



10	ES	11	456350	10	A I
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			28 FEB. 1977		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 24 50 989.5	26 de octubre de 1.974	ALEMANIA
P 25 23 565.8	28 de mayo de 1.975	ALEMANIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C, CO7D, A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE NITROGENO ARA- LIFICADOS.		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Joachim Gante, Dr. Hans-Adolf Kurmeier, Dr. Erich Schacht, Dr. Werner Mehrof, Dr. Dieter Orth, Dr. Albrecht Wild, Dr. Zdenek Simane		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME-GOMEZ-ACEBO Y MODET		

PATENTE DE INVENCION

Ref: sg-24 50 989-V.

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS
DE NITROGENO ARALIFATICOS.

=====

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

=====

La presente invención se refiere a nuevos compues-
tos de nitrógeno aralifáticos de fórmula general I

R-A-Z

I

5

donde R significa un resto 4-bifenililo ó 4-fenoxifenilo, una

o varias veces sustituido por F, Cl y/o Br, A significa
-CH(CH₃)-CH₂-(CH₂)_n-, -C(CH₃)=CH-(CH₂)_n- ó -C(OH)(CH₃)-CH₂-
(CH₂)_n-, Z significa -NR¹R², imidazol-1-ilo, ftalimido ó
3,4-dihidro-4-oxo-ftalazin-1-il-amino, R¹ y R² (iguales o di-
5 ferentes) en cada caso significan H, alquilo, azaalquilo o
acilo, en cada caso con 1-6 átomos de carbono, o juntos alqui-
leno con 4-7 átomos de carbono, 3-oxapentametileno ó 3-R³-3-
azapentametileno, R³ significa H, alquilo o hidroxialquilo,
en cada caso con hasta 6 átomos de carbono y n representa 0,
10 1 ó 2, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamen-
te compatibles.

La invención tenía el cometido de hallar nuevos com-
puestos que se pudiesen emplear para la preparación de medica-
mentos. Este cometido se solucionó mediante la puesta a dis-
15 posición de los compuestos de fórmula I.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I,
con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmaco-
lógicas. En especial, se presentan efectos antiflogísticos,
tal y como se pueden demostrar, por ejemplo, en el ensayo
20 adyuvans-artritis según el método de Newbould (Brit. J. Phar-
macol. 21 (1963) páginas 127-136) en las ratas. Además, pre-
sentan efectos antiarterioescleróticos, reductores del nivel
de colesteroína (demostrable en el suero de las ratas según
el método de Levine et al., Automation en Analytical Chemis-
25 try, Technicon Symposium 1967, Mediad, New York, páginas
25-28) y efectos reductores del nivel de triglicéridos (demos-
trable según el método de Noble y Campbell, Clin. Chem. 16
(1970), páginas 166-170). Además, se pueden observar efectos
analgéticos, antipiréticos, inductores de las enzimas, fibri-
30 nolíticos e inhibidores de la agregación de los trombocitos

según los métodos para ello usuales.

5 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos. Por ejemplo, las aminas primarias de fórmula I ($Z = NH_2$) se pueden transformar, por reacción con ácido nítrico, en los alcoholes correspondientes y por su oxidación en los ácidos carboxílicos correspondientes que, a su vez, poseen valiosas propiedades
10 antiflogísticas.

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

En los compuestos de fórmula I significa el resto R preferentemente un resto 4-bifenililo ó 4-fenoxifenilo insustituído o, especialmente, sustituido en forma sencilla como se ha indicado.
15

Entre los sustituyentes del resto bifenililo tiene preferencia, en primer lugar, F, en segundo lugar, Cl. Los sustituyentes se encuentran preferentemente en la posición 4' (por ejemplo, 4'-flúor-4-bifenililo, 4'-cloro-4-bifenililo, 4'-bromo-4-bifenililo). Además tiene preferencia una sustitución del resto bifenililo en la posición 2' (por ejemplo, 2'-flúor-4-bifenililo, 2'-cloro-4-bifenililo, 2'-bromo-4-bifenililo). El resto bifenililo puede estar, sin embargo, también sustituido en la posición 2, 3 y/o 3'. Entre los restos bifenililo varias veces sustituidos tienen preferencia los sustituidos dos veces, especialmente los disustituidos en la posición 2', 4'; sin embargo, también es posible que el resto bifenililo esté sustituido 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 veces. De entre los restos bifenililo varias veces sustituidos tienen pre
20
25
30

ferencia aquéllos que llevan sustituyentes iguales, por ejemplo, difluór-4-bifenililo, tal como 2',4'-difluór-4-bifenililo, dicloro-4-bifenililo, tal como 2',4'-dicloro-4-bifenililo, dibromo-4-bifenililo, tal como 2',4'-dibromo-4-bifenililo.

5 De entre los restos bifenililo que contienen sustituyentes diferentes tienen preferencia aquéllos que llevan, como mínimo, un átomo de flúor, por ejemplo, 2'-flúor-4'-cloro-4-bifenililo, 2'-flúor-4'-bromo-4-bifenililo, 2'-cloro-4'-flúor-4-bifenililo, 2'-bromo-4'-flúor-4-bifenililo. También entre los
10 restos de bifenililo varias veces sustituidos tienen preferencia los sustituidos por flúor, por ejemplo, nonafluór-4-bifenililo.

De entre los sustituyentes del resto 4-fenoxifenilo tiene preferencia Cl. Los sustituyentes del resto 4-fenoxifenilo se encuentran preferentemente en el grupo fenoxi, especialmente en la posición p, pero también en la posición o.
15 Restos 4-fenoxifenilo sustituidos preferentes son, por ejemplo, 4-p-clorofenoxifenilo, 4-o-clorofenoxifenilo, 4-p-flúorfenoxifenilo y 4-p-bromofenoxifenilo. El grupo fenoxi puede, sin embargo, estar también sustituido en la posición m. Además, el
20 resto fenilo (sustituido en la posición 4 por el grupo fenoxi) puede estar sustituido en la posición 2, 3, 5 y/o 6 por F, Cl y/o Br. De entre los restos 4-fenoxifenilo varias veces sustituidos tienen preferencia los sustituidos dos veces,
25 especialmente en la posición 2 y en la posición 4 del grupo fenoxi; sin embargo, también es posible un resto 4-fenoxifenilo sustituido 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 veces. De entre los restos 4-fenoxifenilo varias veces sustituidos tienen preferencia aquéllos que llevan sustituyentes iguales, por ejemplo,
30 4-(2,4-difluórfenoxi)-fenilo, 4-(2,4-diclorofenoxi)-fenilo,

4-(2,4-dibromofenoxi)-fenilo ó 4-(pentafluorfenoxi)-fenilo.

El parámetro n es preferentemente 1, de manera que el resto A posee preferentemente 4 átomos de carbono. El resto A significa preferentemente $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ ó $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n-$, especialmente $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, además, por ejemplo, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$.

En la definición de los restos R^1 y R^2 significa alquilo preferentemente metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, además, por ejemplo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo (isoamilo), 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo (neopentilo), 1-hexilo ó 4-metil-1-pentilo. En el caso de que R^1 signifique alquilo R^2 será preferentemente H o el mismo grupo alquilo. El azaalquilo está preferentemente ramificado y significa preferentemente dimetilaminoetilo, tal como 2-dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, tal como 2-dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo, tal como 2- ó 3-dimetilaminopropilo. El acilo es preferentemente alcanóilo, especialmente acetilo, además, por ejemplo, formilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, trimetilacetilo, metiletacetilo, capronilo, isocapronilo, terc.butilacetilo, dietilacetilo, nicotinoilo. En caso de que R^1 signifique acilo, R^2 será preferentemente H. El alquileno está preferentemente por tetrametileno, 1- ó 2-metiltetrametileno, pentametileno, 1-, 2- ó 3-metiltetrametileno, 1,5-dimetiltetrametileno o hexametileno, además, por ejemplo, por 1- ó 2-etiltetrametileno, 1- ó 2-n-propiltetrametileno, 1- ó 2-isopropiltetrametileno, 1,2-,

1,3-, 1,4- ó 2,3-dimetiltetrametileno, 1,2-, 1,3-, 1,4-,
2,3- ó 2,4-dimetilpentametileno, 1-, 2- ó 3-etilpentametileno,
1-, 2-, 3- ó 4-metilhexametileno. R³ es preferentemente H,
metilo, etilo ó 2-hidroxietilo.

5 Por lo tanto, NR¹R² significa preferentemente amino,
metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, dimetil
amino, dietilamino, di-n-propilamino, diisopropilamino, 2-di-
metilaminoetilamino, 2-dietilaminoetilamino, 2- ó 3-dimetil-
aminopropilamino, acetamido, pirrolidino, piperidino, 2-, 3-
10 ó 4-metilpiperidino, 2,6-dimetilpiperidino, homopiperidino,
morfolino, piperazino, 4-metilpiperazino, 4-etilpiperazino
ó 4-(2-hidroxietil)-piperazino.

Por lo tanto, el objeto de la invención son espe-
cialmente aquellos compuestos de fórmula I, donde como mínimo
15 uno de los restos R, A y Z tienen uno de los significados pre-
ferentes anteriormente indicados. Algunos grupos preferentes
de compuestos se pueden expresar por las siguientes fórmulas
parciales Ia a It, que corresponden a la fórmula I y donde
los restos no designados con más detalle tienen los significa-
20 dos indicados para la fórmula I, pero donde, sin embargo,

- en Ia R significa un resto 4-bifenililo insustituído o sus-
tituído una o varias veces por F, Cl y/o Br;
- en Ib R significa un resto 4-fenoxifenilo insustituído o
sustituído una o varias veces por F, Cl y/o Br;
- 25 en Ic R significa 4-bifenililo, flúor-4-bifenililo, cloro-
4-bifenililo, bromo-4-bifenililo, diflúor-4-bifeni-
lilo, p-fenoxifenilo, 4-(clorofenoxi)-fenilo ó 4-
(bromofenoxi)-fenilo;
- en Id R significa p-bifenililo, 2'-flúor-4-bifenililo, 4'-
30 flúor-4-bifenililo, 4'-cloro-1-bifenililo, 4'-bromo-

- 4-bifenililo, 2',4'-difluór-4-bifenililo, 4-p-cloro-fenoxifenilo ó 4-p-bromofenoxifenilo;
- en Ie R significa p-bifenililo, 4'-fluór-4-bifenililo, 4'-cloro-4-bifenililo ó 4-p-clorofenoxifenilo;
- 5 en If A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$;
- en Ig A significa $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$;
- en Ih A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ó $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
- en Ii A significa $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
- 10 en Ij Z significa amino, dietilamino, 2-dietilaminoetilamino, acetamido, piperidino, 4-metilpiperidino, morfolino, 4-(2-hidroxietyl)-piperazino, imidazol-1-ilo, ftalimido ó 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazin-1-il-amino;
- en Ik Z significa amino, dietilamino, acetamido, piperidino, morfolino, imidazol-1-ilo o ftalimido;
- 15 en Il Z significa amino;
- en Im Z significa morfolino;
- en In Z significa ftalimido;
- en Io R significa un resto 4-bifenililo insustituído o sustituído una o varias veces por F, Cl y/o Br, A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ ó $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ y Z significa amino;
- 20 en Ip R significa p-bifenililo, 2'-fluór-4-bifenililo, 4'-fluór-4-bifenililo, 4'-cloro-4-bifenililo, 4'-bromo-4-bifenililo, 2',4'-difluór-4-bifenililo, 4-p-clorofenoxifenilo ó 4-p-bromofenoxifenilo, A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ y
- 30 Z significa amino, dietilamino, 2-dietilaminoetilamino, acetamido, piperidino, 4-metilpiperidino, morfolino, 4-(2-hidroxietyl)-piperazino, imidazol-1-ilo,

- ftalimido ó 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazin-1-il-amino;
- 5 en Iq R significa p-bifenililo, 2'-flúor-4-bifenililo, 4'-flúor-4-bifenililo, 4'-cloro-4-bifenililo, 4'-bromo-4-bifenililo ó 2',4'-diflúor-4-bifenililo, A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ y Z significa amino, dietilamino, 2-dietilaminoetilamino, acetamido, piperidino, 4-metilpiperidino, morfolino, 4-(2-hidroxietyl)-piperazino, imidazol-1-ilo, ftalimido ó 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazin-1-il-amino;
- 10 en Ir R significa 4-p-clorofenoxi-fenilo ó 4-p-bromofenoxi-fenilo, A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2$ ó $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ y Z significa amino, piperidino, 4-metilpiperidino, morfolino o ftalimido;
- 15 en Is R significa p-bifenililo, 4'-flúor-4-bifenililo, 4'-cloro-4-bifenililo ó 4-p-clorofenoxi-fenilo, A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ ó $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ y Z significa amino, dietilamino, acetamido, piperidino, morfolino, imidazol-1-ilo o ftalimido;
- 20 en It R significa p-bifenililo, 4'-flúor-4-bifenililo, 4'-cloro-4-bifenililo ó 4-p-clorofenoxi-fenilo, A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ ó $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ y Z significa amino.
- 25 Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I así como de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

R-Q

II

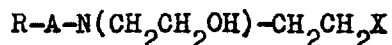
donde Q significa un resto reducible al grupo -A-Z y R, A y Z tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente reductor, o porque un compuesto que corresponde a la fórmula general I, donde, sin embargo, el grupo amino y/o el grupo hidroxilo se encuentran en forma funcionalmente modificada, se trata con un agente solvolizante, o porque un compuesto de fórmula general III

R-E

III

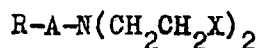
donde E significa $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}_2$ ó $-\text{A}-\text{X}$, m significa 0 ó 1, X significa Cl, Br, I, OH u OH funcionalmente modificado, reactivo y R y A tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general H-Z, o con un derivado reactivo de un compuesto de estos, o porque una amina de fórmula general IV

15



IV

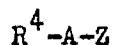
donde R, A y X tienen los significados arriba indicados, se trata con un agente disociador de HX, o porque una amina de fórmula general V



V

20

donde R, A y X tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general H_2NR^3 , o porque un compuesto de fórmula VI



VI

donde R^4 significa un resto 4-bifenililo ó 4-fenoxifenilo sustituido una o varias veces por NH_2 y en caso dado sustituido adicionalmente una o varias veces por F, Cl y/o Br, y A y Z 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 VII



o una sal de un compuesto de estos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general VIII



o una sal de un compuesto de estos, donde uno de los grupos Q^1 o Q^2 significa OH, el otro de estos grupos significa X, R^5 significa un resto p-fenileno insustituido o sustituido una o varias veces por F, Cl y/o Br, y R^6 significa un resto fenilo insustituido o sustituido una o varias veces por F, Cl y/o Br, y A, Z y X tienen los significados arriba indicados, y porque, en caso dado, un compuesto hidroxí obtenido, de fórmula I $\left[\bar{A} = -C(OH)(CH_3)-CH_2-(CH_2)_n- \right]$ se trata con un agente de deshidratación y/o un compuesto obtenido de fórmula I $\left[\bar{A} = -C(OH)(CH_3)-CH_2-(CH_2)_n- \text{ ó } -C(CH_3)=CH-(CH_2)_n- \right]$ se trata con un agente reductor, y/o en un compuesto obtenido de fórmula I, mediante tratamiento con agentes clorizantes o bromizantes, se introducen uno o varios átomos de cloro o de bromo, y/o en un compuesto obtenido de fórmula I el resto Z se transforma mediante tratamiento con agentes alquilizantes, acilantes, solvolizantes y/o reductores, en otro resto Z, y/o una base obtenida de fórmula I se transforma mediante tratamiento

con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatible.

La obtención de los compuestos de fórmula I se realiza, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como están descritos en la literatura (por ejemplo, en las obras 5 standard tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y ésto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. Aquí, se puede hacer también uso de las variantes 10 en sí conocidas y aquí no mencionadas con más detalle.

En todas las fórmulas generales indicadas anteriormente y a continuación tienen R, A y Z el significado indicado en la fórmula I, siempre que no se indique expresamente lo contrario.

15 Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son parcialmente conocidos. Se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos. Los productos de partida se pueden, en caso deseado, formar también in situ de manera que no se aislen de la mezcla de reacción sino que 20 se hagan reaccionar inmediatamente a continuación a los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, por ejemplo, por reducción de los compuestos de fórmula II. En especial, se pueden obtener así ventajosamente las aminas primarias de fórmula I (Z = NH₂). 25

En los compuestos de fórmula II significa el resto Q preferentemente el grupo -A¹-Y, donde A¹ significa -CH(CH₃)-(CH₂)_n-, -C(CH₃)=CH-(CH₂)_m- ó -C(OH)(CH₃)-(CH₂)_n-, m significa 0 ó 1 e Y significa CN, CONR¹R², CH₂NO₂, CH₂N₃, 30 CH₂NR¹-W (donde W significa un grupo bencilo u otro resto hi-

drogenolíticamente dissociable), $\text{CH}_2\text{N}(\text{W})_2$, $\text{CH}=\text{NOH}$, $\text{CHOH}-\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{CH}=\text{NR}^1$, CH_2NR^7 (donde R^7 significa un grupo alquilideno o azaalquilideno, en cada caso con 1-6 átomos de carbono, un grupo oxo-alquileno con 4-7 átomos de carbono, un grupo oxo-3-oxapentametileno o un grupo oxo-3- R^3 -3-azapentametileno) u otro resto reducible al grupo $\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$. El grupo Q puede significar además, por ejemplo: $-\text{C}(=\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)_{n+1}-\text{Z}$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$.

Los productos de partida de fórmula II son, por regla general, nuevos; se pueden obtener, sin embargo, en analogía a procedimientos conocidos. Así, las amidas de ácido de fórmula $\text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{CONR}^1\text{R}^2$ ($p = 1$ ó 2) se obtienen, por ejemplo, por acetilación según Friedel-Crafts de los bifenilos o difeniléteres de fórmula $\text{R}-\text{H}$ a las cetonas de fórmula $\text{R}-\text{COCH}_3$, reacción según Reformatskij a hidroxísteres de fórmula $\text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{COOC}_2\text{H}_5$ y reacción con un compuesto de fórmula HNR^1R^2 . La disociación de agua conduce a las amidas insaturadas de fórmula $\text{R}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-\text{CONR}^1\text{R}^2$, la reducción a las amidas saturadas de fórmula $\text{R}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{CONR}^1\text{R}^2$. La reducción de los hidroxísteres mencionados con HI conduce, bajo saponificación simultánea, a los ácidos de fórmula $\text{R}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{COOH}$, que con LiAlH_4 se pueden transformar en los correspondientes alcoholes de fórmula $\text{R}-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2\text{OH}$. Los alcoholes de fórmula $\text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2\text{OH}$ se obtienen por reducción de los hidroxísteres arriba mencionados con LiAlH_4 , los alcoholes de fórmula $\text{R}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-(\text{CH}_2)_p-\text{OH}$ por deshidratación y ulterior reducción de los hidroxísteres. Por reacción de las cetonas de fórmula $\text{R}-\text{CO}-\text{CH}_3$ con KCN se obtienen las cianhidrinas de fórmula $\text{R}-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CN}$ que

se pueden hidrolizar a las amidas de fórmula $R-C(OH)(CH_3)-CONH_2$ o a los hidroxiaácidos de fórmula $R-C(OH)(CH_3)-COOH$. La reducción de los hidroxiaácidos según distintos métodos suministra los ácidos de fórmula $R-CH(CH_3)-COOH$, los glicoles de fórmula $R-C(OH)(CH_3)-CH_2OH$ y los alcoholes de fórmula $R-CH(CH_3)-CH_2OH$. De los alcoholes mencionados se pueden obtener, en la forma usual, por ejemplo, con $SOCl_2$ o PBr_3 , los haluros correspondientes, que se pueden transformar con nitritos de metal alcalino en los correspondientes compuestos nitro de fórmula $R-A^1-CH_2NO_2$, con azidas de metal alcalino en las azidas de fórmula $R-A^1-CH_2N_3$, con aminas de fórmula $W-NH_2$ (por ejemplo, bencilamina) o $(W)_2NH$ en las aminas de fórmula $R-A^1-CH_2-NH-W$ ó $R-A^1-CH_2N(W)_2$. La oxidación de los alcoholes conduce a los aldehidos correspondientes de fórmula $R-A^1-CHO$, que con hidroxilamina se pueden transformar en las oximas correspondientes de fórmula $R-A^1-CH=NOH$ y con los compuestos de fórmula HNR^1R^2 en los correspondientes aldehído-amoniacos de fórmula $R-A^1-CHOH-NR^1R^2$ o iminas de fórmula $R-A^1-CH=NR^1$. Los nitrilos insaturados de fórmula $R-C(CH_3)=CH-CN$ se pueden obtener, por ejemplo, de las mencionadas cetonas de fórmula $R-COCH_3$ y ácido cianacético.

De entre los productos de partida de fórmula II tienen preferencia las amidas de fórmula $R-A^1-CONR^1R^2$ y los nitrilos de fórmula $R-A^1-CN$.

Los productos de partida de fórmula II se pueden transformar en los compuestos de fórmula I, por ejemplo, por hidrogenación catalítica, con hidrógeno nascente, con hidruros de metal complejo o con ayuda de otros agentes de reducción químicos. Los métodos de reducción más adecuados para los distintos productos de partida dependen, por lo general, de la

clase del grupo funcional Y, y son conocidos por el especialista por las indicaciones en la literatura. Así, por ejemplo, los nitrilos, amidas de fórmula $R-A-NH-W$ ó $R-A-N(W)_2$, las oximas y los aldehído-amoníacos se pueden hidrogenar con especial ventaja catalíticamente. Una reducción de las amidas de ácido se efectúa, por el contrario, con especial ventaja empleando hidruros de metal complejos o con diborano.

Para las hidrogenaciones catalíticas son adecuados, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel o de cobalto, además, también los catalizadores mixtos, tales como cobre-óxido de cromo. Como metales nobles entran en consideración, en primer lugar, el platino y paladio, que se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, sobre carbón, carbonato de calcio o carbonato de estroncio), como óxidos, (por ejemplo, óxido de platino) o en forma finamente repartida. Los catalizadores de níquel y cobalto se emplean convenientemente como metales Raney. Se puede hidrogenar convenientemente a presiones entre 1 y 200 atmósferas y a temperaturas entre unos -80 y $+150^{\circ}$, preferentemente entre 20 y 100° . La hidrogenación se efectúa en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, de un ácido carboxílico tal como ácido acético, de un éster, tal como acetato de etilo, de un éter, tal como tetrahidrofurano (THF) o dioxano. También se pueden emplear mezclas de disolventes, por ejemplo, también mezclas que contengan agua. Asimismo, puede ser ventajoso agregar en la hidrogenación, por ejemplo, en la hidrogenación de nitrilos, una base tal como hidróxido sódico o potásico o bien amoníaco.

Además, como agentes de reducción se pueden emplear hidruros de metal complejos tales como $LiAlH_4$, $NaBH_4$ ó

NaAl(OCH₂CH₂OCH₃)₂H₂, así como diborano, si se desea bajo adición de catalizadores tales como BF₃, AlCl₃ o LiBr. Como disolventes son adecuados para esto en especial los éteres, tales como dietiléter, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano o diglimas, así como hidrocarburos tales como benceno. Para una reducción con NaBH₄ son adecuados como disolventes, en primer lugar, los alcoholes tales como metanol o etanol. Según este método se reduce preferentemente a temperaturas entre unos -80 y +150°, especialmente entre unos 20 y 120°.

Además, como método de reducción es adecuada la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, por tratamiento de metales con ácidos o bases. Así, por ejemplo, se pueden emplear los sistemas cinc/ácido, cinc/lejía alcalina, hierro/ácido o estaño/ácido. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido acético. Como agente de reducción se puede emplear también un metal alcalino, tal como sodio, en un alcohol tal como etanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico o en fenol, además, por ejemplo, una aleación de aluminio-níquel en solución alcalina-acuosa o alcalina-acuosa-alcohólica, así como amalgama de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. En estos métodos se encuentran las temperaturas de reacción entre unos 0 y unos 150°, preferentemente entre unos 20 y 120°.

Los compuestos de partida de fórmula II se pueden transformar también por reducción catódica en los compuestos de fórmula I, convenientemente en medio acuoso-alcohólico o acuoso-ácido acético. Otros agentes de reducción adecuados son, por ejemplo, el ditionito sódico en solución acuoso-alcohólica o alcalina, además, hidróxido de hierro(II), cloruro

de estaño(II); ácido sulfhídrico, hidrogenosulfuros, sulfuros, polisulfuros, hidrazina, empleándose todos ellos según las condiciones indicadas en la literatura para tales reducciones.

5 Mediante selección adecuada de los reactantes y las condiciones de reacción se logran también reducciones selectivas. Así, se pueden reducir las bases de Schiff, que contienen en el resto A¹ un enlace doble C-C, con LiAlH₄ a las aminas insaturadas correspondientes.

10 Los compuestos de fórmula I se obtienen además por solvólisis, preferentemente hidrólisis a partir de compuestos de partida que corresponden a la fórmula I, pero donde, sin embargo, el grupo amino y/o el grupo hidroxil está presente en forma funcionalmente modificada.

15 Los productos de partida para la solvólisis son, por regla general, nuevos, pero se pueden obtener, sin embargo, en analogía a métodos en sí conocidos. En estos productos de partida se trata, en detalle, por ejemplo, de derivados acílicos de las aminas de fórmula I, especialmente de las amidas de fórmula R-A-NR¹-Ac (donde Ac significa un resto acilo arbitrario, sin embargo, distinto a R², cuya naturaleza no es crítica, ya que es disociado durante la solvólisis, pero que, sin embargo, posee preferentemente 7-10 átomos de carbono, por ejemplo, aróilo con hasta 10 átomos de carbono, tal como benzoílo). Las amidas mencionadas se obtienen, por ejemplo, 25 por alquilación, según Friedel-Crafts, de los bifenilos de fórmula R-H con halógeno-amidas de fórmula Cl-A-NR¹-Ac o Br-A-NR¹-Ac. Además, como productos de partida son de mencionar los isocianatos de fórmula R-A-NCO, que se forman como productos intermedios, no aislados, en la disociación según Hofmann 30 de correspondientes amidas de ácido de fórmula R-A-CONH₂, en

la disociación según Curtius de las azidas correspondientes de fórmula $R-A-CON_3$, en la disociación según Lossen de los ácidos hidroxámicos correspondientes de fórmula $R-A-CO-NHOH$ o en la disociación según Schmidt de ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula $R-A-COOH$. