que, sin embargo, adicionalmente o en lugar de átomos H contienen un grupo reducible o sustituible por hidrógeno. Productos de partida preferentes para la reducción son los compuestos de fórmula general VII



15 donde E significa un grupo  $COOH$  ó  $CHO$  funcionalmente modificado ó benciloximetilo, sin embargo distinto a Y y Z tiene el significado arriba indicado.

En detalle, E significa preferentemente  $COOR^4$  (donde  $R^4$  es un grupo alquilo con más de 7, preferentemente 20 7 - 12 átomos de carbono),  $CHO$ , además,  $COHal$ ,  $CN$ ,  $CONH_2$ ,  $CON_3$ ,  $COOacilo$  (donde acilo tiene el significado arriba indicado) ó otro grupo éter hidrogenolíticamente dissociable, tal como difenilmetiloximetilo ó trifenilmetiloximetilo. Además son adecuados como productos de partida para la reducción 25 los compuestos que en los anillos benceno llevan como mínimo un sustituyente reductivamente dissociable (por ejemplo,  $NH_2$ ).

Los ésteres de alquilo mencionados se obtienen por ejemplo, de las cetonas de fórmula  $Z-CO-CH_3$  con zinc y bromoacetatos de alquilo; se pueden transformar fácilmente (por

ejemplo, por saponificación, amidación, reducción) en los demás derivados de ácido funcionales mencionados.

5 Para la reducción se emplean preferentemente el hidrógeno catalíticamente activado o hidruros de metal complejos. Pero también es posible emplear otros agentes de reducción usuales, por ejemplo, metales junto con ácidos o bases.

10 Para la hidrogenación catalítica son adecuados, como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel ó de cobalto, además, también los catalizadores mixtos, tales como óxido de cobre-cromo. Como metales nobles entran en primer lugar en consideración el platino y el paladio que se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo carbón, carbonato de calcio o carbonato de estroncio) como óxidos o en forma finamente particulada. Los catalizadores  
15 de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales Raney. Se puede hidrogenar a presiones entre unas 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre unos -80 y +150°, preferentemente entre 20 y 100°. La hidrogenación se efectúa en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol,  
20 tal como metanol, etanol ó isopropanol, de un ácido carboxílico, tal como ácido acético, de un éster, tal como acetato de etilo, de un éter, tal como THF ó dioxano. Se pueden emplear también mezclas de disolventes, por ejemplo, también mezclas conteniendo agua.

25 Además se pueden emplear como agentes de reducción los hidruros de metal complejos, tales como  $\text{LiAlH}_4$  ó  $\text{NaBH}_4$  así como diborano, en caso dado bajo adición de catalizadores tales como  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  ó  $\text{LiBr}$ . Como disolventes son aquí adecuados, especialmente, el éter tal como dietiléter,  
30 THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano ó diglima. Para una reduc-

ción con  $\text{NaBH}_4$  son adecuados, en primer lugar, los alcoholes tales como metanol o etanol, como disolventes. Se reduce preferentemente a temperaturas entre unos  $-80$  y  $+150^\circ$ , especialmente entre unos  $20$  y  $120^\circ$ .

5                   Además, como método de reducción, por ejemplo, para los aldehidos o ésteres mencionados, es adecuada la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede generar, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se pueden emplear, por ejemplo, los sistemas zinc/ácido,  
10 zinc/lejía alcalina, hierro/ácido, estaño/ácido. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido acético o el ácido sulfúrico. También es adecuado el sodio ú otro metal alcalino en un alcohol, tal como etanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico ó también fenol, además, una aleación de aluminio-niquel en solución alcalina-acuosa, en caso  
15 dado bajo adición de metanol, así como amalgama de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa, para la generación del hidrógeno nascente. En este método se encuentran las temperaturas de reacción entre unos  $0$  y unos  $150$ ,  
20 preferentemente entre unos  $20$  y  $120^\circ$ .

Los grupos amino que se encuentran en los anillos aromáticos se pueden retirar reductivamente diazotando primeramente y reduciendo a continuación in situ las sales diazónicas obtenidas, por ejemplo, hirviendo con etanol, ácido fórmico,  
25  $\text{H}_3\text{PO}_2$  ó soluciones de estannita.

Los compuestos de fórmula I se obtienen además por oxidación de compuestos de fórmula III, por ejemplo, con  $\text{CrO}_3$  ó  $\text{KMnO}_4$ , además, también con aire ú oxígeno en catalizadores tales como  $\text{CuO}/\text{CaCO}_3$  ó  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ . Los compuestos de fórmula III se obtienen, a su vez, por ejemplo, por condensación  
30

de las cetonas de fórmula  $Z-CO-CH_3$  con ácido malónico así como ulterior descarboxilación e hidrogenación así como, si se desea, esterificación y/o reducción del grupo éster.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV ó una sal de un compuesto de estos con un compuesto de fórmula V ó una sal de un compuesto de estos. Los productos de partida de fórmula IV se obtienen, por ejemplo, por reacción de p- $Q^1$ -acetofenonas con bromoacetatos de alquilo y zinc y, en caso dado, ulterior saponificación y/o reducción. Los productos de partida de fórmula V son por regla general conocidos. Se puede hacer reaccionar, bien un fenol de fórmula IV ( $Q^1 = OH$ ) con un compuesto de fórmula V ( $Q^2 = X$ ) ó un compuesto de fórmula IV ( $Q^1 = X$ ) con un fenol de fórmula V ( $Q^2 = OH$ ). Los fenoles se presentan en esta reacción preferentemente en forma de los fenolatos correspondientes, especialmente de los correspondientes fenolatos de sodio o de potasio. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como DMF ó hexametiltriámina de ácido fosfórico (HMPT) en presencia de catalizadores, tales como polvo de cobre a temperaturas entre unos 50 y unos 200, preferentemente entre 80 y 130°.

