



ESPAÑA

ES (1) (2) (3) 444959 (4) AT  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

(1) NUMEROS DE LA PATENTE (2) NUMERO P 25 05 423.3	(3) FECHA 8 de febrero de 1.975	(4) PAIS ALEMANIA
(5) TIPO DE PATENTE	(6) CLASIFICACION DE LA PATENTE C07D/A61K	(7) PATENTE DE LA QUE SE DERIVA
(8) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BIFENILILETERES		
<b>CONCEDIDA</b>		
(10) DOMICILIO DEL SOLICITANTE 61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.		
(11) INVENTORES Dr. Erich Schacht; Dr. Richus Jonas; Dr. Werner Mehrof; Dr. Herbert Nowak; Dr. Zdenek Simane; Dr. Reinhard Lissner		
(12) AGENTES		
(13) REPRESENTANTE D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.		

POOR  
QUALITY

PATENTE DE INVENCION

SA- 25 05 423.

## Memoria Descriptiva

sobre:

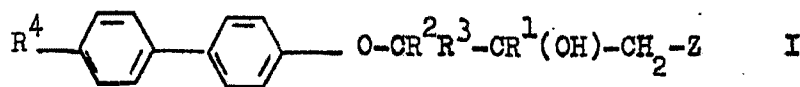
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BIFENILILETERES.

-----

*Solicitante:* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG, entidad alemana, residente en 61  
Darmstadt 2, República Federal Alemana.

-----

La invención se refiere a nuevos bifenililéteres  
de fórmula general I



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan, en cada caso, H o CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> sig-

nifica H, F, Cl, Br o  $CF_3$  y Z (en caso de que  $R^2$  sea igual a  $R^3$  e igual a H) significa piperidino una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o morfolino, una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o (en caso de que  $R^2$  sea igual a  $CH_3$ ) morfolino, piperolidino, homopiperidino o piperidino en caso dado una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o por un grupo hidroxil, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

La invención tenía por cometido hallar nuevos compuestos, que se pudiesen emplear para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de los compuestos de fórmula I.

Se ha descubierto que estos compuestos, con buena compatibilidad, poseen muy valiosas propiedades farmacológicas. Ante todo, se presentan efectos reductores del nivel de colesteroína y reductores del nivel de triglicéridos, que se pudieron determinar en el suero de las ratas según los métodos descritos por Levine y colaboradores (Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium, 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28) o bien por Noble y Campbell (Clin. Chem. 16 (1970), páginas 166 - 170).

Además, los productos presentan muy buenos efectos fibrinolíticos e inhibidores de la agregación de trombocitos, además, efectos bloqueadores de los  $\beta$ -receptores y efectos sobre el sistema nervioso central, especialmente efectos neurolépticos, los cuales se pueden determinar totalmente asimismo según métodos para ello usuales. Los compuestos presentan, por lo tanto, un espectro de eficacia muy amplio.

Los compuestos se pueden emplear, por lo tanto,

como medicamentos, especialmente para el tratamiento de hiperlipoproteinemias y para la profilaxis y para el tratamiento de enfermedades cardíacas y de los vasos. Además, se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

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

A continuación se denomina el grupo  $p-R^4-C_6H_4-p-C_6H_4$  brevemente como resto R. El resto  $R^4$  es preferentemente H, además F o Cl así como también Br o  $CF_3$ . Por lo tanto, el resto R significa preferentemente un resto 4-bifenililo insustituído, además, 4'-flúor-4-bifenililo ó 4'-clorobifenililo, así como también 4'-bromo-4-bifenililo ó 4'-trifluórometilbifenililo.

El resto  $R^1$  es preferentemente hidrógeno. Los restos  $R^2$  y  $R^3$  son preferentemente iguales.

Los grupos alquilo, en caso dado existentes en el resto Z, son preferentemente grupos metilo. Alquilo puede significar, sin embargo, también etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo o terc.butilo. En caso dado, contiene el resto Z hasta 10, preferentemente 1 - 4, especialmente 1 ó 2 grupos alquilo.

El resto Z significa preferentemente 2,6-dimetilpiperidino, además, por ejemplo, también metilpiperidino tal como 2-, 3- ó 4-metilpiperidino, dimetilpiperidino, tal como 2,2-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 3,3-, 3,4-, 3,5- ó 4,4-dimetilpiperidino, trimetilpiperidino tal como 2,2,3-, 2,2,4-, 2,2,5-, 2,2,6-, 2,3,3-, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,4- 2,4,5-, 2,4,6- ó 2,5,5-trimetilpiperidino, tetrametilpiperidino, tal como

2,2,6,6- ó 3,3,5,5-tetrametilpiperidino, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona- o decametilpiperidino, etilpiperidino, tal como 2-, 3- ó 4-etilpiperidino, dietilpiperidino, tal como 2,6-dietilpiperidino, metiletilpiperidino, tal como 2-metil-  
5 6-etilpiperidino, además (en caso de que  $R^2 = R^3 = H$ ) también 2- ó 3-metilmorfolino, 2,2-, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,3- ó 3,5-dimetilmorfolino, 2- ó 3-etilmorfolino, 2,6-dietilmorfolino, etc., así como (en caso que  $R^2$  y/o  $R^3$  signifiquen  $CH_3$ ), también piperidino, pirrolidino, homopiperidino, morfolino,  
10 3-nidroxipiperidino ó 4-hidroxipiperidino.

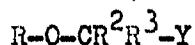
Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I, donde, como mínimo, uno de los restos  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y/o  $Z$  tienen uno de los significados preferentes anteriormente indicado.

