

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	(11) NUMERO	447365	(12) AT
	(22) FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

(10) PRIORIDADES	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 25 19 719.7	2.5.75	Alemania

(13) FECHA DE PUBLICIDAD	(14) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(15) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
--------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

(16) TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PENILALCANOLES.

(17) SOLICITANTE(S)

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

(18) DOMICILIO DEL SOLICITANTE

61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.

(19) INVENTORES

Dr. Joachim Gante, Dr. Hans-Adolf Kurmeier, Dr. Dieter Orth,
Dr. Erich Schacht y Dr. Albrecht Wild.

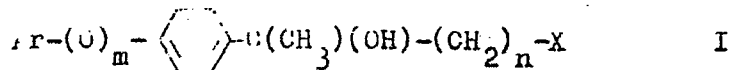
(20) ABOGADOS

(21) DELEGADO

GOMEZ-ACEBO.

**POOR
QUALITY**

La invención se refiere a nuevos fenilalcanoles de fórmula general I



5 donde Ar significa un resto fenilo insustituído o sustituido una o dos veces por F, Cl, Br y/o CH₃, X significa F, Cl, Br o CN, m es 0 ó 1 y n es 2 ó 3.

10 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 valiosas propiedades farmacológicas. En especial, presentan efectos antiflogísticos, tal y como se pueden demostrar en las ratas, por ejemplo, en el ensayo 15 Adjuvans-Arthritis según el método de Newbould (Brit. J. Pharmacol, tomo 21 (1963), páginas 127 - 136). Además, se presentan, por ejemplo, efectos analgéticos y antipiréticos, demostrables según los métodos para esto usuales. Presentan además propiedades reductoras del nivel de colesteroína (demostrable según el método de Levine et al., Automation in 20 Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28), reductoras del nivel de triglicéridos (demostrable según el método de Noble y Campbell, Clin. Chem. tomo 16 (1970), páginas 166 - 170), reductoras 25 del nivel de ácido úrico, inductoras de las enzimas hepáticas e inhibidoras de la agregación de trombocitos.

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y veteri-

5 haria. Asimismo son adecuados como productos intermedios para la obtención de ulteriores medicamentos. Así se pueden haber reaccionar, por ejemplo, los halógeno-alcoholes de fórmula I (X = Cl o Br) con amoníaco o aminas primarias o secundarias a los correspondientes compuestos amínicos que, a su vez, poseen valiosas propiedades farmacológicas.

El objeto de la invención son los compuestos de fórmula I.

10 En los compuestos de fórmula I significa el resto Ar, preferentemente, un resto fenilo insustituído o simplemente sustituido, especialmente un resto fenilo simplemente sustituido, en el que el sustituyente se encuentra preferentemente en la posición p, pero que también puede estar en la posición o ó m. En el caso de la sustitución doble los sustituyentes se encontrarán preferentemente en la posición 15 2,4, pero también pueden estar en la posición 2,3, 2,5, 2,6, 3,4 ó 3,5; los sustituyentes pueden ser aquí iguales o diferentes. En detalle, Ar significa preferentemente fenilo, o-, m- o, especialmente, p-flúorfenilo, o-, m- o, especialmente, p-clorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-tolilo, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- ó, especialmente, 2,4-diflúorfenilo, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- o, especialmente, 2,4-diclorofenilo, cloroflúorfenilo, tal como 2-cloro-3-, 20 -4-, -5- ó -6-flúorfenilo, 3-cloro-2-, -4- ó -5-flúorfenilo, 4-cloro-2- ó -3-flúorfenilo, 5-cloro-2-flúorfenilo, dibromofenilo, tal como 2,4-dibromofenilo, bromoflúorfenilo, tal como 2-bromo-4-flúor- ó 4-bromo-2-flúor-fenilo, bromo-clorofenilo, tal como 2-bromo-4-cloro- ó 4-bromo-2-clorofenilo, dimetilfenilo, tal como 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5- 25 dimetilfenilo, flúormetilfenilo, tal como 2-flúor-4-metil- 30

fenilo ó 4-fluor-2-metilfenilo, clorometilfenilo, tal como 2-cloro-4-metilfenilo, ó 4-cloro-2-metilfenilo, bromometilfenilo, tal como 2-bromo-4-metilfenilo ó 4-bromo-2-metilfenilo.

5

El resto X es preferentemente F, Cl o CN.

El parámetro m es preferentemente 0; por lo tanto, el grupo $\text{Ar}-(\text{C})_m-(\text{p-C}_6\text{H}_4)-$ es preferentemente 4-bifenililo, 2'- ó 4'-fluór-4-bifenililo, 2'- ó 4'-cloro-4-bifenililo, 2',4'-difluór-4-bifenililo ó 2'-metil-4'-fluór-4-bifenililo, pero, por ejemplo, también o-fenoxifenilo, p-4-fluór-fenoxifenilo o p-4-clorofenoxifenilo. El parámetro n es preferentemente 2.

10

15

Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales como mínimo uno de los restos o parámetros Ar, X, m y n tienen uno de los significados preferentes anteriormente indicados.