Además se pueden obtener compuestos halogenados de fórmula I de los correspondientes compuesto amino de fórmula VI, diazotándolos primeramente, por ejemplo, con sales ó ésteres del ácido nitroso (tal como  $NaNO_2$  ó nitrito n-butílico) en ácido clorhídrico acuoso a temperaturas entre unos -20 y +10°, y transformando a continuación la sal diazónica obtenida en el compuesto de halógeno. Los compuestos de fluor (I,  $R^1 = F$ ) se obtienen preferentemente por reacción con

5 HBF<sub>4</sub> al tetrafluorborato diazónico y ulterior descomposición  
térmica a unos 100 - 200° bajo ausencia o en presencia de un  
disolvente inerte tal como tolueno, xileno ó dioxano. Una des-  
composición a temperatura ambiente también es posible en un  
10 medio acuoso en presencia de polvo de cobre. Si se diazota  
con NaNO<sub>2</sub> el ácido fluorhídrico anhidro se obtiene, por ulte-  
rior calentamiento a continuación, directamente el compuesto  
de fluor deseado. El grupo diazónico se intercambia por cloro  
o bromo preferentemente en solución caliente acuosa en presen-  
15 cia de CuCl<sub>2</sub> ó Cu<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Los productos de partida de fórmula VI  
se obtienen, por ejemplo, por reducción de los correspondien-  
tes ésteres de ácido 3-hidroxibutírico que, sin embargo, en  
lugar del resto R<sup>1</sup> contienen un grupo nitro.

15 En caso deseado se puede transformar en un com-  
puesto obtenido de fórmula I, según los métodos descritos  
en la literatura, el resto Y por reducción, oxidación, sol-  
vólisis, esterificación o reesterificación, en otro resto Y.

20 En especial es posible reducir un ácido óbtenido  
o un éster obtenido de fórmula I ( Y = COOR<sup>2</sup> ) al correspon-  
diente alcohol de fórmula I ( Y = CH<sub>2</sub>OH ), preferentemente  
con LiAlH<sub>4</sub> según los métodos arriba descritos.

25 Además, a la inversa, los alcoholes obtenidos  
de fórmula I ( Y = CH<sub>2</sub>OH ) se pueden oxidar según métodos co-  
nocidos a los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula  
I ( Y = COOH ), por ejemplo, con KMnO<sub>4</sub> ó CrO<sub>3</sub>.

30 Además es posible transformar en un compuesto ob-  
tenido de fórmula I el resto R, por tratamiento con medios  
solvolizantes, en otro resto R. En especial se puede saponi-  
ficar un éster obtenido de fórmula I ( Y = COOA ) al ácido  
correspondiente I ( Y = COOH ) ó un éster obtenido de fórmula

I (  $Y = CH_2O$ alcanoilo ) al alcohol correspondiente de fórmula I (  $Y = CH_2OH$  ). La solvólisis o bien saponificación se puede realizar según uno de los métodos arriba indicados para la solvólisis de los compuestos de fórmula II. Preferentemente se saponifica el éster mediante tratamiento con soluciones alcohólicas de alcali, por ejemplo, hidróxido potásico etanólico, a temperaturas entre unos 20 y 120°, preferentemente bajo el calor de ebullición.

Además es posible esterificar un ácido obtenido de fórmula I (  $Y = COOH$  ) con el alcohol correspondiente de fórmula A-OH ó un diol obtenido de fórmula I (  $Y = CH_2OH$  ) con un ácido alcánico con hasta 6 átomos de carbono (ó con uno de sus derivados reactivos, por ejemplo, un haluro o anhídrido, tal como cloruro acetílico, bromuro acetílico ó anhídrido acético). La esterificación se logra convenientemente en presencia de un catalizador ácido o básico, por ejemplo, de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , ácido trifluoracético, ácido bencenosulfónico ó ácido p-toluenosulfónico, ó de un intercambiador de iones ácido, ó de una base, por ejemplo, de un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH ó KOH, de un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico o potásico, ó de una base orgánica, tal como piridina, en caso dado en presencia de un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno o xileno, a temperaturas entre unos 0° y unos 140°, especialmente entre 20 y 100°. En la esterificación de los ácidos I (  $Y = COOH$  ) se emplea el alcohol preferentemente en exceso. La esterificación de los dioles I (  $Y = CH_2OH$  ) se efectúa preferentemente en el correspondiente cloruro de ácido o anhídrido de ácido en piridina a temperatura ambiente. Los ésteres se pueden obte-

ner también por adición de los ácidos carboxílicos I (  $Y = \text{COOH}$  ) a olefinas (por ejemplo, isobutileno) ó por reacción de los ácidos carboxílicos con diazoalcanos, por ejemplo, diazometano. Además, los ésteres se pueden obtener por reacción de sales metálicas de los ácidos I (  $Y = \text{COOH}$  ), preferentemente de las sales de metal alcalino, de plomo o de plata, con haluros de fórmula  $A-X$  ó con los correspondientes clorosulfitos de fórmula  $A-\text{OSOCl}$ , descomponiendo a continuación térmicamente los productos de adición obtenidos. La esterificación se puede realizar también en varias etapas. Los dioles I (  $Y = \text{CH}_2\text{OH}$  ) se pueden esterificar también con cetonos. Los formiatos I (  $Y = \text{CH}_2\text{O}-\text{CHO}$  ) se obtienen convenientemente de los dioles por calentamiento con ácido fórmico en exceso.