15 Alguno de estos grupos preferentes de compuestos se pueden representar mediante las fórmulas parciales Ia hasta Im, que corresponden a la fórmula I y donde los restos no definidos con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, pero donde

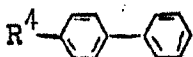
- 20 en Ia  $R^1$  significa H;  
en Ib  $R^2$  y  $R^3$  en cada caso significan H;  
en Ic  $R^2$  y  $R^3$  en cada caso significan  $CH_3$ ;  
en Id  $k^4$  significa H, F o Cl;  
en Ie  $k^4$  significa H;  
25 en If  $Z$  significa (en caso que  $R^2=R^3=H$ ) piperidino una o varias veces sustituido por metilo o morfolino una o varias veces sustituido por metilo o (si  $k^2=CH_3$ ) morfolino, pirrolidino, homopiperidino o piperidino, en caso dado una o varias veces sustituido  
30 por metilo o por un grupo hidroxil;

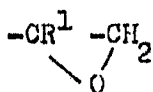
- en Ig Z significa piperidino una o varias veces sustituido por metilo;
- 5 en Ih  $k^2$  y  $k^3$  significan, en cada caso, H y Z significa piperidino una o varias veces sustituido por metilo o morfolino una o varias veces sustituido por metilo;
- en Ii  $R^2$  significa  $CH_3$  y Z significa morfolino, pirrolidino, homopiperidino o piperidino, en caso dado una o varias veces sustituido por metilo o por un grupo hidroxilo;
- 10 en Ij  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  en cada caso significan H y Z significa piperidino una hasta cuatro veces sustituido por metilo;
- en Ik  $R^1$  significa H,  $R^2$  y  $R^3$  significan, en cada caso,  $CH_3$  y Z significa morfolino, pirrolidino, piperidino, homopiperidino o piperidino una hasta cuatro veces sustituido por metilo;
- 15 en Il  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  significan, en cada caso, H y Z significa 2-, 3- ó 4-metilpiperidino, 2,6- ó 3,5-dimetilpiperidino, 2,2,6,6-tetrametilpiperidino ó 2,6-dimetilmorfolino;
- 20 en Im  $R^1$  significa H,  $R^2$  y  $R^3$ , en cada caso, significan  $CH_3$  y Z significa morfolino, piperidino, homopiperidino, 4-metilpiperidino ó 2,6-dimetilpiperidino.
- 25

30 Objeto de la invención es, asimismo, un procedimiento para la obtención de bifenililéteres de fórmula I así como de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles que se caracterizan porque un compuesto de fórmula general II



II

donde R significa el resto  $R^4$  

Y significa  $-CR^1-CH_2$   ó  $-CR^1(OH)-CH_2X$ ,

5 X significa Hal o un grupo OH libre o funcionalmente modificado y Hal significa Cl, Br o I y  $R^1$  a  $R^4$  tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con una amina de fórmula general III



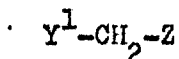
III

10 donde Z tiene el significado arriba indicado o un fenol de fórmula general IV

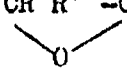


IV

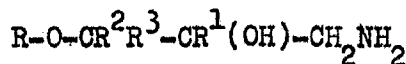
donde R tiene el significado arriba indicado se hace reaccionar con una amina de fórmula general V



V

15 donde  $Y^1$  significa  $CR^2R^3-CR^1-$   ó  $X-CR^2R^3-CR^1(OH)-$

y Z tiene el significado arriba indicado, o una amina de fórmula general VI



VI

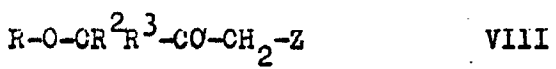
20 donde R,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados arriba indicados se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general VII



VII

donde W (en caso de que  $R^2 = R^3 = H$ ) significa pentametileno una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó 3-oxapentametileno una o varias veces sustituido

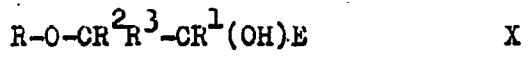
por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o (en caso de que  $R^2 = CH_3$ ) 3-oxapentametileno, tetrametileno, hexametileno o pentametileno, en caso dado una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o por un grupo hidroxí y X tiene el significado arriba indicado, o una aminocetona de fórmula general VIII



donde R,  $R^2$ ,  $R^3$  y Z tienen los significados arriba indicados se hace reaccionar con un agente reductor o con un compuesto de fórmula general IX



donde M significa un átomo de metal o el grupo -MgHal, o porque un compuesto de fórmula general X



donde E corresponde al grupo  $-CH_2-Z$ , donde, sin embargo, dos átomos de hidrógeno están sustituidos por un átomo de oxígeno y  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente reductor, y porque, en caso dado, una base obtenida de fórmula I se transforma por tratamiento con un ácido en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible y/o una sal de adición de ácido obtenida se transforma por tratamiento con una base en la base I libre.

La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley

5 \* Bond, Inc., New York) y ésto bajo las condiciones de reacción, tal y como se conocen y son adecuadas para estas reacciones. Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I se pueden, en caso deseado, formar también in situ.

10 El resto Y significa preferentemente oxiraniilo ó 1-metiloxiraniilo. El resto X significa preferentemente Cl o Br; puede significar también, sin embargo, I, OH o un grupo OH funcionalmente modificado. Bajo grupos OH funcionalmente modificados se entienden aquí especialmente los grupos OH esterificados capaces de reacción, por ejemplo, alquilsulfoniloxi preferentemente con 1 - 6 átomos de carbono, tal como metanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, preferentemente con 6-10 átomos de carbono, tal como bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi ó 1- ó 2-naftalinsulfoniloxi.

20 El resto W significa preferentemente 1,5-dimetilpentametileno, además, por ejemplo, también 1-, 2- ó 3-metilpentametileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 2,2-, 2,3-, 2,4- ó 3,3-dimetilpentametileno, 1,1,2-, 1,1,3-, 1,1,4-, 1,1,5-, 1,2,2-, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,3,3-, 1,3,4-, 1,3,5- ó 1,4,4-trimetilpentametileno, 1,1,5,5-tetrametilpentametileno, 1-, 2- ó 3-etilpentametileno, 1,5-dietilpentametileno, 1-metil-5-etilpentametileno, además (si  $R^2 = R^3 = H$ ) también 1- ó 2-metil-3-oxapentametileno, 1,1-, 1,2-, 1,4-, 1,5-, 2,2- ó 2,4-dimetil-3-oxapentametileno, 1- ó 2-etil-3-oxapentametileno, 1,5-dietil-3-oxapentametileno etc, así como (en caso de que  $R^2$  y/o  $R^3$  signifiquen  $CH_3$ ), también tetrametileno sin ramificar, pentametileno, hexametileno, 3-oxapentametileno, 2-hidroxipentametileno ó 3-hidroxi-pentametileno.