20

Algunos grupos de compuestos preferentes se pueden expresar mediante las siguientes fórmulas parciales la hasta lg, que corresponden a la fórmula I, pero donde los restos y parámetros no mencionados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, donde, sin embargo

25

en la Ar significa fenilo, fluór-fenilo, clorofenilo, toli-
lo, difluór-fenilo o fluór-metilfenilo;

en lb Ar significa fenilo, o- o p-fluór-fenilo, p-clorofeni-
lo, 2,4-difluór-fenilo ó 2-metil-4-fluór-fenilo;

en lc Ar significa fenilo, o- o p-fluór-fenilo, p-clorofe-
nilo, 2,4-difluór-fenilo ó 2-metil-4-fluór-fenilo,

X significa F, Cl o CN y

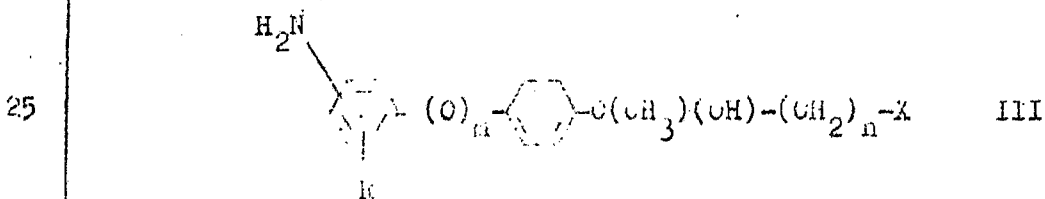
m representa 1.

- 5 en Ia Ar significa fenilo, o- o p-flúorfenilo, p-clorofenilo, 2,4-diflúorfenilo ó 2-metil-4-flúorfenilo,
 X significa F o Cl y
 m representa 0;
- 10 en Ib Ar significa fenilo, o- o p-flúorfenilo, p-clorofenilo, 2,4-diflúorfenilo ó 2-metil-4-flúorfenilo y
 n representa 2;
- 15 en Ic Ar significa fenilo, o- o p-flúorfenilo, 2,4-diflúorfenilo ó 2-metil-4-flúorfenilo,
 X significa Cl,
 m representa 0 y
 n representa 2;
- 20 en Id Ar significa p-flúorfenilo y
 m representa 0.

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

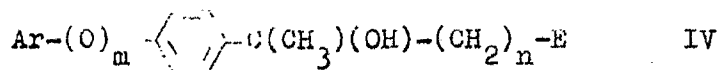


donde C significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado y Ar, X, m y n tienen los significados arriba señalados, se trata con un medio solvolyzante o porque un compuesto amino de fórmula general III



donde R significa H, F, Cl, Br, CH₃ o NH₂ y X, m y n tienen los significados arriba indicados, se diazota y la sal diazónica obtenida se trata a continuación con un agente de halogenización, o porque un compuesto de fórmula general IV

5



10

donde E significa un grupo hidroxil libre o funcionalmente modificado, se hace reaccionar con un haluro o cianuro inorgánico y porque, en caso de lo, en un compuesto de fórmula I obtenido el resto X se transforma por tratamiento con un haluro o cianuro inorgánico en otro resto X y/o en el resto Ar, mediante tratamiento con agentes clorantes o bromizantes se introducen uno o dos átomos de cloro o bromo.

A continuación se designa el grupo $\text{Ar}-(\text{O})_m - \langle \text{benzene ring} \rangle -$ para mayor sencillez como "f".

15

20

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 & Sons, Inc., New York), y esto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Aquí también se puede hacer uso de las variantes en sí conocidas aquí no mencionadas con más detalle.

25

30

Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son, en parte, conocidos. Siempre que sean nuevos se pueden obtener según métodos en sí conocidos. Los productos de partida se pueden, si se desea, formar también in situ, y esto no aislándolos de la mezcla de reacción, sino haciéndolos seguir reaccionando directamente a continuación a los compuestos de fórmula I.

Preferentemente se preparan los compuestos de fórmula I por solvólisis, especialmente hidrólisis, de los correspondientes compuestos funcionalmente modificados de fórmula II. En éstos significa el resto Q un grupo hidroxil funcionalmente modificado, que, preferentemente, se presenta en forma de sus alcoholatos metálicos, especialmente 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 de Grignard o en las reacciones con compuestos orgánicos de litio. Tales alcoholatos de fórmula $Y-C(CH_3)(OM)-(CH_2)_n-X$ (IIa; donde M significa un equivalente de un átomo de metal, preferentemente Li, o el grupo MgHal y Hal significa Cl, Br o I y X, Y y n tienen los significados arriba indicados) se preparan, preferentemente, in situ. Se obtienen, por ejemplo, por reacción de cetonas de fórmula $Y-CO-(CH_2)_n-X$ con compuestos organometálicos de fórmula CH_3-M bajo las condiciones usuales de la síntesis de Grignard, preferentemente en un disolvente inerte tal como dietiléter o tetrahydrofurano (THF) o en una mezcla de disolventes a temperaturas entre 0 y 70°, además por reacción de cetonas de fórmula $Y-CO-CH_3$ con compuestos organometálicos de fórmula $M-(CH_2)_n-X$ o por reacción de cetonas de fórmula $CH_3-CO-(CH_2)_n-X$ con compuestos organometálicos de fórmula $Y-M$ bajo las mismas condiciones. Las mencionadas cetonas de fórmula $Y-CO-(CH_2)_n-X$ se obtienen, por ejemplo, por acilación según Friedel-Crafts de compuestos de fórmula $Y-H$ con cloruros de ácido de fórmula $Cl-CO-(CH_2)_n-X$ en presencia de $AlCl_3$, las cetonas de fórmula $Y-CO-CH_3$ en forma análoga de $Y-H$ y cloruro acético, los compuestos organometálicos $Y-M$ por halogenación de $Y-H$ y reacción de los compuestos de halógeno obtenidos de fórmula $Y-Hal$ con magnesio o litio.