Además, los ésteres de fórmula I (  $Y = \text{COOA}$  ) de seados se pueden obtener por re-esterificación, especialmente por reacción de otros ésteres con un exceso del alcohol correspondiente o por reacción de los ácidos carboxílicos I (  $Y = \text{COOH}$  ) con otros ésteres arbitrarios del alcohol correspondiente (preferentemente alcanolatos, donde el resto alcanilo tiene hasta 4 átomos de carbono), especialmente en presencia de catalizadores básicos o ácidos, por ejemplo, etilato sódico ó ácido sulfúrico, y a temperaturas entre  $0^\circ$  y preferentemente la temperatura de ebullición.

Además, en un compuesto obtenido de fórmula I (  $R^1 = \text{H}$  ) se puede introducir por halogenación, según los métodos descritos en la literatura, un átomo de cloro o de bromo, obteniéndose así los compuestos de fórmula I (  $R^1 = \text{Cl}$  ó  $\text{Br}$  ). Esto es posible, por ejemplo, por reacción directa con cloro elemental ó bromo en un disolvente inerte, tal como é-

ter, tetraclorometano ó ácido acético, pudiendo estar presentes catalizadores, por ejemplo, virutas de hierro, óxido ó  $AlCl_3$ , preferentemente a temperaturas entre  $-30$  y  $100^\circ$ .

5 Los ácidos de fórmula I (  $Y = COOH$  ) se pueden transformar por reacción con una base en sus sales metálicas o bien amónicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además, las sales de amonio sustituidas, tales como las sales dimetilamónica,, dietilamónica y diisopropilamónica, las sales monoetanol-, dietanol- 10 y trietanolamónica, ciclohexilamónica, dicitclohexilamónica y dibenciletilendiamónica.

A la inversa, los ácidos de fórmula I (  $Y = COOH$  ) se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante 15 tratamiento con ácidos.

Los compuestos de fórmula I contienen un centro de asimetría y se presentan generalmente en forma racémica. Los racematos se pueden separar en sus antípodos ópticos con ayuda de métodos mecánicos o químicos conocidos, tal como se 20 indican en la literatura, por ejemplo, los ácidos I (  $Y = COOH$  ) con ayuda de bases ópticamente activas, los dioles I (  $Y = CH_2OH$  ) con ácidos ópticamente activos a través de los ésteres diastereoisómeros ó por formación de ésteres ácidos (por ejemplo, ftalatos) y disociación de los mismos con bases 25 ópticamente activas.

Los compuestos de fórmula I y/o, en caso dado, sus sales fisiológicamente compatibles, se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos, en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias 30 excipiente entran en consideración productos orgánicos ó inor-

gánicos que sean adecuados para aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteroína. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleoginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas y polvos. Estos preparados pueden estar esterilizados o contener agentes auxiliares, tales como agentes lubricantes, de conservación, estabilización y/o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Si se desea, pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas.

Las sustancias de fórmula I y sus sales se administran por regla general en analogía a los antiflogísticos conocidos, tal como indometacina, preferentemente en dosis entre 10 y 1000 mg, especialmente entre 30 y 300 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la aplicación oral.

En lo anterior y a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados. "Elaboración usual" significa: Si es necesario se agrega agua y/o un disolvente orgánico, tal como benceno, cloroformo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y se purifica por cromatografía y/o cristalización.

Ejemplo 1

a) Se disuelven 21,2 g de 4-fenoxiacetofenona y 11,1 cc de bromoacetato de etilo en una mezcla de 75 cc de benceno y 75 cc de tolueno. 40 cc de esta solución se agregan a 7 g de polvo de zinc (previamente lavado consecutivamente con ácido clorhídrico al 1 %, agua y acetona y secado) y bajo agitación e introduciendo nitrógeno se calienta a 70°. Después de comenzar la reacción se gotea la restante solución, se hierve durante una hora, se enfría y para descomponer el alcoholato obtenido de fórmula  $C_6H_5O-p-C_6H_4-C(CH_3)(OZnBr)-CH_2-COOC_2H_5$  se gotean 40 cc de ácido sulfúrico al 20 %. La fase orgánica se separa y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butirato de etilo.

En forma análoga se obtienen de los correspondientes ésteres de ácido bromoacético:

- 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de metilo,
- 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de etilo, p.f. 56 - 57°,
- 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de propilo,
- 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de isopropilo,
- 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de n-butilo,
- 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de isobutilo,
- 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de sec.butilo,
- 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de terc.butilo,
- 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butirato de metilo,
- 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butirato de propilo,
- 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butirato de etilo,
- 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butirato de n-butilo,
- 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butirato de isobutilo,
- 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butirato de sec.butilo,
- 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butirato de terc.butilo.

b) Se disuelven 10 g de 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-  
butirato de etilo en 50 cc de etanol, se hierve con 2 g de  
KOH durante 15 minutos, se evapora, se elabora en la forma  
usual y se obtiene el ácido 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-  
5 butirico, p.f. 137 - 138°, sal ciclohexilamínica, p.f. 188 - 189°.