30 El resto M significa preferentemente MgCl, MgBr,

MgI o Li.

El grupo E significa preferentemente piperidinocar-  
bonilo una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4  
átomos de carbono, preferentemente metilo, u oxopiperidino-  
5 metilo (por ejemplo, 2-, 3- ó 4-metilpiperidinocarbonilo, dime-  
tilpiperidinocarbonilo, tal como, especialmente, 2,6- ó 3,5-di-  
metilpiperidinocarbonilo, trimetil- o tetrametilpiperidino-  
carbonilo, tal como 2,2,6,6-tetrametilpiperidinocarbonilo,  
2-metil-, -3-, -4-, -5- ó -6-oxopiperidinometilo, 3-metil-2-,  
10 -4-, -5- ó -6-oxopiperidinometilo, 4-metil-2- ó -3-oxopiperidi-  
nometilo, 2,6-dimetil-3- ó -4-oxopiperidinometilo, 3,5-dimetil-  
2- ó -4-oxopiperidinometilo, 2,2,6,6-tetrametil-3- ó -4-oxopi-  
peridinometilo); además (si  $R^2 = R^3 = H$ ) también morfolinocar-  
bonilo una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4  
15 átomos de carbono, preferentemente metilo, u oxomorfolinome-  
tilo, tal como 2- ó 3-metilmorfolinocarbonilo, 2,2-, 2,3-, 2,  
5-, 2,6-, 3,3- ó 3,5-dimetilmorfolinocarbonilo, 2-metil-3-,  
-5- ó -6-oxomorfolinometilo, 2,6-dimetil-3-oxomorfolinome-  
tilo; además (si  $R^2$  y/o  $R^3$  significan  $CH_3$ ) también piperidino-  
20 carbonilo, pirrolidinocarbonilo, homopiperidinocarbonilo,  
morfolinocarbonilo, 3- ó 4-hidroxipiperidinocarbonilo, 2-, 3-  
ó 4-oxopiperidinometilo, 2- ó 3-oxopirrolidinometilo, 2-, 3-  
ó 4-oxohomopiperidinometilo, 2- ó 3-oxomorfolinometilo.

Los productos de partida para el procedimiento de  
25 la presente invención o bien son conocidos o se pueden obte-  
ner según métodos conocidos por la literatura en analogía a  
los compuestos conocidos. Por ejemplo, los compuestos II se  
obtienen por reacción de los fenoles de fórmula R-OH (IV) con  
compuestos de fórmula  $X-CR^2R^3-Y$ , por ejemplo, epibromohidrina,  
30 epiclorohidrina ó 3-bromo-3-metil-1,2-epoxibutano. Según la

elaboración se obtienen aquí epóxidos o halohidrinas de fórmula II; los epóxidos tienen la ventaja de que se pueden purificar especialmente bien. Las aminas III y los fenoles IV son, por regla general, conocidos. Los compuestos amino V se pueden obtener de los compuestos de fórmula  $X-CH_2-Y$  y de las aminas H-Z (III). Los aminoalcoholes VI se obtienen de distintas formas, por ejemplo, por reacción de los compuestos de fórmula II con potasio ftalimídico y ulterior hidrólisis. Los compuestos de fórmula VII y IX son, por regla general, conocidos. Los compuestos de fórmula VIII y X se obtienen de los fenoles de fórmula R-OH y aminocetonas de fórmula  $X-CR^2R^3-CO-CH_2-Z$  o bien de los compuestos de fórmula  $X-CR^2R^3-CR^1(OH)-E$ .

La reacción de los compuestos II con las aminas III se logra en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte adicional a temperaturas entre unos 0 y 200, preferentemente entre unos 50 y 120°. Como disolventes inertes son adecuados aquéllos que se conocen por la literatura para tales aminaciones, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanól; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano (THF), dioxano; hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno; sulfóxidos tales como sulfóxido dimetílico (DMSO). Las aminas se emplean convenientemente como mínimo en proporción molar 1:1 o en exceso (referido a los compuestos II); si se emplean en exceso pueden servir simultáneamente como disolventes. También es posible agregar una base adicional, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico. Si se parte de compuestos de partida II, que están constituidos de manera que en la reacción disocian un mol de ácido (por ejemplo de halohidrinas, de manera que se disocie hidrógeno halogenado), entonces es conveniente emplear bien una base adicional

o un exceso de la base III. Los tiempos de reacción necesarios se encuentran entre unos 10 minutos y 7 días, según los productos de partida empleados y la temperatura de reacción. También se puede trabajar bajo presión y acelerar así la reacción.

5

Los compuestos I se pueden obtener, además, según métodos en sí conocidos, descritos en la literatura, por reacción de los fenoles R-OH (IV) con los compuestos amino  $Y-CH_2-Z$  (V). Por ejemplo, el fenol IV se puede transformar, primeramente, en una sal, especialmente en una sal metálica, por ejemplo, una sal de metal alcalino (sal de Li, Na o K). El fenol se puede reaccionar con un reactivo formador de una sal metálica, por ejemplo, un metal alcalino, (por ejemplo, Na), un hidruro o amida de metal alcalino (por ejemplo, LiH o NaH, NaNH<sub>2</sub> o KNH<sub>2</sub>), un alcoholato de metal alcalino inferior (donde la parte alcohol posee preferentemente 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilato, etilato o terc.butilato de litio, de sodio o de potasio), un compuesto organometálico (por ejemplo, butillitio, fenillitio o fenilsodio), un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal (por ejemplo, del Li, Na, K o Ca). La obtención del fenolato se efectúa ventajosamente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes. Disolventes adecuados, son, por ejemplo, los hidrocarburos (tales como hexano, benceno, tolueno o xileno), los éteres (por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter, THF, dioxano o dietilenglicoldimetiléter), amidas [por ejemplo, dimetilformamida (DMF)], alcoholes (por ejemplo, metanol o etanol), cetonas (por ejemplo, acetona o butanona).

