

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



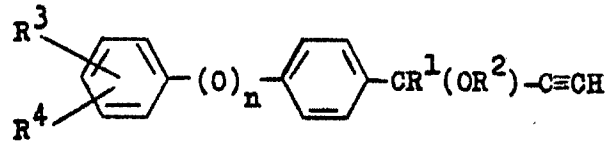
ESPAÑA

|    |    |    |                         |    |    |
|----|----|----|-------------------------|----|----|
| 19 | ES | 11 | NUMERO                  | 10 | A1 |
|    |    | 21 | <b>448989</b>           |    |    |
|    |    | 22 | FECHA DE REPRESENTACION |    |    |
|    |    |    | 7 JUN. 1976             |    |    |

PATENTE DE INVENCION

|   |                                |                                      |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 60 PRIORIDADES:   |                                |                                      |
| 61 NUMERO   | 62 FECHA                       | 63 PAIS                              |
| P 25 27 352.3   | 19.6.75                        | Alemania                             |
| 64 FECHA DE PUBLICIDAD  | 65 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|   | C07C//A61K                     |                                      |
| 67 TITULO DE LA INVENCION   |                                |                                      |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS ALQUINICOS.                          |                                |                                      |
| 68 SOLICITANTE (S)  |                                |                                      |
| MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.                               |                                |                                      |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE   |                                |                                      |
| 61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.  |                                | 29 MAR. 1977                         |
| 69 INVENTOR (ES)  |                                |                                      |
| Dr. Hans-Adolf Kurmeier, Dr Dieter Orth, Dr. Erich Schacht,<br>Dr. Albrecht Wild. |                                |                                      |
| 70 TITULAR (ES)   |                                |                                      |
|   |                                |                                      |
| 71 REPRESENTANTE  |                                |                                      |
| GOMEZ-ACEBO.  |                                |                                      |

La invención se refiere a nuevos derivados alquímicos de fórmula general I,



I

5 donde R<sup>1</sup> significa H, alquilo con hasta 4 átomos de carbono o fenilo, R<sup>2</sup> significa H, acilo alifático con hasta 6 átomos de carbono o aroilo con hasta 11 átomos de carbono, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, en cada caso, significan H, F, Cl o Br y n representa 0 ó 1, así como sus sales metálicas fisiológicamente compatibles.

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

15 Se ha descubierto que estos compuestos, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. En especial, se presentan efectos antiflogísticos, tal y como se ha podido demostrar, por ejemplo, en el ensayo Adjuvans-Arthritis según el método de Newbould (Brit. J. Pharmacol., tomo 21, (1963), páginas 127-136) en las ratas.

20 Además se presentan, por ejemplo, efectos analgéticos y antipiréticos, demostrables según los métodos para ello usuales. Presentan, además, propiedades reductoras del nivel de colesteroína (demostrable según el método de Levine et al., Automation in Analytical Chemistry, Technicon

25 Symposium 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28), reductoras del nivel de triglicéridos (demostrable según el mé-

todo de Noble y Campbell, Clin. Chem., tomo 16 (1970) páginas 166 - 170) y propiedades inhibitoras de la agregación de trombocitos.

5 Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Además, son adecuados como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

Para mayor sencillez se denomina a continuación el resto fenilo terminal sustituido por  $R^3$  y  $R^4$  como "A".

10 Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I así como sus sales metálicas fisiológicamente compatibles. En estos compuestos significa el resto  $R^1$  preferentemente metilo y el resto  $R^2$  preferentemente H. Los restos  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes. Uno de ellos significa preferentemente H y el otro H, F o Cl. También tienen preferencia los compuestos, en los cuales  $R^3$  y  $R^4$ , ambos, significan F. El resto  $R^1$  puede asumir, además, el significado de H, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.butilo, o terc.butilo. El resto  $R^2$  significa también acilo alifático con hasta 6 átomos de carbono, así, especialmente, acetilo, propionilo, butirilo o pivaloilo, además formilo, isobutirilo, pentanoilo, 2-metilbutirilo o hexanoilo. Con el significado arilo con hasta 11 átomos de carbono es  $R^2$  preferentemente benzoilo, pero puede significar, por ejemplo, también o-, m- o p-metilbenzoilo, o-, m- o p-fluorbenzoilo, o-, m- o p-clorobenzoilo, naftil-1-carbonilo o naftil-2-carbonilo.

15

20

25

El resto A más arriba definido en los compuestos I significa preferentemente, por lo tanto, un resto fenilo insustituido o simplemente sustituido o un resto fenilo sus-

30

tituido por 2 átomos de flúor. Un sustituyente individual está preferentemente en la posición p, pero se puede encontrar también, sin embargo, en la posición o ó m. En el caso de la doble sustitución están los suatituyentes  $R^3$  y  $R^4$  preferentemente en la posición 2,4. Asimismo pueden encontrarse, sin embargo, también en la posición 2,3, 2,5, 2,6, 3,4 ó 3,5.

En detalle, significa el resto A preferentemente fenilo, o-, m- o, especialmente, p-flúorfenilo, o-, m- o, especialmente p-clorofenilo ó 2,4-diflúorfenilo, además o-, m- o p-bromofenilo, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diflúorfenilo, 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- o, especialmente, 2,4-diclorofenilo, cloro-flúor-fenilo, tal como 2-cloro-3-, -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, bromo-flúorfenilo tal como 2-bromo-4-flúor- ó 4-bromo-2-flúor-fenilo, bromo-cloro-fenilo, tal como 2-bromo-4-cloro- ó 4-bromo-2-cloro-fenilo.

Si el parámetro  $n = 1$ , entonces significa el grupo  $A-(O)_n-(p)-C_6H_4$  preferentemente 4-(4-clorofenoxi)-fenilo. Por lo demás, el parámetro  $n$  es preferentemente 0; por lo tanto, significa el grupo  $A-(O)_n-(p)-C_6H_4$  entonces preferentemente un resto bifenililo-4 sustituido o sin sustituir en el grupo fenilo terminal.

Por lo tanto, son objeto de la invención especialmente aquéllos compuestos de fórmula I, en los cuales como mínimo uno de los restos o parámetros  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  o  $n$  tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados.

Algunos grupos preferentes de compuestos se pueden expresar mediante las fórmulas parciales Ia a If a continuación, que corresponden a la fórmula I y donde los restos y parámetros no designados con más detalle tienen los significados indicados en la fórmula I, pero donde, sin embargo,

5 en Ia el resto A arriba definido significa fenilo, flúorfenilo o diflúorfenilo;

10 en Ib el resto A significa fenilo, o- ó p-flúorfenilo o 2,4-diflúorfenilo;

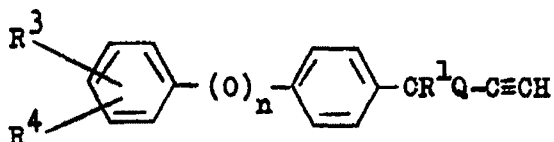
en Ic el resto A significa fenilo, o- ó p-flúorfenilo, p-clorofenilo ó 2,4-diflúorfenilo,  
R<sup>1</sup> significa metilo,  
R<sup>2</sup> significa H y  
15 n representa O;

en Id el resto A significa fenilo, o- o p-flúorfenilo, p-clorofenilo ó 2,4-diflúorfenilo,  
R<sup>1</sup> significa metilo,  
R<sup>2</sup> significa acilo alifático con 2-5 átomos de carbono o benzoílo y  
20 n representa O;

en Ie el resto A significa fenilo, o- o p-flúorfenilo, p-clorofenilo ó 2,4-diflúorfenilo,  
R<sup>1</sup> significa metilo,  
25 R<sup>2</sup> significa H y  
n representa l y

en If el resto A significa fenilo, o- o p-flúorfenilo, p-clorofenilo ó 2,4-diflúorfenilo,  
R<sup>1</sup> significa metilo,  
30 R<sup>2</sup> significa acilo alifático con 2-5 átomos de carbono o benzoílo y  
n representa l.

Objeto de la invención es asimismo un procedimiento para la obtención de derivados alquínicos de fórmula general I, así como de sus sales metálicas fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



II

donde Q significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen los significados indicados se hacen reaccionar con un agente solvolizante y porque, en caso dado, un compuesto obtenido de fórmula general I (R<sup>2</sup> = H) se trata con un agente de acilación y/o un compuesto obtenido de fórmula I, mediante tratamiento con una base, se transforma en una sal metálica fisiológicamente compatible o un compuesto de fórmula I se libera de una sal.

La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa 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 mencionadas reacciones. Aquí se puede también hacer uso de variantes conocidas no mencionadas con más detalle.

Los compuestos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son, en parte, conocidos. Siempre

que sean nuevos se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos. Los productos de partida se pueden formar, en caso deseado, también in situ, de manera que no se aislen de la mezcla de reacción, sino haciéndolos reaccionar seguidamente a los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se obtienen por solvólisis, especialmente hidrólisis de compuestos de fórmula II. En éstos significa el resto Q un grupo hidroxil funcionalmente modificado, que se puede presentar, por ejemplo, como grupo alcoholato metálico, pero también como grupo aciloxi.

Preferentemente significa el resto Q un grupo de alcoholato metálico OM, en el que el resto M significa el equivalente de un átomo de metal, así, por ejemplo, un equivalente de un átomo de metal alcalino o un átomo de metal alcalinotérreo, especialmente de Li, Na, K, Rb, Cs, o uno de los grupos MgHal, CaHal, SrHal, o BaHal (Hal=Cl, Br o I). El resto M puede significar, sin embargo, también un equivalente de un átomo de metal pesado, por ejemplo, de metales del 1º y 2º grupo secundarios del sistema periódico (por ejemplo, cobre, cinc, cadmio o mercurio).

Los compuestos de fórmula II (Q = OM) se preparan preferentemente in situ. Se pueden obtener especialmente por reacción de compuestos carbonilo de fórmula A-(p)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO-R<sup>1</sup> ó A-O-(p)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COR<sup>1</sup> (donde A y R<sup>1</sup> tienen los significados indicados) con acetilidas metálicas.

Así, por ejemplo, es posible hacer reaccionar los mencionados compuestos de carbonilo con acetilidas de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, preferentemente NaC≡CH o LiC≡CH, pero también KC≡CH o Ca(C≡CH)<sub>2</sub>, en un disolvente

inerte a temperaturas entre 0 y 100°, preferentemente entre 15 - 50°. Como disolventes inertes entran aquí en consideración, por ejemplo, los éteres inferiores de cadena abierta, tales como dietil-, diisopropil- o diisobutiléteres, los éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano (THF) o dioxano, acilamidas inferiores, tales como formamida o acetamida, dialquilacilamidas inferiores, tales como dimetilformamida (DMF), dietilformamida o dimetilacetamida, alcanalacetales inferiores, tales como metilal, sulfóxido dimetílico (DMSO) y/o sulfóxido dietílico. En caso dado, se introducirá durante la reacción un gas inerte, tal como N<sub>2</sub> o Ar.

En lugar de las acetilidas de metal alcalino se pueden emplear también complejos diamínicos de los mismos, por ejemplo, etilendiamina, preferentemente el complejo acetilida de litio-etilendiamina. Esta reacción se realiza con ayuda de los mencionados disolventes, por ejemplo, THF, DMSO y/o dioxano, preferentemente a temperatura ambiente y en presencia de un gas inerte tal como N<sub>2</sub>.

Ventajosamente se realiza la reacción de los compuestos carbonilo con acetilidas de metal alcalino o de metal alcalinotérreo también empleando agentes que formen con acetileno bajo las condiciones de reacción indicadas acetilidas in situ. Ejemplos para ello son las amidas, hidruros o enolatos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, los metales alcalinos y alcalinotérreos mismos o los compuestos organometálicos de metal alcalino, tales como fenil- o naftalin-sodio, -potasio o -litio. A la inversa, la reacción se puede realizar también transformando los compuestos carbonilo arriba mencionados (por ejemplo, sus enolatos) en sus compuestos de metal alcalino o de metal alcalino-

térreo y seguir reaccionando éstos in situ con acetileno.

En caso dado, se pueden emplear para la reacción de los compuestos de fórmula  $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$  o  $A-O-(p)-C_6H_4-CO-R^1$  con acetileno también catalizadores alcalinos, tales como hidróxidos, alcoholatos o carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, NaOH, KOH,  $NaOCH_3$ ,  $KOCH_3$ ,  $Na_2CO_3$  o  $K_2CO_3$ . Se trabaja en disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos tales como benceno, tolueno o xileno (en caso dado, bajo adición de un 0,5 - 5 % en peso de ácido oleínico) o con disolventes activos, tales como éteres cíclicos (por ejemplo, THF, dioxano), dialquilamidas con restos alquilo inferior y acilo (por ejemplo, DMF), éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter o di-terc.butiléter, piridina y/o alcoholes de cadenas inferiores, tales como metanol o etanol bajo las condiciones de reacción arriba indicadas. El hidróxido potásico se emplea preferentemente en éter en presencia de poco etanol; se trabaja preferentemente a  $20 - 50^\circ$  con un exceso de KOH durante un período de reacción más largo (por ejemplo, 6 - 24 horas) y bajo ligera sobrepresión de acetileno (por ejemplo, 2 - 15 atmósferas, preferentemente unas 8 atmósferas).

La reacción de compuestos de fórmulas  $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$  o  $A-O-(p)-C_6H_4-CO-R^1$  con acetilidas de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, preferentemente con acetilida de sodio o de litio, además también acetilida de calcio o de potasio) se puede efectuar también en amoníaco líquido, en caso dado bajo adición de uno de los disolventes inertes arriba mencionados. Preferentemente se mantiene aquí la mezcla de reacción bajo saturación con acetileno. Se precisan temperaturas entre  $-77$  y  $-33^\circ$  y se deja reaccio-

nar entre unos 30 minutos y 48 horas, preferentemente entre 1 y 14 horas. En caso dado, se recomienda el empleo de presión (por ejemplo, 1 a 50 atmósferas); la temperatura de reacción puede encontrarse entonces más alta, por ejemplo, entre -30 y +30°.

Según otra forma de ejecución se obtienen los compuestos II (Q = OM; M = equivalente de un átomo de metal pesado, tal como Ag, Cu o Hg) también in situ por etinilización de los compuestos A-(p)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO-R<sup>1</sup> y A-O-(p)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO-R<sup>1</sup> en presencia de un catalizador, preferentemente en solución acuosa bajo sobrepresión de acetileno y temperatura más elevada (50 - 150°). Como catalizadores entran en consideración para ello los acetilidas de los metales del 1º y 2º grupo secundario del sistema periódico, por ejemplo, acetilida de cobre o de mercurio, también los compuestos de adición de los mismos con acetileno. Estos catalizadores pueden estar aplicados sobre soportes, tales como SiO<sub>2</sub> finamente repartido o bien mezclados con ellos. El acetileno empleado puede estar diluido por un gas inerte, tal como, por ejemplo, N<sub>2</sub>, así en proporción 2 : 1. La reacción ha terminado después de 20 minutos hasta 36 horas, preferentemente después de aproximadamente 1/2 hasta 6 horas.

Además, los compuestos de fórmula II (Q = OM) se pueden obtener también de compuestos carbonilo de fórmula A-(p)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO-R<sup>1</sup> o A-O-(p)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO-R<sup>1</sup> y haluro de magnesio etínico bajo las condiciones usuales de una síntesis según Grignard, preferentemente en disolventes inertes, tales como éteres inferiores o superiores (por ejemplo, dietiléter, diisopropiléter, dietilenglicoldietil- o bien -dibutyléter), éteres cíclicos (por ejemplo, THF o dioxano) y/o te-

5 traclorocarbono a temperaturas entre unos 0 y 70, preferentemente entre 0 hasta 30°. En lugar del haluro de magnesio etinílico se pueden emplear también otras acetilidas metálicas de fórmula  $M-C\equiv CH$ , por ejemplo, haluros de zinc o cadmio etinílicos o acetilida de plata, bajo las condiciones de reacción iguales o similares.

10 Los compuestos de fórmula II se obtienen también por reacción de compuestos de carbonilo de fórmulas  $A-(p)-C_6H_4-CO-C\equiv CH$  o  $A-O-(p)-C_6H_4-CO-C\equiv CH$  con haluro de magnesio alquílico o por reacción de compuestos de fórmula  $R^1-CO-C\equiv CH$  con un haluro de magnesio bifenilílico o fenoxifenílico de fórmula  $A-(p)-C_6H_4-MgHal$  o  $A-O-(p)-C_6H_4-MgHal$  (Hal = Cl, Br o I) por síntesis según Grignard bajo las condiciones de reacción arriba indicadas. En lugar de los mencionados  
15 compuestos de magnesio organometálicos se pueden emplear para esta reacción también los correspondientes derivados de litio de fórmula  $R^1Li$  o  $A-(p)-C_6H_4-Li$  o  $A-O-(p)-C_6H_4-Li$ . Aquí se trabaja bajo las mismas condiciones de reacción.

20 Los compuestos carbonilo de fórmula  $A-(p)-C_6H_4-CO-C\equiv CH$  o  $A-O-(p)-C_6H_4-CO-C\equiv CH$  se obtienen, por ejemplo, por reacción de haluros de ácido carboxílico de fórmulas  $A-(p)-C_6H_4-COX$  o  $A-O-(p)-C_6H_4-COX$  (X = Cl o Br) con acetilidas de plata o de metal alcalino en, por ejemplo, tetracloro-  
25 carbonilo  $R^1-CO-C\equiv CH$  por reacción correspondiente de haluros de ácido carboxílico de fórmula  $R^1COX$ . Los compuestos de carbonilo de fórmulas  $A-(p)-C_6H_4-CO-R^1$  y  $A-O-(p)-C_6H_4-COR^1$  se obtienen finalmente por acilación según Friedel-Crafts de los compuestos de fórmulas  $A-C_6H_5$  o  $A-O-C_6H_5$  con  
30 cloruros de ácido de fórmula  $R^1COCl$  o (en caso de que  $R^1$

sea fenilo) también por reacción de benceno con cloruros de ácido de fórmulas  $A-(p)-C_6H_4-COCl$  o  $A-O-(p)-C_6H_4-COCl$  en presencia de  $AlCl_3$ .

5 Los acetilidas metálicos de fórmula  $M-C\equiv CH$  se pueden obtener según métodos en sí conocidos por reacción de acetileno con un metal alcalino tal como Li, Na o K, con un hidruro de metal alcalino tal como LiH, NaH o KH o un amida de metal alcalino tal como  $LiNH_2$ ,  $NaNH_2$  o  $KNH_2$  en un disolvente anhidro, tal como dioxano, DMSO, THF  
10 y/o amoniaco líquido.

El resto Q en los compuestos de fórmula II se puede presentar además en forma de un grupo aciloxi, por ejemplo, como grupo alcanoiloxi, donde el grupo alcanoiloxi posee preferentemente hasta 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo u oenantoilo) o como grupo benzoiloxi, además,  
15 como grupo alquilo o arilsulfoniloxi (donde el resto alquilo contiene preferentemente 1 hasta 6, el resto arilo preferentemente 6 hasta 10 átomos de carbono), como grupo alcoxi (donde el grupo alquilo contiene preferentemente hasta 6 átomos de carbono), grupo ariloxi (donde el grupo arilo contiene preferentemente 6 a 10 átomos de carbono) o  
20 grupo aralquilo (donde el grupo aralquilo tiene preferentemente 7 a 11 átomos de carbono). El resto Q puede significar además Cl, Br o I (un grupo éster de hidrácido halogenado).  
25

Los compuestos II, en los cuales el resto Q significa un grupo alcanoiloxi, benzoiloxi, alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, se obtienen por reacción de los compuestos II (Q = Cl o Br) con las sales alcalinas de los ácidos correspondientes. Por reacción de los mencionados compues-  
30

5       tos de halógeno II con los correspondientes alcoholatos de metal alcalino se obtienen además los compuestos II, en los cuales Q representa un grupo éter; por reacción de los compuestos II (Q = Cl o Br) con ioduro potásico en acetona, además, los compuestos II (Q = I).

10       La solvólisis de los compuestos II se logra en medio ácido, neutro o alcalino a temperaturas entre unos -20 y 300°. Como catalizadores ácidos se emplean convenientemente HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o ácido acético así como también sales de reacción ácida tales como cloruro amónico, como catalizadores básicos el hidróxido sódico, potásico o cálcico, el carbonato sódico o potásico. Como disolvente se selecciona preferentemente agua, alcoholes inferiores tales como metanol o etanol, éteres tales como THF o dioxano, amidas 15       tales como DMF, nitrilos, tales como acetonitrilo y/o sulfonas tales como tetrametilsulfona, especialmente las mezclas que contienen agua.

20       Los alcoholatos metálicos preferentes como productos de partida, de fórmula II (Q = OM) convenientemente no se aislan, sino que una vez formados 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°.

25       En caso deseado es posible esterificar un alcohol obtenido de fórmula I (R<sup>2</sup> = H) con un ácido carboxílico orgánico (por ejemplo, un ácido alcánico con hasta 6 átomos de carbono o un ácido arilcarboxílico con hasta 11 átomos de carbono) o uno de sus derivados reactivos (por ejemplo, un haluro o anhídrido, tal como cloruro acetílico, cloruro 30       de ácido p-clorobenzóico, bromuro acetílico o anhídrido

acético). La esterificación se logra convenientemente en presencia de un catalizador ácido o básico, por ejemplo, de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, o de un intercambiador de iones ácidos, o de una base, por ejemplo, de un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH o KOH, de un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico o potásico o de una base orgánica tal como piridina, en caso dado en presencia de un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno o xileno a temperaturas entre unos 0° y unos 140°, especialmente entre 20 y 100°. La esterificación se efectúa preferentemente con el correspondiente cloruro o anhídrido de ácido en piridina a temperatura ambiente. Los alcoholes I (R<sup>2</sup> = H) se pueden esterificar también con cetenos. Los formiatos I (R<sup>2</sup> = CHO) se obtienen convenientemente de los alcoholes I (R<sup>2</sup> = H) por calentamiento con ácido fórmico en exceso.

Los compuestos de fórmula I se pueden transformar por reacción con una base en una de sus sales metálicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre-I y cobre-II.

A la inversa, los compuestos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas mediante tratamiento con ácidos o agua.

Los compuestos de fórmula I contienen un centro de asimetría y se presentan generalmente en forma racémica. Los racematos se pueden separar con ayuda de métodos mecánicos o químicos conocidos, tal y como se indican en la literatura, en sus antípodas ópticos.

Los compuestos de fórmula I y/o en caso dado sus sales metálicas fisiológicamente compatibles 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 parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles polietilénicos, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestestina. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y los liofilizados obtenidos emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Estos preparados pueden estar esterilizados o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, estabilización y/o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Si se desea, pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, vitaminas.

Las sustancias de la presente invención se administran, por regla general, en analogía a los antiflogísticos conocidos, que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre unos 5 y 500 mg, especialmente entre

10 y 250 mg por unidad de dosificación. La dosis diaria se encuentra preferentemente entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende, sin embargo, de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial empleado, de la edad, del peso corporal, del estado de salud general, del sexo, de la alimentación, del momento de administración y vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de los medicamentos y de la gravedad de la enfermedad en cuestión, para la cual vale la terapia. 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 a continuación significa "elaboración usual":

Se agrega, si es necesario, 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.

En lo anterior y a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados.

#### Ejemplo 1

Una mezcla de 0,84 g de hidruro sódico y 18 cc de DMSO seco se calienta bajo nitrógeno durante 30 minutos a 70 - 75°. Después de enfriar y agregar 10 cc de THF seco y una reducida cantidad de trifenilmetano (como indicador) se introduce acetileno hasta desaparecer el color rojo. Bajo

conducción a través de nitrógeno se agrega entonces una solución de 7,4 g de 4'-flúor-4-acetilbifenilo (obtenible de 4-flúorbifenilo y cloruro acético en presencia de  $AlCl_3$ ) en 20 cc de THF y 7 cc de DMSO. La mezcla de reacción que se forma y que contiene sodio-3-(4'-flúor-bifenilil-4)-but-1-in-3-olato se hidroliza con solución acuosa de cloruro amónico y se elabora en la forma usual. Se obtiene la 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-hidroxitina-1; p.f. 80 - 82°.

Ejemplos 2 a 46

- 10 Análogo al ejemplo 1 se pueden obtener de los correspondientes derivados de acetilbifenililo o acetil-4-fenoxifenilo y acetilida sódica los compuestos siguientes:
2. 3-(bifenilil-4)-3-hidroxitina-1, p.f. 90 - 92°
  3. 3-(2'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1, p.f. 86-88°
  - 15 4. 3-(3'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  5. 3-(2'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  6. 3-(3'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  7. 3-(4'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1, p.f. 106-107°
  8. 3-(2'-bromo-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  - 20 9. 3-(3'-bromo-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  10. 3-(4'-bromo-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1, p.f. 114-116°
  11. 3-(2',3'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  12. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1, p.f. 64-66°
  - 25 13. 3-(2',5'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  14. 3-(2',6'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  15. 3-(3',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  16. 3-(3',5'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  17. 3-(2',3'-dicloro-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1
  - 30 18. 3-(2',4'-dicloro-bifenilil-4)-3-hidroxitina-1

19. 3-(2',5'-dicloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1
20. 3-(2',6'-dicloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1
21. 3-(3',4'-dicloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1
22. 3-(3',5'-dicloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1
- 5 23. 3-(2',4'-dibromo-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1
24. 3-(4-fenoxifenil)-3-hidroxi-butina-1
25. 3- $\sqrt{4}$ -(2-flúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
26. 3- $\sqrt{4}$ -(3-flúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
27. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1, p.f. 54 -  
10 56°
28. 3- $\sqrt{4}$ -(2-clorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
29. 3- $\sqrt{4}$ -(3-clorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
30. 3- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1, p.f. 55 -  
57°
- 15 31. 3- $\sqrt{4}$ -(2-bromofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
32. 3- $\sqrt{4}$ -(3-bromofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
33. 3- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
34. 3- $\sqrt{4}$ -(2,3-diflúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
35. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
- 20 36. 3- $\sqrt{4}$ -(2,5-diflúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
37. 3- $\sqrt{4}$ -(2,6-diflúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
38. 3- $\sqrt{4}$ -(3,4-diflúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
39. 3- $\sqrt{4}$ -(3,5-diflúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
40. 3- $\sqrt{4}$ -(2,3-diclorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
- 25 41. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
42. 3- $\sqrt{4}$ -(2,5-diclorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
43. 3- $\sqrt{4}$ -(2,6-diclorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
44. 3- $\sqrt{4}$ -(3,4-diclorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
45. 3- $\sqrt{4}$ -(3,5-diclorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1
- 30 46. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-butina-1.

Ejemplo 47

Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de 8 g de 4'-flúor-4-propionilbifenilo (obtenible de 4-flúor-bifenilo y cloruro propiónico, en presencia de  $AlCl_3$ ) con acetilida sódica y ulterior hidrólisis la 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-pentina-1; p.f. 69 - 71°.

Ejemplos 48 a 116

Análogo al ejemplo 47 se obtienen de los correspondientes derivados de 1-formil-, 1-propionil-, 1-butilil-, 1-pentanoil- ó 1-benzoil-bifenilil- o -(4-fenoxi)-fenilo con acetilida sódica los correspondientes compuestos alquí-micos:

48. 3-(bifenilil-4)-3-hidroxi-propina
49. 3-(2'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-propina
- 15 50. 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-propina
51. 3-(2'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-propina
52. 3-(4'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-propina
53. 3-(4'-bromo-bifenilil-4)-3-hidroxi-propina
54. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-propina
- 20 55. 3-(4-fenoxifenil)-3-hidroxi-propina
56. 3- $\sqrt{4}$ -(2-flúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-hidroxi-propina
57. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-hidroxi-propina
58. 3- $\sqrt{4}$ -(2-clorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-hidroxi-propina
59. 3- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-hidroxi-propina
- 25 60. 3- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-hidroxi-propina
61. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-hidroxi-propina
62. 3-(bifenilil-4)-3-hidroxi-pentina-1
63. 3-(2'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-pentina-1
64. 3-(2'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-pentina-1
- 30 65. 3-(4'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-pentina-1

66. 3-(4'-bromo-bifenilil-4)-3-hidroxi-pentina-1
67. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-pentina-1
68. 3-(4-fenoxifenil)-3-hidroxi-pentina-1
69. 3- $\sqrt{4}$ -(2-flúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-pentina-1
- 5 70. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-pentina-1
71. 3- $\sqrt{4}$ -(2-clorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-pentina-1
72. 3- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-pentina-1
73. 3- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-pentina-1
74. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-pentina-1
- 10 75. 3-(bifenilil-4)-3-hidroxi-hexina-1
76. 3-(2'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-hexina-1
77. 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-hexina-1
78. 3-(2'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-hexina-1
79. 3-(4'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-hexina-1
- 15 80. 3-(4'-bromo-bifenilil-4)-3-hidroxi-hexina-1
81. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-hexina-1
82. 3-(4-fenoxifenil)-3-hidroxi-hexina-1
83. 3- $\sqrt{4}$ -(2-flúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-hexina-1
84. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-hexina-1
- 20 85. 3- $\sqrt{4}$ -(2-clorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-hexina-1
86. 3- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-hexina-1
87. 3- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenil]-3-hidroxi-hexina-1
88. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-3-hidroxi-hexina-1
89. 3-(bifenilil-4)-3-hidroxi-heptina-1
- 25 90. 3-(2'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-heptina-1
91. 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-heptina-1, p.f. 61 -  
63<sup>o</sup>
92. 3-(2'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-heptina-1
93. 3-(4'-cloro-bifenilil-4)-3-hidroxi-heptina-1
- 30 94. 3-(4'-bromo-bifenilil-4)-3-hidroxi-heptina-1

95. 3-(2',4'-difluor-bifenilil-4)-3-hidroxi-heptina-1  
96. 3-(4-fenoxifenil)-3-hidroxi-heptina-1  
97. 3- $\overline{4}$ -(2-flúorfenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-hidroxi-heptina-1  
98. 3- $\overline{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-hidroxi-heptina-1  
5 99. 3- $\overline{4}$ -(2-clorofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-hidroxi-heptina-1  
100. 3- $\overline{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-hidroxi-heptina-1  
101. 3- $\overline{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-hidroxi-heptina-1  
102. 3- $\overline{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-hidroxi-heptina-1  
103. 3-(bifenilil-4)-3-fenil-3-hidroxi-propina  
10 104. 3-(2'-flúor-bifenilil-4)-3-fenil-3-hidroxi-propina  
105. 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-fenil-3-hidroxi-propina,  
p.f. 95 - 97°  
106. 3-(2'-cloro-bifenilil-4)-3-fenil-3-hidroxi-propina  
107. 3-(4'-cloro-bifenilil-4)-3-fenil-3-hidroxi-propina  
15 108. 3-(4'-bromo-bifenilil-4)-3-fenil-3-hidroxi-propina  
109. 3-(2',4'-difluor-bifenilil-4)-3-fenil-3-hidroxi-propina  
110. 3-(4-fenoxifenil)-3-fenil-3-hidroxi-propina  
111. 3- $\overline{4}$ -(2-flúorfenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-fenil-3-hidroxi-propina  
112. 3- $\overline{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-fenil-3-hidroxi-propina  
20 113. 3- $\overline{4}$ -(2-clorofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-fenil-3-hidroxi-propina  
114. 3- $\overline{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-fenil-3-hidroxi-propina  
115. 3- $\overline{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-fenil-3-hidroxi-propina  
116. 3- $\overline{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil $\overline{7}$ -3-fenil-3-hidroxi-propina.

Ejemplo 117

- 25                    214 g de 4'-flúor-4-acetilbifenilo se gotean en  
el transcurso de 3 horas a una solución de acetilida sódica  
obtenida de 25 g de sodio, en 600 cc de amoníaco líquido.  
La mezcla se agita durante 150 minutos a -35°, después se  
agrega a la solución que contiene el sodio-3-(4'-flúor-  
30 bifenilil-4)-but-1-in-3-olato, 65 g de cloruro amónico y el

amoníaco se evapora durante unas 12 horas. Después de la elaboración usual se obtiene la 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxitbutina-1; p.f. 80 - 82°.

Ejemplo 118

5                   8,34 g de litio se introducen a -70° durante 3 horas en 900 cc de amoníaco líquido, saturado con acetileno. Una vez desaparecido el color azul se agregan 214 g de 4'-flúor-4-acetilbifenilo en 200 cc de éter en el transcurso de 1 hora, al mismo tiempo que se introduce acetileno.

10 A continuación se evapora el amoníaco a +25° de la solución que contiene el litio-3-(4'-flúor-bifenilil-4)-but-1-in-3-olato y, al mismo tiempo, se agrega tanto éter, de manera que el volumen de la mezcla se mantenga constante. Después de

15 retirar el amoníaco se interrumpe la introducción de acetileno y se deja reposar durante 12 horas a 20°. Después se hidroliza con 150 cc de agua y la capa etérica se elabora en la forma usual. Se obtiene la 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxitbutina-1; p.f. 80 - 82°.

Ejemplo 119

20                   A una suspensión de 1,38 g de complejo de acetilida de litio-etilendiamina en una mezcla de 3 cc de THF absoluto y 4 cc de DMSO absoluto se gotea bajo conducción a través de acetileno una solución de 2,47 g de 4'-cloro-4-acetildifeniléter (obtenible de 4-cloro-difeniléter y cloruro acético en presencia de AlCl<sub>3</sub>) en 6 cc de THF y 2 cc de DMSO. Se agita durante una hora conduciendo nitrógeno a través, la solución que contiene el litio-3-[4-(4-clorofenoxi)-fenil]-but-1-in-3-olato se mezcla con una solución acuosa de cloruro amónico, se vierte sobre agua y se elabo-

ra en la forma usual. Se obtiene la 3- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-  
fenil $\sqrt{7}$ -3-hidroxi-butina-1, p.f. 55 - 57<sup>o</sup>.

Ejemplo 120

De 8 g de magnesio, 52,5 g de bromobenceno y acetileno se prepara una solución de acetileno-bromuro de magnesio y bajo agitación y enfriamiento se mezcla con 71 g de 4'-flúor-4-acetilbifenilo en 200 cc de éter. La solución se mantiene durante 3 días a 20<sup>o</sup> y a continuación, para la hidrólisis del bromuro de 3-(4'-flúorbifenilil-4)-but-1-inil-3-oximagnesio, se mezcla con agua de hielo. Después se acidifica con ácido sulfúrico diluido y se extrae con éter. Después de secar sobre sulfato sódico y retirar el disolvente se obtiene la 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1; p.f. 80 - 82<sup>o</sup>.

Ejemplo 121

Una solución de 22,4 g de (4'-flúorbifenilil-4)-etinilcetona (obtenible de 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-hidroxi-propina-1 por oxidación con trióxido de cromo/ácido sulfúrico en agua/acetona) en 100 cc de dietiléter absoluto se gottea a una solución de Grignard, enfriada a 0<sup>o</sup>, que previamente se preparó de 5,3 g de magnesio y 31,2 g de ioduro metílico en 200 cc de dietiléter. Se deja subir la temperatura bajo agitación a 20<sup>o</sup> y la solución que contiene el ioduro de 3-(4'-flúorbifenilil-4)-but-1-in-3-ioximagnesio se hidroliza con solución acuosa de cloruro amónico en la forma usual. Se obtiene la 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1; p.f. 80 - 82<sup>o</sup>.

Ejemplo 122

Una solución de 6,8 g de acetilacetileno en 50 cc de dietiléter se agrega a 0° a una solución de 70 g de ioduro de 4'-flúor-bifenilil-4-magnesio (obtenible por nitración de 4-flúorbifenilo, reducción del 4'-flúor-4-nitrobifenilo que se forma a la amina, transformación de la misma al 4'-flúor-4-iodo-bifenilo según Sandmeyer y ulterior reacción con magnesio) en 400 cc de dietiléter. Bajo agitación se deja subir la temperatura a 20° y se sigue agitando aún durante 2 horas a 20°. Para la hidrólisis del bromuro de 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-but-1-in-3-ilo x magnesio se agrega solución acuosa de cloruro amónico y se elabora en la forma usual. Se obtiene la 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1; p.f. 80 - 82°.

15 Ejemplo 123

Una solución de 6,8 g de acetilacetileno en 50 cc de dietiléter se agrega a 0° a una solución de 35 g de 4-litio-4'-flúor-bifenilo (obtenible por bromación de 4-flúorbifenilo y ulterior reacción con litio) en 200 cc de dietiléter. Después de calentar a 20° se hierve la solución durante 2 horas, a continuación se mezcla, para la hidrólisis del litio-3-(4'-flúor-bifenilil-4)-but-1-in-3-olato, con solución acuosa de cloruro amónico y se elabora en la forma usual. Se obtiene la 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1; p.f. 80 - 82°.

Ejemplo 124

Una mezcla de 5 g de 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-hidroxi-butina-1, 25 cc de anhídrido acético y 25 cc de piridina se calienta durante 20 horas a 60°. Después se vierte

en agua y se elabora en la forma usual. Se obtiene la 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1; p.f. 103 - 104°.

Ejemplos 125 a 196

5 Análogo al ejemplo 124 se pueden obtener por acilación de los correspondientes derivados de 3-bifenilil- y 3-(4-fenoxi-fenil)-3-hidroxi-propina-1 (o bién -butina-1, -pentina-1, -hexina-1, -heptina-1) los siguientes compuestos de fórmula I:

125. 3-(bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1
- 10 126. 3-(2'-flúor-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1, p.f. 66-68°
127. 3-(3'-flúor-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1
128. 3-(4'-bromo-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1, p.f. 121 - 123°
129. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1, p.f. 15 99-101°
130. 3-(3',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1
131. 3-(3',5'-diflúor-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1
132. 3-(2',4'-dicloro-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1
133. 3-(2',4'-dibromo-bifenilil-4)-3-acetoxibutina-1
- 20 134. 3-(4-fenoxi-fenil)-3-acetoxibutina-1
135. 3- $\overline{4}$ -(2-flúorfenoxi)-fenil-3-acetoxibutina-1
136. 3- $\overline{4}$ -(3-flúorfenoxi)-fenil-3-acetoxibutina-1
137. 3- $\overline{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-acetoxibutina-1
138. 3- $\overline{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenil-3-acetoxibutina-1
- 25 139. 3- $\overline{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenil-3-acetoxibutina-1
140. 3- $\overline{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-3-acetoxibutina-1
141. 3- $\overline{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil-3-acetoxibutina-1
142. 3- $\overline{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil-3-acetoxibutina-1
143. 3-(bifenilil-4)-3-acetoxipropina
- 30 144. 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-acetoxipropina

145. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-acetoxipropina  
146. 3-(4-fenoxifenil)-3-acetoxipropina  
147. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-acetoxipropina  
148. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-3-acetoxipropina  
5 149. 3-(bifenilil-4)-3-acetoxipentina-1  
150. 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-acetoxipentina-1  
151. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-acetoxipentina-1  
152. 3-(4-fenoxifenil)-3-acetoxipentina-1  
153. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-acetoxipentina-1  
10 154. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-3-acetoxipentina-1  
155. 3-(bifenilil-4)-3-acetoxihexina-1  
156. 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-acetoxi-hexina-1  
157. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-acetoxi-hexina-1  
158. 3-(4-fenoxifenil)-3-acetoxihexina-1  
15 159. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-acetoxi-hexina-1  
160. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-3-acetoxihexina-1  
161. 3-(bifenilil-4)-3-acetoxi-heptina-1  
162. 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-acetoxi-heptina-1  
163. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-acetoxi-heptina-1  
20 164. 3-(4-fenoxifenil)-3-acetoxi-heptina-1  
165. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-acetoxi-heptina-1  
166. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-3-acetoxi-heptina-1  
167. 3-(bifenilil-4)-3-fenil-3-acetoxipropina  
168. 3-(4-flúor-bifenilil-4)-3-fenil-3-acetoxipropina  
25 169. 3-(2',4'-diflúor-bifenilil-4)-3-fenil-3-acetoxipropina  
170. 3-(4-fenoxifenil)-3-fenil-3-acetoxipropina  
171. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-fenil-3-acetoxipropina  
172. 3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-3-fenil-3-acetoxi-  
propina  
30 173. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-formiloxi-butina-1

174. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-propioniloxi-butina-1  
175. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-butiriloxi-butina-1  
176. 3-(bifenilil-4)-3-pivaloiloxi-butina-1  
177. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-pivaloiloxi-propina  
5 178. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-pivaloiloxi-butina-1  
179. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-pivaloiloxi-pentina-1  
180. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-pivaloiloxi-hexina-1  
181. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-pivaloiloxi-heptina-1  
182. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-fenil-3-pivaloiloxi-propina  
10 183. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-hexanoiloxi-butina-1  
184. 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-benzoiloxi-butina-1  
185. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-formiloxi-butina-1  
186. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-propioniloxi-butina-1  
187. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-butiriloxi-butina-1  
15 188. 3-(4-fenoxifenil)-3-pivaloiloxi-butina.  
189. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-pivaloiloxi-propina  
190. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-pivaloiloxi-butina-1  
191. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-pivaloiloxi-pentina-1  
192. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-pivaloiloxi-hexina-1  
20 193. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-pivaloiloxi-heptina-1  
194. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-fenil-3-pivaloiloxi-  
propina  
195. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-hexanoiloxi-butina-1  
196. 3- $\sqrt{4}$ -(4-flúorfenoxi)-fenil-3-benzoiloxi-butina-1.

25 Ejemplo 197

Una mezcla de 1 g de 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-hidroxi-butina en 20 cc de agua conteniendo etanol se agita fuertemente con un exceso de solución amoniaca de cloruro de cobre-I y el precipitado se separa por filtración. Se obtiene la sal de cobre-I de la 3-(4'-flúorbifenilil-4)-3-

30

hidroxibutina como polvo amorfo.

Los ejemplos siguientes se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen las sustancias de la fórmula general I o bien sus sales fisiológicamente compatibles:

5 Ejemplo A: Tablet

Una mezcla compuesta de 1 kg de 3-(4'-flúor-bifenilil-4)-3-hidroxibutina-1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa a tabletas en la forma usual, de manera que cada tableta contenga 100 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas, que a continuación se dotan de un recubrimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

15 Ejemplo C: Cápsulas

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

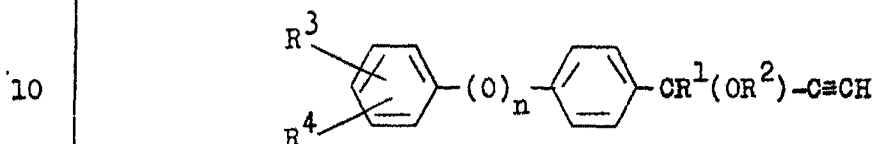
20 En forma análoga se obtienen tabletas, grageas y cápsulas, que contengan una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o bien de sus sales fisiológicamente compatibles.

NOTA .-

5 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.

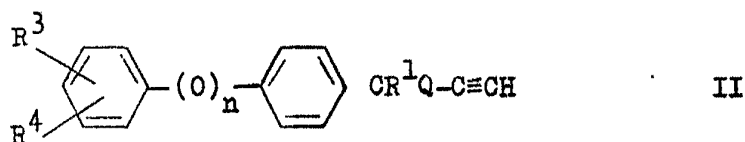
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de derivados alquínicos de fórmula general I,



I

15 donde R<sup>1</sup> significa H, alquilo con hasta 4 átomos de carbono o fenilo, R<sup>2</sup> significa H, acilo alifático con hasta 6 átomos de carbono o arilo con hasta 11 átomos de carbono, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, en cada caso, significan H, F, Cl o Br y n representa 0 ó 1, así como sus sales metálicas fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



donde Q significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y n tienen los significados indicados se hacen reaccionar con un agente solvolizante y porque, en caso dado, un compuesto obtenido de fórmula general I (R<sup>2</sup> = H) se trata con un agente de acilación y/o un com-

puesto obtenido de fórmula I, mediante tratamiento con una base, se transforma en una sal metálica fisiológicamente compatible o un compuesto de fórmula I se libera de una sal.

5

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

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

18 JUN. 1976  
Madrid,

MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

Dr. Friedrich Schödl