El resto Q se puede presentar además en forma de un éster, por ejemplo, como éster del ácido carboxílico, conteniendo el resto ácido carboxílico preferentemente hasta 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo o benzoilo), como 5 éster del ácido alquil- o arilsulfónico (donde el resto alquilo contiene preferentemente 1 hasta 6, el resto arilo preferentemente 6 hasta 10 átomos de carbono), o como éteres, por ejemplo, como alquiléter (donde el grupo alquilo contiene preferentemente hasta 6 átomos de carbono), aril- 10 éteres (donde el grupo arilo contiene preferentemente 6 hasta 10 átomos de carbono) o aralquiléteres (donde el grupo aralquilo contiene preferentemente 7 hasta 11 átomos de carbono). Además, entran en consideración los ésteres del ácido bórico, que se forman intermediariamente en la hidroboração oxidativa. El resto Q puede significar además Cl, Br o I 15 (un grupo éster del hidrácido halogenado).

La solvólisis de los compuestos de fórmula II se logra, por lo general, en medio ácido, neutro o alcalino a temperaturas entre unos -20 y 300° . Como catalizadores ácidos 20 se emplean en la solvólisis convenientemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético así como también sales de reacción ácida, tales como cloruro amónico, como catalizadores básicos hidróxido de sodio, potasio o calcio, carbonato sódico o potásico. Como disolventes se selecciona preferentemente agua, alcoholes inferiores tales como metanol o 25 etanol, éteres tales como THF o dioxano, amidas tales como dimetilformamida (DMF), nitrilos tales como acetonitrilo, sulfonas tales como tetrametilensulfona o las mezclas de estos disolventes, especialmente las mezclas que contienen 30 agua.

Los alcoholatos de metal de fórmula IIa, preferidos

5 como productos de partida, convenientemente no se aislan, sino que después de su formación in situ se hidrolizan con ácidos diluïdos, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o con solución acuosa de cloruro amónico, preferentemente a temperaturas entre 0 y 30°.

Además, se pueden obtener compuestos halogenados de fórmula I a partir de los correspondientes compuestos amino de fórmula III diazotando éstos primeramente, por ejemplo, con sales o ésteres del ácido nitroso (tal como NaNO_2 o n-butilnitrito) en ácido clorhídrico acuoso a temperaturas entre unos -20° y +10° y transformando la sal diazónica obtenida a continuación en el compuesto halógeno. Se obtienen compuestos de flúor (correspondientes a III, pero con F en lugar del grupo amino o de los grupos amino), preferentemente por reacción con HBF_4 al tetraflúorborato diazónico y ulterior descomposición térmica a unos 100 - 200° bajo ausencia o en presencia de un disolvente inerte tal como tolueno, xileno o dioxano. También es posible una descomposición a temperatura ambiente en medio acuoso en presencia de polvo de cobre. Diazotando con NaNO_2 en ácido fluorhídrico anhidro se obtiene por calentamiento a continuación directamente el compuesto de flúor deseado. El grupo diazónico se intercambia por cloro o bromo, preferentemente en solución acuosa caliente en presencia de Cu_2Cl_2 o Cu_2Br_2 . Los productos de partida de fórmula III se obtienen, por ejemplo, por reducción de los correspondientes compuestos nitro (correspondientes a III, pero, sin embargo, NO_2 en lugar del grupo o de los grupos amino), que, a su vez, se pueden obtener por nitración de los compuestos correspondientemente insustituïdos.

30 Además, los fenilalcanoles de fórmula I se obtienen

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV (distinto a I) con un haluro inorgánico o cianuro.