10

15

20

25

30

El fenol IV o bien su sal se hace reaccionar con el compuesto V preferentemente en presencia de un diluyente, por

ejemplo, de aquel diluyente que se empleó para la obtención de la sal, que, sin embargo, puede estar sustituido por otro disolvente o diluido con uno de tales. La reacción se efectúa, por regla general, a temperaturas entre unos  $-20$  y  $150^{\circ}$ ,  
5 preferentemente entre  $20$  y  $120^{\circ}$ .

El fenolato se puede formar también in situ. En este caso se dejan reaccionar el fenol IV y el compuesto V entre sí en presencia de una base. Un método especialmente preferente consiste en calentar los compuestos IV y V junto con  
10 una solución de hidróxido sódico alcohólico-acuosa durante unas 5 a 15 horas.

Para la obtención de los compuestos I se puede hacer reaccionar además una amina primaria VI con un compuesto VII.

15 Como compuestos de fórmula VII entran, por ejemplo, en consideración: 1-, 2- ó 3-metil-1,5-pentandiol y sus ésteres reactivos, por ejemplo, sus bis-p-toluenosulfonatos, 1-, 2- ó 3-metil-1,5-dicloro-, -1,5-dibromo- y -1,5-diiodo-pentano, 2,6-heptandiol y sus ésteres reactivos, 2,6-dicloro-, 2,6-di-  
20 bromo- y 2,6-diiodo-heptano, 2,4-dimetil-1,5-pentandiol y sus ésteres reactivos, 2,4-dimetil-1,5-dicloro-, -1,5-dibromo- y -1,5-diiodohexano, etc., en caso de que  $R^2$  y/o  $R^3$  sea metilo, también 1,4-butandiol, 1,5-pentandiol, 1,6-hexandiol y 3-oxapentan-1,5-diol y sus ésteres reactivos, 1,4-dicloro-, 1,4-di-  
25 bromo- y 1,4-diiodobutano, 1,5-dicloro-, 1,5-dibromo- y 1,5-diiodopentano, 1,6-dicloro-, 1,6-dibromo- y 1,6-diiodohexano, 1,5-dicloro-, 1,5-dibromo- y 1,5-diiodo-3-oxapentano.

En esta reacción se hacen reaccionar preferentemente cantidades calculadas de los reactantes en presencia de un  
30 disolvente. Como disolventes sirven, por ejemplo, agua, alco-

holes alifáticos (tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol), glicoles (tales como etilenglicol), éteres (tales como dietil- o diisopropiléter, THF, dioxano), hidrocarburos alifáticos (tales como éter de petróleo, hexano), aromáticos (tales como benceno, tolueno, xileno) o halogenados (tales como cloroformo, clorobenceno), nitrilos (tales como acetoni-  
5 lo), amidas (tales como DMF, dimetilacetamida), sulfóxidos (tales como DMSO) o las mezclas de estos disolventes. Las temperaturas de reacción se encuentran, por regla general, entre  
10 unos 0 y unos 300°, preferentemente entre 20° y la temperatura de ebullición del disolvente empleado, que, en caso deseado, se puede elevar mediante aplicación de presión (hasta unas 200 atmósferas).

Por regla general, se disocia durante la reacción  
15 un ácido; por esta razón, es conveniente trabajar en presencia de una base inorgánica u orgánica, por ejemplo, en presencia de un hidróxido, carbonato o alcoholato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tal como hidróxido, carbonato o etilato sódico o potásico, o de una base terciaria tal como  
20 trietilamina, piridina, picolina o quinolina.

En caso de que X signifique un grupo OH, pero también un grupo alcoxi, aciloxi, alquil- o arilsulfoniloxi, se puede recomendar también la adición de un catalizador ácido, por ejemplo, de un ácido inorgánico (tal como ácido sulfúrico,  
25 ácido polifosfórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico) y/o de un ácido orgánico (tal como ácido fórmico, acético, propiónico o p-toluenosulfónico). Un exceso del ácido puede servir simultáneamente como disolvente.

Para la obtención de los compuestos I se puede trans-  
30 formar además el grupo ceto de una aminocetona VIII con un

agente de reducción en un grupo CHOH o con un reactivo orgánico metálico IX en un grupo  $C(CH_3)OH$ .

Como agentes de reducción son adecuados todos aquellos que, según métodos conocidos por la literatura, son capaces de reducir grupos carbonilo a grupos alcohol. Tienen preferencia los hidruros de metal complejos. Además, el grupo carbonilo se puede reducir con ayuda de hidrógeno catalíticamente activado o nascente.

Entre los hidruros de metal complejos tienen preferencia el hidruro de sodio-boro y el hidruro de litio-aluminio. Se trabaja convenientemente en uno de los disolventes usuales con  $NaBH_4$ , preferentemente en un alcohol tal como metanol o etanol, con  $LiAlH_4$  preferentemente en un éter tal como dietil- o di-n-butiléter, THF o etilenglicoldimetiléter. Las temperaturas de reacción se encuentran, por regla general, entre  $-80^\circ$  y  $150^\circ$ , preferentemente entre unos  $15^\circ$  y la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

Para hidrogenaciones catalíticas son adecuados como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel y de cobalto, además los catalizadores mixtos tales como óxido de cobre-cromo. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, platino o paladio sobre carbón, paladio sobre carbonato de calcio o carbonato de estroncio), como catalizadores de óxido (por ejemplo, óxido de platino), o como catalizadores de metal finamente particulados. Los catalizadores de níquel y cobalto se emplean como metales convenientemente kaneý, el níquel también sobre tierra de infusorios o piedra pomez como soporte. Se puede hidrogenar a temperatura ambiente y presión normal o también a temperatura más alta y/o presión más elevada. Prefe

rentemente se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre  $-80$  y  $+150^{\circ}$ , en primer lugar, entre temperatura ambiente y  $+100^{\circ}$ . La reacción se efectúa convenientemente en zona ácida, neutra o básica y en presencia de un disolvente, tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, acetato de etilo, dioxano, ácido acético o THF; también se pueden emplear las mezclas de estos disolventes entre sí. En la hidrogenación catalítica de las aminocetonas VIII se da preferencia como catalizadores al óxido de cromo y a los metales Raney.