En forma análoga se obtiene del correspondiente  
éster de etilo el ácido 3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-  
f. 137 - 138°.

c) Se disuelven 3 g de 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-  
10 butirato de etilo en 20 cc de ácido acético, se mezcla gota  
a gota, bajo agitación a 20° con una solución de 0,8 g de clo  
ro en 20 cc de ácido acético, se agita aún durante una hora,  
se evapora, se elabora y se obtiene el 3-p-(p-clorofenoxi)-  
fenil-3-hidroxi-  
butirato de etilo,  $n_D^{20}$  1,5456.

15. Ejemplo 2

a) Una mezcla de 20 g de bromoacetato de etilo,  
23,1 g de p-(p-fluorfenoxi)-acetofenona y 8 g de lámina de  
zinc se vierte en 100 cc de benceno y bajo agitación se hier-  
ve durante una hora. Se enfría, para la descomposición del  
20 alcoholato obtenido se agrega ácido sulfúrico diluido, se se-  
para y después de la elaboración usual se obtiene el 3-p-(p-  
fluorfenoxi)-3-hidroxi-  
butirato de etilo.

En forma análoga se obtienen de los correspon-  
dientes ésteres de ácido bromoscético:

25 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-  
butirato de metilo,  
3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-  
butirato de propilo,  
3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-  
butirato de isopropilo,  
3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-  
butirato de n-butilo,

3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de isobutilo,  
3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de sec.butilo,  
3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de terc.butilo.

b) 1 g de 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo con 0,2 g de NaOH en 40 cc de isopropanol se  
5 deja reposar durante 24 horas, se elabora y se obtiene el ácido 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico. Sal ciclohexilamínica, descomposición a 190°.

### Ejemplo 3

10 a) A una mezcla de 6,5 g de zinc granulado (previamente lavado con ácido clorhídrico diluido, agua y acetona y secado) y 0,2 g de iodo en 70 cc de benceno y 10 cc de dietil-éter se agregan 2,46 g de 4-p-clorofenoxiacetofenona y 1,5 g de bromoacetato de etilo. Se hierve durante 4 horas agitando  
15 ocasionalmente y agregando después de cada vez 1, 2 y 3 horas en cada caso 5 g de zinc y una huella de iodo así como después de otras 2 horas otros 1,5 g de bromoacetato de etilo. Después de enfriar se agregan, para descomponer el alcoholato  
20 obtenido, ácido acético y etanol hasta disolución, se vierte en agua, se separa, se elabora y se obtiene el 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo;  $n_D^{20}$  1,5456.

En forma análoga se obtienen con los correspondientes ésteres de ácido bromoacético:

3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo,  
25 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de propilo,  
3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de isopropilo,  
3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de n-butilo,  
3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de isobutilo,

3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de sec.butilo,  
3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de terc.butilo,  
3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de n-hexilo.

5 b) Se hierven 1 g de 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo con 0,5 g de carbonato potásico en 25 cc de metanol durante una hora, se elabora y se obtiene el ácido 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico; sal ciclohexilamínica, p.f. 183 - 184°.

Ejemplo 4

10 a) Análogo al ejemplo 1 se obtienen con p-(o-fluorfenoxi)-acetofenona, p-(m-fluorfenoxi)-acetofenona, p-(o-clorofenoxi)-acetofenona, p-(m-clorofenoxi)-acetofenona, p-(o-bromofenoxi)-acetofenona, p-(m-bromofenoxi)-acetofenona ó p-(p-bromofenoxi)-acetofenona:

15 3-p-(o-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo,  
3-p-(o-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
3-p-(m-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo,  
3-p-(m-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
20 3-p-(o-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo,  
3-p-(o-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
3-p-(m-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo,  
3-p-(m-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
3-p-(o-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo,  
3-p-(o-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
25 3-p-(m-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo,  
3-p-(m-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
3-p-(p-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo,  
3-p-(p-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo.

b) Análogo al ejemplo 1 b) se obtienen, por saponificación alcalina de los ésteres antes mencionados, los ácidos siguientes:

- 5 ácido 3-p-(o-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico,  
ácido 3-p-(m-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico,  
ácido 3-p-(o-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico,  
ácido 3-p-(m-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico,  
ácido 3-p-(o-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico,  
10 ácido 3-p-(m-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico,  
ácido 3-p-(p-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico, p.f. 108 -  
109°.

Ejemplo 5

a) 25,6 g de naftalina, 4,6 g de sodio finamente par-  
15 ticulado y 150 cc de THF se mezclan bien bajo nitrógeno y se  
enfria a -15°. Se gotea una solución de 6 g de ácido acético  
en 10 cc de THF, se calienta durante 2 horas a 50°, se agre-  
ga una solución de 23,1 g de p-(p-fluorfenoxi)-acetofenona  
en 100 cc de éter y se agita durante dos horas.