En los compuestos de fórmula IV significa E preferentemente un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado en forma de un éster reactivo. Como ésteres reactivos entran aquí especialmente en consideración los ésteres del ácido alquil- o arilsulfónico, donde el resto alquilo contiene preferentemente 1 a 6, el resto arilo preferentemente 6-10 átomos de carbono, por ejemplo, los metan-, benceno-, p-tolueno- ó 1- ó 2-naftalinsulfonatos. Como haluros inorgánicos son especialmente adecuados los hidrácidos halogenados libres, HF, HCl o HBr, las sales metálicas derivadas de los mismos, especialmente las sales de metal alcalino o las sales de metal alcalino-térreo, tales como LiF, LiCl, LiBr, NaF, NaCl, NaBr, KF, KCl, KBr, MgF_2 , MgF_2 , $MgCl_2$, $MgBr_2$, CaF_2 , $CaCl_2$, $CaBr_2$, además los haluros de metal pesado, tales como ZnF_2 , asimismo los haluros de ácido tales como $SOCl_2$, $POCl_3$, PBr_3 , $POCl_3$, SbF_3 , o los compuestos de los halógenos entre sí tales como BrF_3 . Como cianuros inorgánicos son adecuados, especialmente, los cianuros de metal alcalino, tales como NaCN o KCN así como los cianuros de metal pesado tal como $Cu_2(CN)_2$.

La reacción del compuesto de fórmula IV con un haluro inorgánico o cianuro se efectúa bajo ausencia o en presencia de uno o varios disolventes inertes adicionales, preferentemente a temperaturas entre unos -20 y $+200^\circ$, especialmente entre 20 y 150° . Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como benceno, los hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tricloroetileno, los éteres tales como dietiléter,

THF o dioxano, las amidas tal como DMF, los sulfóxidos tales como sulfóxido dimetílico, las aminas terciarias tales como trietilamina o piridina. En caso de emplear para la reacción con el compuesto de fórmula IV una de las sales mencionadas, se puede emplear como disolvente también un alcohol, tal como metanol o etanol, o un glicol tal como etilenglicol o dietilenglicol. Los productos de partida de fórmula IV se obtienen, por ejemplo, haciendo reaccionar una cetona de fórmula $Y-CO-CH_3$ con bromoacetato de etilo ó 3-bromopropionato de etilo en presencia de cloro al éster hidroxil correspondiente de fórmula $Y-C(CH_3)(OH)-(CH_2)_{n-1}-COOC_2H_5$ y reduciendo éste al diol de fórmula $Y-C(CH_3)(OH)-(CH_2)_n-OH$; en caso deseado se puede transformar funcionalmente el grupo hidroxil primario en forma selectiva, por ejemplo, esterificar, lo que no presenta dificultades.

Si se desea, se puede transformar en un compuesto de fórmula I obtenido el resto X, por tratamiento con un haluro inorgánico o cianuro en otro resto X. Especialmente se pueden obtener de esta manera de los compuestos de fórmula I ($X = Cl$) por reacción con fluoruros, especialmente fluoruros de metal alcalino, los correspondientes compuestos de flúor de fórmula I ($X = F$), por reacción con cianuros, especialmente cianuros de metal alcalino, los correspondientes compuestos ciano de fórmula I ($X = CN$). Por lo demás, se trabaja en estas reacciones ventajosamente bajo las condiciones indicadas más arriba para la obtención de los compuestos de fórmula I a partir de los compuestos de fórmula IV.

Además, en un compuesto de fórmula I obtenido, donde el resto Ar está como máximo sustituido en forma simple, se pueden introducir según los métodos descritos en la lite-

ratura, por halogenación, uno o dos átomos de cloro o de bromo. Esto es, por ejemplo, posible por reacción directa con cloro elemental o bromo en un disolvente inerte tal como éter, tetraclorometano o ácido acético, pudiendo estar presentes catalizadores, por ejemplo, virutas de hierro, iodo o AlCl_3 , preferentemente a temperaturas entre -30 y 100° .

Los compuestos de fórmula I contienen un centro de asimetría y se presentan generalmente en forma racémica. Los racematos se pueden separar en sus atípodas ópticos con ayuda de métodos mecánicos o químicos conocidos, tal y como se describen en la literatura. Los compuestos ópticamente activos de fórmula I se obtienen también si se emplean productos de partida ópticamente activos, por ejemplo, aquéllos de fórmulas III o IV.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración los productos orgánicos o inorgánicos, que sean adecuados para aplicación enteral, parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcoholes benéficos, polietilenglicoles, gentalina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación tropical los ungüentos, cremas y polvos.

5

10

15

20

25

30

Los nuevos compuestos pueden estar también liofilizados y los liofilizados obtenidos emplearse, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Estos preparados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabilización y/o de humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Si se desea, pueden contener también una o varias otras sustancias activas, por ejemplo, vitaminas.

Las sustancias de la presente invención se aplican, por regla general, en analogía a los antiflogísticos conocidos, que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre aproximadamente 10 y 1000 mg, especialmente entre 30 y 300 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la aplicación oral.

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

En los ejemplos siguientes significa "elaboración usual": si es necesario, se agrega agua, se extrae con 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

Se prepara una solución de Grignard de 3,65 g de virutas de magnesio, 9,5 cc de ioduro metílico y 120 cc de éter. A esta solución se gotea, bajo agitación, una solución

de 26,25 g de 4-(2-cloropropionil)-4'-flúor-bifenilo (obtenible de 4'-flúorbifenilo y cloruro de 2-cloro-propionilo en presencia de $AlCl_3$) en una mezcla de 350 cc de éter y 20 cc de THF. Después de seguir agitando durante otra hora a 20° se hidroliza el alcoholato de magnesio formado in situ, de fórmula $p-F-C_6H_4-p-C_6H_4-C(OMgI)(CH_3)-(CH_2)_2-Cl$ mediante adición de 200 cc de ácido clorhídrico 2-n bajo agitación. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 78 - 79°.