Si como agente reductor se emplea hidrógeno nascente, entonces éste se puede producir, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de cinc con ácido o lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético o de estano con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio o de otro metal alcalino en un alcohol tal como etanol, isopropanol, butanol, alcohol amílico o alcohol isomálico o fenol. También se puede emplear una aleación de aluminio-níquel en solución alcalina-acuosa, en caso dado bajo adición de etanol. También es adecuada para la producción del hidrógeno nascente la amalgama de sodio o de aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea, empleándose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica o toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran, por ejemplo, entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.

Compuestos organometálicos adecuados de fórmula IX son, en primer lugar, bromuro, cloruro y ioduro de magnesio

metílico así como metilítico. Las aminocetonas VIII se hacen reaccionar con los compuestos organometálicos IX, por regla general, agregando lentamente, en caso dado bajo refrigeración, una solución de la aminocetona a una solución del compuesto organometálico y calentando o bien hirviendo a continuación la mezcla obtenida hasta terminar la reacción. Como disolventes son adecuados, en primer lugar, los éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, THF, anisol, dibenciléter o dioxano, los hidrocarburos tales como benceno, tolueno o los hidrocarburos clorados tales como cloruro metilénico, además, también los éteres superiores o los hidrocarburos así como las mezclas de estos disolventes entre sí. En algunos casos se recomienda la adición de sales inorgánicas, tales como bromuro de magnesio o cloruro de cobre(1). Los tiempos de reacción y la temperatura no son críticos, por regla general, se efectúa la reacción, sin embargo, a temperaturas entre 0° y la temperatura de ebullición del disolvente empleado y ha terminado después de hervir durante 1/2 hasta 48 horas, preferentemente después de 4 a 6 horas. La elaboración se efectúa por hidrólisis de la mezcla, por ejemplo, con agua, ácidos diluidos o solución de cloruro amónico y ulterior aislamiento de las bases o de sus sales.

Además, los compuestos I se obtienen por reducción de las amidas, lactamas o bien aminocetonas X, que asimismo transcurre según métodos conocidos por la literatura. Las amidas y lactamas se reducen convenientemente con  $\text{LiAlH}_4$  bajo las condiciones arriba indicadas. Los grupos carbonilo en las aminocetonas se reducen, por el contrario, preferentemente según los métodos de Clemmensen o Wolff-Kishner a grupos  $\text{CH}_2$ .

En la reducción según Clemmensen se tratan los com-

puestos carbonilo, por ejemplo, con una mezcla de cinc y ácido clorhídrico, cinc amalgamado y ácido clorhídrico o estaño y ácido clorhídrico bien en solución acuoso-alcohólica o en fase heterogénea, por ejemplo, en una mezcla de agua y benceno o tolueno. La reducción según Wolff-Kishner se puede efectuar mediante tratamiento de los compuestos carbonilo con hidrazina anhídrido en etanol absoluto en el autoclave o bien tubo de bomba, donde las temperaturas de reacción se pueden elevar a 250°. Como catalizador se emplea ventajosamente etilato sódico. La reducción se puede variar también haciendo reaccionar con hidrato de hidrazina como agente reductor en un disolvente de alto punto de ebullición, miscible con agua, tal como dietilenglicol o trietilenglicol, así como en presencia de alcali, tal como hidróxido sódico. La mezcla de reacción se hierve, por regla general, durante unas 3 - 4 horas. A continuación se separa el agua por destilación y la hidrazona formada se descompone a temperaturas hasta unos 200°. La reducción se puede efectuar, sin embargo, también a temperatura ambiente con hidrazina en DMSO.

Una base de fórmula I se puede transformar con un ácido en la forma usual en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos, que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así, se pueden emplear ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, además ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido oxálico, ácido malónico, áci

ácido succínico, ácido pimérico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido metano- o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalin-mono- y -disulfónicos. Las bases libres de fórmula I se pueden, si se desea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico.

En caso de que los compuestos de fórmula I contengan un centro de asimetría se presentarán, generalmente, en forma racémica. Si los compuestos presentan dos o varios centros de asimetría, entonces se obtienen en la síntesis, por lo general, como mezclas de racematos, de los cuales se pueden aislar los distintos racematos, por ejemplo, mediante repetidas recristalizaciones en disolventes adecuados y obtener en forma pura.

Los racematos obtenidos se pueden separar según métodos conocidos, mecánica o químicamente, en sus antípodas ópticos. Preferentemente se forman los diastereómeros de la mezcla racémica por reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agente separador son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como ácido D- y L-tartárico, ácido dibenzoíl-D- y -L-tartárico, ácido diacetil-D- y -L-tartárico, ácido -canfersulfónico, ácido D- y L-mandélico, ácido D- y L-málico o ácido D- y L-láctico.

Además, naturalmente también es posible obtener compuestos ópticamente activos según los métodos arriba uescritos,

empleando para ello productos de partida que ya son ópticamente activos.

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear, en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración materiales orgánicos o inorgánicos, que sean adecuadas para una aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestestina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Estos preparados pueden estar esterilizados y/o estar mezclados con agentes auxiliares, tales como agentes lubricantes, de conservación, de estabilización y/o de humectación, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, sustancias colorantes, sazonantes y/o aromatizantes. Pueden, si se desea, contener también una o varias ulteriores sustancias activas.

Las sustancias de la presente invención se administran, por regla general, en analogía al conocido compuesto clofibrato, preferentemente en dosificaciones entre unos 50 y 2000, especialmente entre 100 y 500 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente en-

tre unos 1 y 40 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la aplicación oral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos a continuación es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

#### Ejemplo 1

Una solución de 22,6 g de 1-(bifenilil-4-oxi)-2,3-epoxi-propano y 25 g de 2,6-dimetilpiperidina en 150 cc de etanol se hierve durante 15 horas y se evapora. El 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol se recristaliza en isopropanol. P.f. 110 - 111°.

#### Ejemplos 2 a 20

Análogo al ejemplo 1 se obtienen con las aminas correspondientes (por ejemplo, 2-, 3- ó 4-metilpiperidina, etc.)