20 Para la descomposición del alcoholato obtenido  
se agrega agua y después de la elaboración usual se obtiene  
el ácido 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico.

b) A una solución de 1 g de ácido 3-p-(p-fluorfenoxi)-  
25 fenil-3-hidroxi-butírico en 20 cc de éter se agrega a 20°  
solución etérica de diazometano hasta que se mantenga el colo-  
reamiento amarillo. Después de evaporar se obtiene el 3-p-(p-  
fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de metilo.

c) 1 g de ácido 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-

butirato se deja reposar a 20° durante 24 horas con 20 cc de ácido clorhídrico etanólico, se evapora y se obtiene el 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxitirato de etilo.

Ejemplo 6

5 Una solución de Grignard obtenida de 14,2 g de ioduro metílico y 2,4 g de magnesio en 100 cc de THF se agrega gota a gota a una solución de 23,4 g de 4-fenoxi-benzoil-acetato de etilo en 200 cc de THF. Terminada la adición se ca-  
10 lienta bajo agitación aún durante 2 horas al baño María, se enfría y el alcoholato obtenido se hidroliza con hielo y solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase etérica se seca y se evapora. Se obtiene el 3-p-fenoxifenil-3-hidroxitirato de etilo.

Ejemplo 7

15 Una solución de bromuro de p-fenoxifenilmagnesio (obtenida de 2,49 g de 4-bromodifeniléter y 0,24 g de magnesio en 100 cc de éter) se gotea bajo agitación a 20° a una solución de 1,3 g de acetoacetato de etilo en 40 cc de éter, se agita aún durante 2 horas, el alcoholato obtenido se des-  
20 compone con hielo y solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, la fase etérica se seca, se evapora y se obtiene el 3-p-fenoxifenil-3-hidroxitirato de etilo.

Ejemplo 8

25 Una solución de 2,26 g de 1-p-bifenilil-3-hidroxi-propan-1-ona (obtenible por acilación de bifenilo con cloruro 3-metoxipropionílico a 1-p-bifenilil-3-metoxi-propan-1-ona y ulterior disociación de éter) en 20 cc de THF se gotea bajo agitación a 20° a una solución de Grignard preparada de

3 g de ioduro metílico y 0,5 g de magnesio en 100 cc de éter. Se agita aún durante 4 horas, el alcoholato obtenido se descompone con agua y ácido sulfúrico diluido, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-p-bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°.

#### Ejemplo 9

Una solución de Grignard de 2,33 g de 4-bromobifenilo y 0,24 g de magnesio en 100 cc de éter se mezcla gota a gota con 0,44 g de 1-hidroxi-3-butanona en 40 cc de éter bajo agitación a 20°. Se agita aún durante dos horas, el alcoholato obtenido se descompone con ácido sulfúrico diluido, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-p-bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°.

#### Ejemplo 10

Se disuelven 2,24 g de 3-p-bifenilil-1-buten-3-ol (obtenible de bromuro de p-bifenilil-magnesio y cetona metilvinílica) en 5 cc de diglima, se mezcla con 3 cc de una solución 1-molar de  $\text{NaBH}_4$  en diglima y bajo  $\text{N}_2$  se gotea una solución de 0,56 g de  $\text{BF}_3$ -eterato en 1,2 cc de diglima. A continuación se agregan 0,7 cc de agua, después se gotean 1,4 cc de  $\text{NaOH}$  3-n así como 1,4 cc de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30 % a 80 - 100°. Se enfría, se mezcla con agua de hielo, se elabora en la forma usual (hidrolizando el éster de ácido bórico que se forma intermedariamente) y se obtiene el 3-p-bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°.

#### Ejemplo 11

Se hierve 1 kg de 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-buti-

ronitrilo (obtenible de 1-bromo-2-p-fenoxifenil-2-propanol y KCN) con 10 cc de lejía sódica al 25 % durante 10 horas bajo nitrógeno. Se lava con éter, se acidifica y se obtiene el ácido 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butírico, p.f. 137 - 138°.

5 Ejemplo 12

3 g de amida de ácido p-fenoxifenil-3-hidroxi-butírico (obtenible de 4-fenoxiacetofenona y bromoacetamida/zinc) y 5 g de KOH se hierven en 100 cc de etanol bajo nitrógeno durante 3 horas. Se evapora, se elabora y se obtiene el ácido 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butírico, p.f. 137 - 138°.

10 Ejemplo 13

1 g de ácido 3-cloro-3-p-fenoxifenil-butírico (obtenible por adición de HCl con ácido 3-p-fenoxifenil-2-buténico) y 25 cc de lejía potásica al 20 % se hierven, se enfría, se lava con éter, se acidifica y se obtiene el ácido 3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butírico, p.f. 137 - 138°.

15 Ejemplo 14

Se disuelven 3,55 g de 3-bromo-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-1-butanol [obtenible por bromación de 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-1-butanol] en una mezcla de 15 cc de acetona y 15 cc de agua, se agrega 1 gota de ácido sulfúrico, se calienta durante 4 horas a 45°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-1,3-butandiol;  $n_D^{20}$  1,5838.

20 Ejemplo 15

Se hierven 2,94 g de 1-cloro-3-(4-p-fluorfenoxi-

fenil)-3-butanol [obtenible por reacción de 4-(3-cloropropionil)-4'-fluor-difeniléter con  $\text{CH}_3\text{MgI}$  y ulterior hidrólisis] con una solución de 2 g de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  en 40 cc de metanol durante 3 horas, se mezcla con agua, se extrae con cloroformo, el extracto se evapora y se obtiene el 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol;  $n_D^{20}$  1,5583.

#### Ejemplo 16

a) Se disuelven 2,6 g de 1-cloro-3-p-bifenilil-3-butanol (obtenible de bromuro de p-bifenilil-magnesio y 1-cloro-3-butanona) en 20 cc de DMF, se mezcla con 3 g de acetato potásico anhidro y se agita durante 3 horas a  $60^\circ$ . Después de la elaboración usual se obtiene el 1-acetoxi-3-p-bifenilil-3-butanol.

b) Una solución de 2,84 g de 1-acetoxi-3-p-bifenilil-3-butanol y 2 g de NaOH se hierven durante 3 horas en 30 cc de etanol al 80 %. Se mezcla con agua, se extrae con cloroformo, el extracto se evapora y se obtiene el 3-p-bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°.

#### Ejemplo 17

a) Análogo al ejemplo 16 a) se hacen reaccionar 3-bromo-3-p-bifenilil-1-butanol (obtenible por bromación de 3-p-bifenilil-1-butanol) con acetato potásico a 3-acetoxi-3-p-bifenilil-1-butanol.

b) Se hierven 2,84 g de 3-acetoxi-3-p-bifenilil-1-butanol con 2 g de KOH en 50 cc de metanol durante 2 horas, se agrega agua y cloroformo, se elabora y se obtiene el 3-p-

bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°.

Ejemplo 18

5 Una solución de 2,41 g de 1-amino-3-p-bifenilil-3-butanol (obtenible de 3-hidroxi-3-p-bifenilil-butircamida con  $\text{LiAlH}_4$ ) en 50 cc de ácido acético acuoso al 15 % se mezcla bajo enfriamiento con hielo con una solución de 1 g de  $\text{NaNO}_2$  en 5 cc de agua. Se calienta durante una hora a 80°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-p-bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°.

10 Ejemplo 19

Se hierven 2,56 g de 1-metoxi-3-p-bifenilil-3-butanol (obtenible de 3-metoxi-1-p-bifenilil-1-propanona y  $\text{CH}_3\text{MgI}$ ) con una mezcla de 5 cc de HBr acuoso al 48 % y 5 cc de ácido acético durante 2 horas, se agregan 10 cc de KOH metanólico al 10 %, se hierve nuevamente durante 2 horas, se elabora con agua y cloroformo y se obtiene el 3-p-bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°.

Ejemplo 20

20 Una solución de 2,4 g de 3-hidroxi-3-p-bifenililbutanal (obtenible por reacción de p-fenilacetofenona con bromuro de 2,2-dietoxietilmagnesio y ulterior hidrólisis) en 12 cc de etanol se gotea a una solución de 0,6 g de  $\text{NaBH}_4$  en 15 cc de etanol. Se agita durante dos horas a 20°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-p-bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°.

25

Ejemplo 21

2 g de 1-benciloxi-3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-butanol (obtenible de 4-p-fluorfenoxi-fenil-acetofenona y bromuro de 2-benciloxietilmagnesio) se disuelven en 50 cc de metanol, se hidrogena en 0,5 g de catalizador de Pd-C al 5 % a 20° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno y se obtiene el 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol;  $n_D^{20}$  1,5583.

Ejemplo 22

Bajo agitación se mezclan 2,89 g de 3-(3-amino-4-fenoxi-fenil)-1,3-butandiol [obtenible por nitración de 3-p-clorofenil-1,3-butandiol a 3-(3-nitro-4-clorofenil)-1,3-butandiol, reacción con fenol a 3-(3-nitro-4-fenoxi-fenil)-1,3-butandiol y reducción con Sn/HCl] con 25 cc de ácido clorhídrico al 15 %, a 0 - 5° se agregan 0,69 g de NaNO<sub>2</sub> en 2 cc de agua, a continuación se agregan 30 cc de etanol, se agita a continuación durante 30 minutos a 20° y se hierve durante 30 minutos. Después de enfriar y elaborar en la forma usual se obtiene el 3-p-fenoxifenil-1,3-butandiol, p.f. 74 - 75°.

Ejemplo 23

A través de una solución de 2,6 g de 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-1-butanol [obtenible por reducción de 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenilbutirato de etilo] en 50 cc de tolueno hirviendo se conduce durante 8 horas una corriente de aire en presencia de 1 g de un catalizador de CuO/CaCO<sub>3</sub>. Después de la elaboración usual se obtiene el 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol,  $n_D^{20}$  1,5583.

Ejemplo 24

Una mezcla de 2,22 g de p-iodofluorbenzono y 2,4 g de sal disódica del ácido 3-p-hidroxifenil-3-hidroxi-butírico (obtenible por reacción de p-hidroxiacetofenona con bromoacetato de etilo y zinc y ulterior saponificación) se ca-  
5 lieuta en presencia de 1 g de polvo de cobre en 10 cc de HMPT durante 8 horas a 90° y después se elabora en la forma usual. Se obtiene el ácido 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico, sal ciclohexilamínica, descomposición a 190°.

10 En forma análoga se obtiene con la sal sódica del 3-p-hidroxifenil-1,3-butandiol (obtenible por reducción de 3-p-hidroxifenil-3-hidroxi-butirato de etilo) el 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol,  $n_D^{20}$  1,5583.

Ejemplo 25

15 Una solución de 3,28 g de sal sódica del ácido 3-p-iodofenil-3-hidroxi-butírico y 1,34 g. de p-fluorfenolato de sodio en 20 cc de DMF se calienta durante 8 horas a 130°. Después de la elaboración usual se obtiene el ácido 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico. Sal ciclohexilamínica,  
20 descomposición a 190°.

En forma análoga se obtiene de 3-p-iodofenil-1,3-butandiol (obtenible por reducción de 3-p-iodofenil-3-hidroxi-butirato de etilo) y fenolato sódico el 3-p-fenoxifenil-1,3-butandiol, p.f. 74 - 75°.

25 Ejemplo 26

A 3,15 g de 3-p-(p-aminofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo (obtenible por reacción según Reformatskiy de 4-p-acetamidofenoxiacetofenona) se agregan, a 0°, 3 cc de ácido

clorhídrico concentrado, después bajo agitación, a 0°, una solución de 1,4 g de NaNO<sub>2</sub> en 6 cc de agua. Después de agregar una solución de 0,7 g de ácido bórico en 1,5 g de ácido fluorhídrico al 60 % se agita durante 40 minutos, se filtra, se lava con agua, metanol y éter y se seca. La sal diazónica se calienta hasta terminar la descomposición a unos 150°. Se obtiene el 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo.

En forma análoga se obtiene de 3-p-(p-aminofenoxi)-fenil-1,3-butandiol [obtenible por hidrogenación de 3-p-(p-nitrofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo en CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>] el 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5583.

#### Ejemplo 27

Se disuelven 3,15 g de 3-p-(p-aminofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo en 30 cc de ácido clorhídrico al 10 %, se mezcla a 0 - 5° con 0,7 g de NaNO<sub>2</sub> en 2 cc de agua, la solución de sal diazónica obtenida se gotea lentamente a una solución caliente de Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (obtenida por reducción de 2,1 g de sulfato de cobre con SO<sub>2</sub> en 13 cc de agua en presencia de 2,6 g de NaCl), se calienta durante otros 30 minutos a 90 - 95°, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5456.

En forma análoga se obtiene con Cu<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> el 3-p-(p-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo y de 3-p-(p-aminofenoxi)-fenil-1,3-butandiol con Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> el 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-1,3-butandiol; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5838.

Ejemplo 28

5 a) Una solución de 33,4 g de 3-p-(p-clorofenoxi)-  
fenil-3-hidroxi-butirato de etilo en 300 cc de THF se gotea,  
bajo agitación y conduciendo N<sub>2</sub> a través, en una solución de  
4,6 g de LiAlH<sub>4</sub> en 100 cc de THF. Se hierve durante una hora,  
se enfría, se gotea primeramente una mezcla de 20 cc de THF  
y 5 cc de agua y después 5 cc de lejía sódica al 32 %, se  
elabora con cloroformo y agua y se obtiene el 3-p-(p-clorofe-  
noxi)-fenil-1,3-butandiol, aceite, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5838.

10 En forma análoga se obtiene de:

3-p-bifenilil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
3-p-fenoxi-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
3-p-(p-bromofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butirato de etilo,  
15 por reducción con LiAlH<sub>4</sub>:

3-p-bifenilil-1,3-butandiol, p.f. 115 - 117°,  
3-p-fenoxifenil-1,3-butandiol, p.f. 74 - 75°,  
3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,5583,  
3-p-(p-bromofenoxi)-fenil-1,3-butandiol.

20 b) Una mezcla de 2,92 g de 3-p-(p-clorofenoxi)-fe-  
nil-1,3-butandiol, 5 cc de anhídrido acético y 8 cc de piri-  
dina se dejan reposar durante 15 horas a 20°, se vierte en  
agua de hielo, se elabora con cloroformo y agua y se obtiene  
el 1-acetoxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol.

25 En forma análoga se obtiene por acetilación de  
los dioles correspondientes:

1-acetoxi-3-p-fenoxifenil-3-butanol,  
1-acetoxi-3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-butanol, n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,537  
1-acetoxi-3-p-(p-bromofenoxi)-fenil-3-butanol.

c) Análogo a b) se obtienen con los anhídridos correspondientes, los correspondientes propionatos, butiratos, isobutiratos, valeratos, isovaleratos, trimetilacetatos, capronatos, isocapronatos y terc.butiláacetatos, por ejemplo:

- 5 1-propioniloxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-butililoxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-isobutililoxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-valeriloxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-isovaleriloxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
10 1-trimetilacetoxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-caproniloxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-isocaproniloxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-terc.butilacetoxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol.

e) 2,92 g de 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-1,3-butandiol se calientan con 15 cc de ácido fórmico durante 2 horas a 80°, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-formiloxi-3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-butanol.

En forma análoga se obtiene de los dioles correspondientes:

- 20 1-formiloxi-3-p-fenoxifenil-3-butanol,  
1-formiloxi-3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-formiloxi-3-p-(p-bromofenoxi)-fenil-3-butanol.

f) 2,58 g de 3-p-fenoxifenil-1,3-butandiol se disuelven en 20 cc de ácido acético, se mezcla gota a gota, bajo agitación a 20° con una solución de 0,8 g de cloro en 20 cc de ácido acético, se agita aún durante 1 hora y se evapora. Después de la elaboración usual con agua y cloroformo se obtiene el 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-1,3-butandiol,  $n_D^{20}$  1,5838.

Ejemplo 29

5 a) Análogo al ejemplo 28 a) se reduce ácido 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico con  $\text{LiAlH}_4$ , hirviendo, sin embargo, durante 8 horas. Se obtiene el 3-p-(p-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol, aceite,  $n_D^{20}$  1,5583.

En forma análoga se obtienen por reducción de los ácidos correspondientes o de sus ésteres:

3-p-(o-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol,  
3-p-(m-fluorfenoxi)-fenil-1,3-butandiol,  
10 3-p-(o-clorofenoxi)-fenil-1,3-butandiol,  
3-p-(m-clorofenoxi)-fenil-1,3-butandiol,  
3-p-(o-bromofenoxi)-fenil-1,3-butandiol,  
3-p-(m-bromofenoxi)-fenil-1,3-butandiol.

15 b) Análogo al ejemplo 28 b) se obtienen por acetilización de los dioles anteriormente mencionados:  
1-acetoxi-3-p-(o-fluorfenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-acetoxi-3-p-(m-fluorfenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-acetoxi-3-p-(o-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-acetoxi-3-p-(m-clorofenoxi)-fenil-3-butanol,  
20 1-acetoxi-3-p-(o-bromofenoxi)-fenil-3-butanol,  
1-acetoxi-3-p-(m-bromofenoxi)-fenil-3-butanol.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen sustancias activas de fórmula general I ó bien sus sales fisiológicamente compatibles:

25 Ejemplo A: Tabletetas

Una mezcla compuesta de 1 kg de sal ciclohexilamínica del ácido 3-p-(p-clorofenoxi)-fenil-3-hidroxi-butírico,

4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 100 mg de la sustancia activa.

5 Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que, a continuación, se recubren en la forma usual de un revestimiento compuesto de azucar, fécula de maiz, talco y traganta.

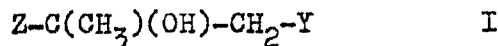
10 En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I ó bien de sus sales fisiológicamente compatibles.

N O T A

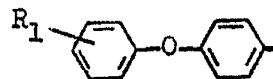
15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en la República Federal Alemana con fechas 1 de marzo de 1974, nº P 24 09 761, 14 de junio de 1974, nº P 24 28 686, 3 de julio de 1974, nº 24 31 951 y 26 de julio de 1974 nº 24 36 012, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España:

25 PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE FENILBUTANOL caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de derivados de fenilbutanol de fórmula general I

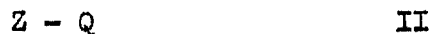


donde Z significa 4-bifenililo ó el grupo



5 Y significa COOR<sup>2</sup> ó CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> significa H, F, Cl ó Br, R<sup>2</sup> significa H ó A, R<sup>3</sup> significa H ó alcanoilo con 1 a 6 átomos de carbono y A significa alquilo con 1 - 6 átomos de carbono, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

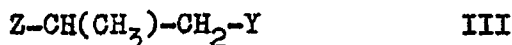
10



donde Q significa -C(CH<sub>3</sub>)(OH)-CH<sub>2</sub>-W ó -CX(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-Y, W significa un grupo COOH ó CH<sub>2</sub>OH, funcionalmente modificado, pero que sin embargo es distinto a Y, X significa Hal ó un grupo hidroxilo, funcionalmente modificado, y Hal representa Cl, Br ó I y Z e Y tienen los significados arriba indicados, se trata con un medio solvolizante, o porque un compuesto, por lo demás correspondiente a la fórmula I, pero que adicionalmente, o en lugar de átomos de H contiene como mínimo un grupo reducible o sustituible por hidrógeno, se trata con un medio reductor, o porque un compuesto de fórmula general III

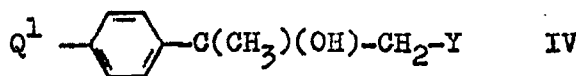
15

20



donde Y y Z tienen los significados arriba indicados, se trata con un medio de oxidación, ó porque un compuesto de fórmula general IV

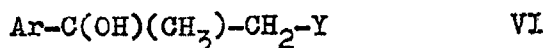
25



o una sal de un compuesto de estos, se trata con un compues-  
to de fórmula general



5 o una sal de un compuesto de estos, donde uno de los grupos  
 Q<sup>1</sup> ó bien Q<sup>2</sup> significa OH y el otro de estos grupos significa  
 X y R<sup>1</sup>, X, Y y Z tienen los significados indicados más arriba,  
 ó porque un compuesto de fórmula general VI



10 donde Ar significa el resto e Y tiene  
 el significado arriba indicado, se diazota y la sal diazónica  
 obtenida se trata a continuación con un medio halogenizador,  
 o porque en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I  
 el resto Y se transforma por tratamiento con medios reducto-  
 res, oxidantes, solvolizantes, esterificantes ó reesterifi-  
 15 cantes en otro resto Y y/o un resto R<sup>1</sup> = H se transforma me-  
 diante tratamiento con medios clorantes o bromizantes en un  
 resto R<sup>1</sup> = Cl ó Br y/o un ácido carboxílico obtenido se trans-  
 forma por tratamiento con una base en una sal fisiológicamen-  
 te compatible.

20 2. Procedimiento para la obtención de derivados de  
 fenilbutanol, tal y como queda sustancialmente descrito en  
 la presente memoria.

Esta memoria consta de 38 hojas escritas a má-  
 quina por una sola cara.

Madrid 27 OCT. 1976

GOMEZ ACEBS Y MUÑOZ  
 S. de Responsables de Gestión Farmacéutica

Merck Patent Gesellschaft  
 mit beschränkter Haftung