10 Ejemplos 2 a 2

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 4-(2-cloropropionil)-bifenilo, 4-(2-cloropropionil)-2'-flúor-bifenilo, 4-(2-cloro-propionil)-3'-flúor-bifenilo, 4-(2-cloro-propionil)-2'-, -3'- ó -4'-cloro-bifenilo, 4-(2-cloropropionil)-2'-, -3'- ó -4'-bromo-bifenilo, 4-(2-cloropropionil)-2'-, -3' ó -4'-metil-bifenilo, 4-(2-cloropropionil)-2',4'-diflúor-bifenilo, 4-(2-cloropropionil)-2'-metil-4'-flúor-bifenilo, 4-(2-cloropropionil)-2',4'-dicloro-bifenilo, 4-(2-cloropropionil)-difeniléter, 4-(2-cloropropionil)-2'-, -3'- ó -4'-flúor-difeniléter, 4-(2-cloropropionil)-2'-, -3'- ó -4'-cloro-difeniléter, 4-(2-cloropropionil)-2'-, -3'- ó -4'-bromo-difeniléter, 4-(2-cloropropionil)-2'-, -3'- ó -4'-metil-difeniléter, 4-(2-cloropropionil)-2',4'-diflúor-difeniléter, 4-(2-cloropropionil)-2'-metil-4'-flúor-difeniléter ó 4-(2-cloropropionil)-2',4'-dicloro-difeniléter con CH_3MgI :

2. 1-cloro-3-(4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 68 - 70°.
3. 1-cloro-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, n_D^{20} 1,5842.
4. 1-cloro-3-(3'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
5. 1-cloro-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
- 30 6. 1-cloro-3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.

7. 1-cloro-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 98-100°.
8. 1-cloro-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
9. 1-cloro-3-(3'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
10. 1-cloro-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
- 5 11. 1-cloro-3-(2'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
12. 1-cloro-3-(3'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
13. 1-cloro-3-(4'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
14. 1-cloro-3-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
15. 1-cloro-3-(2'-metil-4'-fluor-4-bifenilil)-butan-3-ol,
10 n_D^{20} 1,5741.
16. 1-cloro-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
17. 1-cloro-3-(4-fenoxifenil)-butan-3-ol.
18. 1-cloro-3-(4-o-fluorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.
19. 1-cloro-3-(4-m-fluorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.
- 15 20. 1-cloro-3-(4-p-fluorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.
21. 1-cloro-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
22. 1-cloro-3-(4-m-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
23. 1-cloro-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
24. 1-cloro-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
- 20 25. 1-cloro-3-(4-m-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
26. 1-cloro-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
27. 1-cloro-3-(4-o-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.
28. 1-cloro-3-(4-m-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.
29. 1-cloro-3-(4-p-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.
- 25 30. 1-cloro-3-[4-(2,4-difluorfenoxi)-fenil]-butan-3-ol.
31. 1-cloro-3-[4-(2-metil-4-fluorfenoxi)-fenil]-butan-3-ol.
32. 1-cloro-3-[4-(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-butan-3-ol.

Ejemplos 33 a 64

30 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de los correspondientes 4-(2-bromopropionil)-bifenileno 4-(2-cloro-propionil)-

6 4-(2-bromopropienil)-difeniléteres con CH_3MgI :

33. 1-bromo-3-(4-bifenilil)-butan-3-ol.
34. 1-bromo-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
35. 1-bromo-3-(3'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
- 5 36. 1-bromo-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol. P.f. 72 - 74°
37. 1-bromo-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
38. 1-bromo-3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
39. 1-bromo-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
40. 1-bromo-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
- 10 41. 1-bromo-3-(3'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
42. 1-bromo-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
43. 1-bromo-3-(2'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
44. 1-bromo-3-(3'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
45. 1-bromo-3-(4'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
- 15 46. 1-bromo-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
47. 1-bromo-3-(2'-metil-4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol,

48. 1-bromo-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
49. 1-bromo-3-(4-fenoxifenil)-butan-3-ol.
- 20 50. 1-bromo-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.
51. 1-bromo-3-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.
52. 1-bromo-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-3-ol.
53. 1-bromo-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
54. 1-bromo-3-(4-m-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
- 25 55. 1-bromo-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
56. 1-bromo-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
57. 1-bromo-3-(4-m-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
58. 1-bromo-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
59. 1-bromo-3-(4-o-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.
- 30 60. 1-bromo-3-(4-m-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.
61. 1-bromo-3-(4-p-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.

62. 1-cloro-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluórfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol.
63. 1-cloro-3- $\sqrt{4}$ -(2-metil-4-fluórfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol.
64. 1-cloro-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol.