- 15 2. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2-metilpiperidino)-2-propanol, p.f. 114 - 115°.
3. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(3-metilpiperidino)-2-propanol, p.f. 104°.
4. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol, p.f. 81,5 - 82°.
- 20 5. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,2-dimetilpiperidino)-2-propanol.
6. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,3-dimetilpiperidino)-2-propanol.
7. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,4-dimetilpiperidino)-2-propanol.
8. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.
- 25 9. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(3,3-dimetilpiperidino)-2-propanol.
10. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(3,4-dimetilpiperidino)-2-propanol.
11. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.
12. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(4,4-dimetilpiperidino)-2-propanol.
13. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,2,3-trimetilpiperidino)-2-propa-

nol.

14. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,2,6,6-tetrametilpiperidino)-2-propanol, p.f. 87 - 88°. Hidrocloruro, p.f. 232 - 234°.
15. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(4-etilpiperidino)-2-propanol.
- 5 16. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(4-n-butilpiperidino)-2-propanol.
17. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2-metil-6-etilpiperidino)-2-propanol.
18. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2-metilmorfolino)-2-propanol.
19. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(3-metilmorfolino)-2-propanol.
- 10 20. 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilmorfolino)-2-propanol, p.f. 133 - 134°.

Ejemplos 11 a 38

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de 1,2-epoxi-3-(bifenilil-4-oxi)-butano o de 1,2-epoxi-3-(bifenilil-4-oxi)-3-metil-butano con las correspondientes aminas:

21. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-piperidino-3-utanol.
22. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-morfolino-3-butanol.
23. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-pirrolidino-3-butanol.
24. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-homopiperidino-3-butanol.
- 20 25. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
26. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
27. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
28. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-(3-hidroxipiperidino)-3-butanol.
29. 2-(bifenilil-4-oxi)-4-(4-hidroxipiperidino)-3-butanol.
- 25 30. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-piperidino-3-butanol, p.f. 105 - 107°; hidrocloruro, p.f. 182 - 183°.
31. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-morfolino-3-butanol, p.f. 101 - 103°; hidrocloruro, p.f. 237°.
32. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-pirrolidino-3-butanol.

33. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-homopiperidino-3-butanol,  
 $n_D^{20}$  1,5700, hidrocloreuro, p.f. 167-169°.
34. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol,  
p.f. 85 - 87°, hidrocloreuro, p.f. 180-182°.
- 5 35. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol,  
p.f. 91 - 94°, hidrocloreuro, p.f. 200-202°.
36. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
37. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(3-hidroxipiperidino)-3-butanol.
- 10 38. 2-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(4-hidroxipiperidino)-3-butanol.

Ejemplos 39 a 50

- Análogo al ejemplo 1 se obtienen de 1-(4'-Fluorbifenilil-4-oxi)-2,3-epoxipropano, 1-(4'-clorobifenilil-4-oxi)-2,3-epoxipropano, 1-(4'-bromobifenilil-4-oxi)-2,3-epoxipropano ó 1-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-2,3-epoxipropano:
- 15 39. 1-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol,  
p.f. 92 - 93°.
- 20 40. 1-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol,
41. 1-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.
42. 1-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol,  
p.f. 108 - 109°.
- 25 43. 1-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol.
44. 1-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.

45. 1-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol.
46. 1-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol.
- 5 47. 1-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.
48. 1-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol, p.f. 121 - 122°.
- 10 49. 1-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol, p.f. 126-127°.
50. 1-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.

Ejemplos 51 a 106

- Análogo al ejemplo 1 se obtiene de
- 15 1,2-epoxi-3-(4'-flúorbifenilil-4-oxi)-butano
- 1,2-epoxi-3-(4'-flúorbifenilil-4-oxi)-3-metil-butano
- 1,2-epoxi-3-(4'-clorobifenilil-4-oxi)-butano
- 1,2-epoxi-3-(4'-clorobifenilil-4-oxi)-3-metil-butano
- 1,2-epoxi-3-(4'-bromobifenilil-4-oxi)-butano
- 20 1,2-epoxi-3-(4'-bromobifenilil-4-oxi)-3-metil-butano
- 1,2-epoxi-3-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-butano
- 1,2-epoxi-3-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-3-metil-butano
- con las aminas correspondientes:
51. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-4-piperidino-3-butanol.
- 25 52. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-4-morfolino-3-butanol.
53. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-4-pirrolidino-3-butanol.
54. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-4-homopiperidino-3-butanol.
55. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.

56. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
57. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 5 58. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-piperidino-3-butanol.
59. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-morfolino-3-butanol.
- 10 60. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-pirrolidino-3-butanol.
61. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-homopiperidino-3-butanol.
62. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
- 15 63. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
64. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
65. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-4-piperidino-3-butanol.
- 20 66. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-4-morfolino-3-butanol.
67. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-4-pirrolidino-3-butanol.
68. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-4-homopiperidino-3-butanol.
69. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
- 25 70. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
71. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
72. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-piperidino-3-butanol.
- 30 73. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-morfolino-3-butanol.

74. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-pirrolidino-3-butanol.
75. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-homopiperidino-3-butanol.
- 5 76. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
77. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
78. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 10 79. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-4-piperidino-3-butanol.
80. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-4-morfolino-3-butanol.
81. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-4-pirrolidino-3-butanol.
82. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-4-homopiperidino-3-butanol.
- 15 83. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
84. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
85. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 20 86. 2-(4-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-piperidino-3-butanol.
87. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-morfolino-3-butanol.
- 25 88. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-pirrolidino-3-butanol.
89. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-homopiperidino-3-butanol.
90. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
- 30

91. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
92. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 5 93. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-4-piperidino-3-butanol.
94. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-4-morfolino-3-butanol.
- 10 95. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-4-pirrolidino-3-butanol.
96. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-4-homopiperidino-3-butanol.
97. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
- 15 98. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
99. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 20 100. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-piperidino-3-butanol.
101. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-morfolino-3-butanol.
102. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-pirrolidino-3-butanol.
- 25 103. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-homopiperidino-3-butanol.
104. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
- 30 105. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.

106. 2-(4'-trifluórmetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.

Ejemplos 107 a 121

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de 1-(bifenilil-4-oxi)-2,3-epoxi-2-metil-propano o de sus derivados de 4'-flúor, 4'-cloro, 4'-bromo ó 4'-trifluórmétilo:

- 5
107. 1-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol.
108. 1-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol.
- 10
109. 1-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.
110. 1-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol.
- 15
111. 1-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol.
112. 1-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.
113. 1-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol.
- 20
114. 1-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol.
115. 1-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.
- 25
116. 1-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(4-metilpiperidino)-2-propanol.
117. 1-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol.
118. 1-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.
- 30

119. 1-(4'-trifluórmetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(4-metil-piperidino)-2-propanol.
120. 1-(4'-trifluórmetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol.
- 5 121. 1-(4'-trifluórmetil-bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(3,5-dimetilpiperidino)-2-propanol.

Ejemplos 122 a 191

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1,2-epoxi-2-metil-3-(bifenilil-4-oxi)-butano, 1,2-epoxi-2,3-dimetil-3-(bifenilil-4-oxi)-butano o de los correspondientes derivados de 4'-flúor, 4'-cloro, 4'-bromo ó 4'-trifluórmétilo:

122. 2-(bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-piperidino-3-butanol.
123. 2-(bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-morfolino-3-butanol.
124. 2-(bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-pirrolidino-3-butanol.
- 15 125. 2-(bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-homopiperidino-3-butanol.
126. 2-(bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
127. 2-(bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 20 128. 2-(bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
129. 2-(bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-piperidino-3-butanol, hidrocioruro, p.f. 208-210°.
130. 2-(bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-morfolino-3-butanol.
- 25 131. 2-(bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-pirrolidino-3-butanol.
132. 2-(bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-homopiperidino-3-butanol.
133. 2-(bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol, p.f. 51-54°. Hidrocioruro, p.f. 198-199°.

134. 2-(bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
135. 2-(bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 5 136. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-piperidino-3-butanol.
137. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-morfolino-3-butanol.
138. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-pirrolidino-3-butanol.
- 10 139. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-homopiperidino-3-butanol.
140. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
- 15 141. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
142. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
143. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-piperidino-3-butanol.
- 20 144. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-morfolino-3-butanol.
145. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-pirrolidino-3-butanol.
- 25 146. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-homopiperidino-3-butanol.
147. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
- 30 148. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.

149. 2-(4'-flúor-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(3,5-dimetil-piperidino)-3-butanol.
150. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-piperidino-3-butanol.
- 5 151. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-morfolino-3-butanol.
152. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-pirrolidino-3-butanol.
153. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-homopiperidino-3-butanol.
- 10 154. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
155. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 15 156. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
157. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-piperidino-3-butanol.
158. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-morfolino-3-butanol.
- 20 159. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-pirrolidino-3-butanol.
160. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-homopiperidino-3-butanol.
- 25 161. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
162. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
163. 2-(4'-cloro-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 30

164. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-piperidino-3-butanol.
165. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-morfolino-3-butanol.
- 5 166. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-pirrolidino-3-butanol.
167. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-homopiperidino-3-butanol.
168. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
169. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
170. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 15 171. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-piperidino-3-butanol.
172. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-morfolino-3-butanol.
173. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-pirrolidino-3-butanol.
- 20 174. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-homopiperidino-3-butanol.
175. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(4-metilpiperidino)-3-butanol.
- 25 176. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(2,6-dimetilpiperidino)-3-butanol.
177. 2-(4'-bromo-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(3,5-dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 30 178. 2-(4'-triflúormetil-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-piperidino-3-butanol.

179. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-morfoli-  
no-3-butanol.
180. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-pirrolidi-  
no-3-butanol.
- 5 181. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-homopipe-  
ridino-3-butanol.
182. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(4-metil-  
piperidino)-3-butanol.
183. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(2,6-aim  
10 etilpiperidino)-3-butanol.
184. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-3-metil-4-(3,5-aim  
etilpiperidino)-3-butanol.
185. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-pipe-  
ridino-3-butanol.
- 15 186. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-morfo-  
lino-3-butanol.
187. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-pirro-  
lidino-3-butanol.
188. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-homo-  
20 piperidino-3-butanol.
189. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(4-me-  
tilpiperidino)-3-butanol.
190. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(2,6-  
dimetilpiperidino)-3-butanol.
- 25 191. 2-(4'-trifluórometil-bifenilil-4-oxi)-2,3-dimetil-4-(3,5-  
dimetilpiperidino)-3-butanol.

Ejemplo 192

Una mezcla de 2,26 g de 1-(bifenilil-4-oxi)-2,3-epo-  
xipropano, 15 cc de DMSO y 3 g de 2,6-dimetilpiperidina se  
30 calientan durante la noche a 100°. Se vierte a continuación so

ore agua de hielo, el 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol precipitado se separa por succión y se lava con agua. P.f. 110 - 111° (de isopropanol).

Ejemplo 193

5 Una mezcla de 22,6 g de 1-(bifenilil-4-oxi)-2,3-epoxipropano y 20 cc de piperidina se calienta durante la noche a 100°. Se evapora y el 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol obtenido se recristaliza en isopropanol, P.f. 110 - 111°.

10 Ejemplo 194

Una mezcla de 2,63 g de 1-(bifenilil-4-oxi)-3-cloro-2-propanol y 5 g de 2,6-dimetil-piperidina se calienta durante 10 horas a 100°. Se evapora y el 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol obtenido se recristaliza en isopropanol. P.f. 110 - 111°.

15

Ejemplo 195

20 Una mezcla de 17 g de 4-hidroxi-difenilo, 20,55 g de 1-cloro-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol, 0 g de hidróxido sódico, 400 cc de etanol y 20 cc de agua, se calienta durante 10 horas a 100°. Se evaporamasta sequedad, se trata con ácido clorhídrico diluido y éter, se separa, la fase acuosa se pone alcalina con lejía sódica concentrada, el 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol se separa por filtración y se recristaliza en isopropanol. P.f. 110 - 111°.

25 Ejemplo 196

Una mezcla de 24,3 g de 1-amino-3-(bifenilil-4-oxi)-2-propanol, 13,8 g de carbonato potásico, 28,1 g de 2,6-dibro

noheptano y 100 cc de n-butanol, se hierve bajo agitación durante 24 horas. Se separa por succión, el filtrado se evapora y el 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol obtenido se recristaliza en isopropanol. P.f. 110-111°.

5 Ejemplo 197

Una mezcla de 3,37 g de 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-acetona [obtenible de 4-hidroxidifenilo y 1-bromo-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol], 400 mg de NaBH<sub>4</sub> y 300 cc de metanol se agita a 25° durante 3 horas.

10 Se agrega agua, se concentra y el 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol obtenido se separa por filtración. P.f. 110 - 111°.

Ejemplo 198

15 Se preparan de 0,24 g de magnesio y 1,42 g de ioduro metílico en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto una solución de Grignard y a continuación se gotea bajo agitación y enfriamiento a una solución de 3,37 g de 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-acetona en 50 cc de tetrahydrofurano. Después de agitar durante 2 horas a 25° se descompone con hielo y ácido clorhídrico diluido, se pone alcalino con NaOH, se extrae con cloroformo, se seca, se evapora y se obtiene el

20 1-(bifenilil-4-oxi)-2-metil-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol.

Ejemplo 199.

25 Una mezcla de 3,53 g de (1-bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetil-4-oxopiperidil)-2-propanol [obtenible de 1-(bifenilil-4-oxi)-2,3-epoxipropano y 2,6-dimetil-4-piperidona], 1,5 g de KOH, 2,5 cc de hidrazina al 85 % y 25 cc de dietilenglicol se

5 calienta durante una hora a 100°. La temperatura se aumenta lentamente hasta descomponer la hidrazona, se hierve aún durante 4 horas, se deja enfriar, se elabora con agua y cloroformo y se obtiene el 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol, p.f. 110 - 111°.

Ejemplo 200

10 Una solución de 3,25 g de 2,6-dimetilpiperidida de ácido 2-hidroxi-3-(bifenilil-4-oxi)-propiónico [obtenible del correspondiente éster de etilo y 2,6-dimetilpiperidina] en 60 cc de THF se gotea bajo agitación a una suspensión de 1 g de LiAlH<sub>4</sub> en 50 cc de éter absoluto. Se hierve aún durante 20 horas, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol, p.f. 110 - 111°.

15 Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contiene bifenileteres de fórmula general I:

Ejemplo A: Tabletas

20 Una mezcla, compuesta de 300 g de 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol, 500 g de lactosa, 160 g de fécula de maíz, 20 g de polvo de celulosa y 20 g de estearato de magnesio, se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 300 mg de sustancia activa.

25 Ejemplo B: Grageas

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

Ejemplo C: Cápsulas

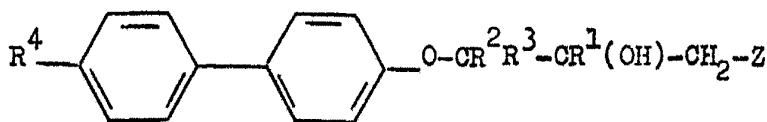
1 kg de 1-(bifenilil-4-oxi)-3-(2,6-dimetilpiperidino)-2-propanol se llena en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 100 mg de sustancia activa.

En forma análoga se obtienen tabletas, grageas y cápsulas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

N O T A.-

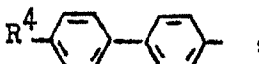
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, bajo el número P 25 05 423.3, de fecha de 8 de febrero de 1.975, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE BIFENILILETERES; caracterizándose por lo siguiente:

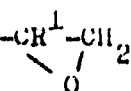
1.- Procedimiento para la obtención de bifenilil-éteres de fórmula general I



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  significan, en cada caso, H o  $CH_3$ ,  $R^4$  significa H, F, Cl, Br o  $CF_3$  y Z (en caso de que  $R^2$  sea igual a  $R^3$  e igual a H) significa piperidino una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o morfolino, una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o (en caso de que  $R^2$  sea igual a  $CH_3$ ) morfolino, pirrolidino, homopiperidino o piperidino en caso dado una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o por un grupo hidroxí, así como sus sales de adición de ácidos fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



donde R significa el resto 

Y significa  ó  $-CH^1(OH)-CH_2X$ ,

X significa Hal o un grupo OH libre o funcionalmente modificado y Hal significa Cl, Br ó I y  $R^1$  a  $R^4$  tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con una amina de fórmula general III



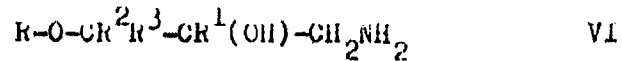
donde Z tiene el significado arriba indicado o un fenol de fórmula general IV



donde R tiene el significado arriba indicado se hace reaccionar con una amina de fórmula general V

donde  $Y^1$  significa  ó  $X-CR^2R^3-CR^1(OH)-$

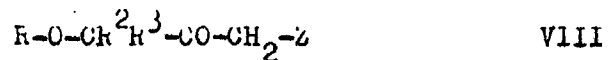
y Z tiene el significado arriba indicado, o una amina de fórmula general VI



donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba indicados se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general VII



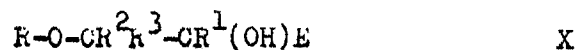
donde W (en caso de que R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H) significa pentametileno una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó β-oxapentametileno una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, o (en caso de que R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) β-oxapentametileno, tetrametileno, hexametileno o pentametileno, en caso dado una o varias veces sustituido por alquilo con 1 - 4 átomos de carbono o por un grupo hidroxil y X tiene el significado arriba indicado, o una aminocetona de fórmula general VIII



donde R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Z tienen los significados arriba indicados se hace reaccionar con un agente reductor o con un compuesto de fórmula general IX



donde M significa un átomo de metal o el grupo -MgHal, o porque un compuesto de fórmula general X



donde E corresponde al grupo -CH<sub>2</sub>-Z, donde, sin embargo, dos átomos de nitrógeno están sustituidos por un átomo de oxígeno

5 y k, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente reductor, y porque, en caso dado, una base obtenida de fórmula 1 se transforma por tratamiento con un ácido en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible y/o una sal de adición de ácido obtenida se transforma por tratamiento con una base en la base I libre.

2.- Procedimiento para la obtención de bifenilil-éteres, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

-6 Feb 1976

MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

L. GOSSEL FÜRSTENBERG  
Dr. p. Firmada L. Gossel Fürstenberg