Ejemplos 65 a 96

5 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de los correspondientes 4-(3-clorobutiril)-bifenileno ó 4-(3-clorobutiril)-difeniléteres con CH_3MgI :

65. 1-cloro-4-(4-bifenilil)-pentan-4-ol.
66. 1-cloro-4-(2'-fluór-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
- 10 67. 1-cloro-4-(3'-fluór-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
68. 1-cloro-4-(4'-fluór-4-bifenilil)-pentan-4-ol, p.f. 70 - 72°.
69. 1-cloro-4-(2'-cloro-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
70. 1-cloro-4-(3'-cloro-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
- 15 71. 1-cloro-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
72. 1-cloro-4-(2'-bromo-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
73. 1-cloro-4-(3'-bromo-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
74. 1-cloro-4-(4'-bromo-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
75. 1-cloro-4-(2'-metil-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
- 20 76. 1-cloro-4-(3'-metil-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
77. 1-cloro-4-(4'-metil-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
78. 1-cloro-4-(2',4'-difluór-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
79. 1-cloro-4-(2'-metil-4'-fluór-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
80. 1-cloro-4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-pentan-4-ol.
- 25 81. 1-cloro-4-(4-fenoxifenil)-pentan-4-ol.
82. 1-cloro-4-(4-*o*-fluórfenoxi-fenil)-pentan-4-ol.
83. 1-cloro-4-(4-*m*-fluórfenoxi-fenil)-pentan-4-ol.
84. 1-cloro-4-(4-*p*-fluórfenoxi-fenil)-pentan-4-ol.
85. 1-cloro-4-(4-*o*-clorofenoxi-fenil)-pentan-4-ol.
- 30 86. 1-cloro-4-(4-*m*-clorofenoxi-fenil)-pentan-4-ol.

87. 1-cloro-4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-pentan-4-ol.
88. 1-cloro-4-(4-o-bromofenoxi-fenil)-pentan-4-ol.
89. 1-cloro-4-(4-m-bromofenoxi-fenil)-pentan-4-ol.
90. 1-cloro-4-(4-p-bromofenoxi-fenil)-pentan-4-ol.
91. 1-cloro-4-(4-o-toliloxi-fenil)-pentan-4-ol.
92. 1-cloro-4-(4-m-toliloxi-fenil)-pentan-4-ol.
93. 1-cloro-4-(4-p-toliloxi-fenil)-pentan-4-ol.
94. 1-cloro-4-[4-(2,4-difluorfenoxi)-fenil]-pentan-4-ol.
95. 1-cloro-4-[4-(2-metil-4-flúorfenoxi)-fenil]-pentan-4-ol.
96. 1-cloro-4-[4-(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-pentan-4-ol.

Ejemplo 97

Una mezcla de 27,9 g de 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, 8,7 g de KF, 10 cc de etilenglicol y 5 cc de dietilenglicol se calienta durante 8 horas a 140 - 150°. Se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-flúor-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 90 - 92°.

Ejemplos 98 - 128

Análogo al ejemplo 97 se obtiene de los correspondientes compuestos de 1-cloro con KF:

98. 1-flúor-3-(4-bifenilil)-butan-3-ol.
99. 1-flúor-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
100. 1-flúor-3-(3'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
101. 1-flúor-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
102. 1-flúor-3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
103. 1-flúor-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
104. 1-flúor-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
105. 1-flúor-3-(3'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
106. 1-flúor-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
107. 1-flúor-3-(2'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.

108. 1-flúor-3-(3'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
109. 1-flúor-3-(4'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
110. 1-flúor-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
111. 1-flúor-3-(2'-metil-4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
5 112. 1-flúor-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
113. 1-flúor-3-(4-fenoxi-fenil)-butan-3-ol.
114. 1-flúor-3-(4-o-flúorfenoxifenil)-butan-3-ol.
115. 1-flúor-3-(4-m-flúorfenoxifenil)-butan-3-ol.
116. 1-flúor-3-(4-p-flúorfenoxifenil)-butan-3-ol.
10 117. 1-flúor-3-(4-o-clorofenoxifenil)-butan-3-ol.
118. 1-flúor-3-(4-m-clorofenoxifenil)-butan-3-ol.
119. 1-flúor-3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-3-ol.
120. 1-flúor-3-(4-o-bromofenoxifenil)-butan-3-ol.
121. 1-flúor-3-(4-m-bromofenoxifenil)-butan-3-ol.
15 122. 1-flúor-3-(4-p-bromofenoxifenil)-butan-3-ol.
123. 1-flúor-3-(4-o-toliloxifenil)-butan-3-ol.
124. 1-flúor-3-(4-m-toliloxifenil)-butan-3-ol.
125. 1-flúor-3-(4-p-toliloxifenil)-butan-3-ol.
126. 1-flúor-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butan-3-ol.
20 127. 1-flúor-3- $\sqrt{4}$ -(2-metil-4-flúorfenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butan-3-ol.
128. 1-flúor-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butan-3-ol.

Ejemplo 129

A una solución de 7,6 g de NaCN en 100 cc de sulfóxido dimetílico se agrega a 80° una solución de 27,9 g de
25 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol en 60 cc de sulfóxido dimetílico. Se calienta durante 6 horas a 80 - 90°, se vierte sobre hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-ciano-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 118 - 120°.

Ejemplos 130 - 160

Análogo al ejemplo 129 se obtiene de los correspondientes compuestos de 1-cloro con NaCN:

130. 1-ciano-3-(4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 95-96°
- 5 131. 1-ciano-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
132. 1-ciano-3-(3'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
133. 1-ciano-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
134. 1-ciano-3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
135. 1-ciano-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 136-138°
- 10 136. 1-ciano-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
137. 1-ciano-3-(3'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
138. 1-ciano-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.
139. 1-ciano-3-(2'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
140. 1-ciano-3-(3'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
- 15 141. 1-ciano-3-(4'-metil-4-bifenilil)-butan-3-ol.
142. 1-ciano-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
143. 1-ciano-3-(2'-metil-4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.
144. 1-ciano-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol.
145. 1-ciano-3-(4-fenoxifenil)-butan-3-ol.
- 20 146. 1-ciano-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.
147. 1-ciano-3-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.
148. 1-ciano-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.
149. 1-ciano-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
150. 1-ciano-3-(4-m-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
- 25 151. 1-ciano-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 68 -
70°
152. 1-ciano-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
153. 1-ciano-3-(4-m-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
154. 1-ciano-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol.
- 30 155. 1-ciano-3-(4-o-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.

156. 1-ciano-3-(4-m-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.
157. 1-ciano-3-(4-p-toliloxi-fenil)-butan-3-ol.
158. 1-ciano-3- $\overline{4}$ -(2,4-difluórfenoxi)-fenil- $\overline{7}$ -butan-3-ol.
159. 1-ciano-3- $\overline{4}$ -(2-metil-1-flúorfenoxi)-fenil- $\overline{7}$ -butan-3-ol.
5 160. 1-ciano-3- $\overline{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil- $\overline{7}$ -butan-3-ol.

Ejemplo 161

2,6 g de 1-ciano-3-(4-fenoxifenil)-butan-3-ol 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 una hora, se 10 evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-ciano-3-(4-p-clorofenoxifenil)-butan-3-ol, p.f. 68 - 70°.

Ejemplo 162

De 12,7 g de 1-bromo-2-flúoretano y 0,7 g de Li 15 en 200 cc de THF se prepara una solución de 2-flúoretillitio y a ésto se gotea entonces, bajo nitrógeno a 5-10°, una solución de 21,4 g de 4-p-flúorfenil-acetofenona en 300 cc de THF. Después de agitar durante una hora a unos 20° se hidroliza bajo agitación el alcoholato formado de fórmula 20 $p-F-C_6H_4-p-C_6H_4-C(OLi)(CH_3)-(CH_2)_2F$ mediante goteado de 50 cc de agua, después de 150 cc de ácido sulfúrico 3-n. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-flúor-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 90 - 92°.

Ejemplo 163

25 Una solución de bromuro de magnesio 4'-flúor-4-bifenilílico, obtenida de 2,51 g de 4'-flúor-4-bromo-bifenilo y 0,24 g de magnesio en 100 cc de éter, se gotea bajo agita-

bión a 20° a una solución de 0,9 g de 1-flúorbutan-3-ona en 40 cc de éter, se agita aún durante 2 horas, el alcoholato obtenido se descompone con hielo y solución de NH₄Cl saturada, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-flúor-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 90 - 92°.

Ejemplo 164

A 2,78 g de 1-cloro-3-(4'-amino-4-bifenilil)-butan-3-ol [obtenible por nitración de 1-cloro-3-(4-bifenilil)-butan-3-ol y reducción del 1-cloro-3-(4'-nitro-4-bifenilil)-butan-3-ol obtenido] se agregan a 0° 3 cc de ácido clorhídrico concentrado, después, bajo agitación a 0°, una solución de 1,4 g de NaNO₂ en 6 cc de agua. Después de agregar una solución de 0,7 g de ácido bórico en 1,5 g de ácido flúorhídrico al 60 % se agita durante 40 minutos, se filtra, se lava con agua, metanol y éter, se seca y el flúorborato diazónico así obtenido se calienta hasta terminar la descomposición a unos 150°. Se obtiene el 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 78 - 79°.

Ejemplo 165

2,78 g de 1-cloro-3-(4'-amino-4-bifenilil)-butan-3-ol se disuelven en 30 cc de ácido clorhídrico al 10 %, se mezcla a 0 - 5° con una solución de 0,7 g de NaNO₂ en 2 cc de agua, la solución de sal diazónica obtenida se gotea lentamente a una solución caliente de Cu₂Cl₂ (obtenida por introducción de SO₂ en una solución caliente de 2,1 g de sulfato de cobre y 2,6 g de NaCl en 13 cc de agua), se calienta durante otros 30 minutos a 90 - 95°, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-cloro-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 98 - 100°.

Ejemplo 166

Análogo al ejemplo 164 se obtiene con Cu_2Br_2 el 1-cloro-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol.

Ejemplo 167

5 Análogo al ejemplo 164 se obtiene de 1-ciano-3-(4-p-amino-feroxi-fenil)-butan-3-ol [obtenible por nitración de 1-ciano-3-(4-fenoxi-fenil)-butan-3-ol y ulterior reducción] el 1-ciano-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 68 - 70°.

10 Ejemplo 168

2,6 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-1,3-diol [obtenible por reacción según Reformatskij de 4-p-flúorfenil-acetofenona con bromoacetato de etilo/cinc al 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butirato de etilo y reducción con LiAlH_4] se agitan con 5 cc de SOCl_2 durante 2 horas a 20°, se vierte sobre hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 78 - 79°.

Ejemplo 169

20 Una solución de 2.6 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1,3-butandiol en 10 cc de piridina se gotea a -5° bajo agitación a una mezcla de 1 g de PBr_3 , 1 cc de piridina y 3 cc de benceno. A continuación se agita durante 24 horas a 20°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-bromo-3-(4'-
25 flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 72 - 74°.

Ejemplo 170

4,14 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-1,3-diol-
1-p-toluenosulfonato [obtenible por tosilación del diol] se
calientan con 2,9 g de KF en 5 cc de dietilenglicol durante
5 10 horas a 140°, se enfría, se elabora en la forma usual y
se obtiene el 1-flúor-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol,
p.f. 90 - 92°.

Ejemplo 171

A una solución de 10,3 g de NaBr en 200 cc de DMF
10 se agregan 33,8 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-1,3-diol-
1-metansulfonato (obtenible del diol y cloruro metancsulfo-
nílico en piridina), se deja reposar durante 100 horas a
25°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-bromo-3-
(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 72 - 74°.

15 Ejemplo 172

9,7 g de KCN se disuelven en 150 cc de DMF y se
gotea una solución de 40 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-bu-
tan-1,3-diol-1-bencenosulfonato en 150 cc de DMF bajo agita-
ción a 20°. Se calienta durante 6 horas a 80°, se vierte so-
20 bre agua de hielo y se elabora en la forma usual. Se obtiene
el 1-ciano-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 118 -
120°.

Los ejemplos a continuación se refieren a prepara-
dos farmacéuticos, que contienen los fenilalcanoles de fór-
25 mula I:

Ejemplo A: Tabletetas

Una mezcla de 1 kg de 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bife-
nilil)-butan-3-ol, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de pa-

tata, 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 sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

5 Análogo al ejemplo A se presnan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual con un revestimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, traganta y colorante.

Ejemplo C: Cápsulas

10 5 kg de 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 250 mg de la sustancia activa.

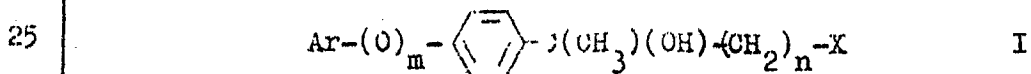
15 En forma análoga se obtienen tabletas, grageas, y cápsulas que contengan una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

N O T A .-

20 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.

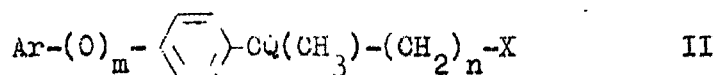
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de fenilalcanoles de fórmula general I

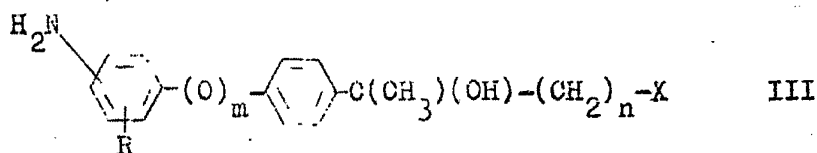


donde Ar significa un resto fenilo insustituído o sustituido

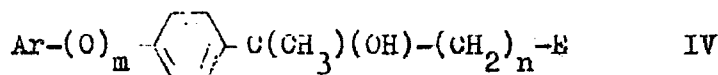
una o dos veces por F, Cl, Br y/o CH₃, X significa F, Cl, Br o CN, m es 0 ó 1 y n es 2 ó 3, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II:



5 donde Q significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado y Ar, X, m y n tienen los significados arriba señalados, se trata con un medio solvulizante o porque un compuesto amino de fórmula general III:



10 donde R significa H, F, Cl, Br, CH₃ o NH₂ y X, m y n tienen los significados arriba indicados, se diazota y la sal diazónica obtenida se trata a continuación con un agente de halogenización; o porque un compuesto de fórmula general IV:



15 donde E significa un grupo hidroxil libre o funcionalmente modificado, se hace reaccionar con un haluro o cianuro inorgánico y porque, en caso dado, en un compuesto de fórmula I obtenido el resto X se transforma por tratamiento con un haluro o cianuro inorgánico en otro resto X y/o en el resto Ar, 20 mediante tratamiento con agentes clorantes o bromizantes se introducen uno o dos átomos de cloro o bromo.

2.- Procedimiento para la obtención de fenilalcanoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 JUN 1911

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

J. M. GONZALEZ AGUIRRE Y COMPA
P. E. Fundador J. Suarez Diaz

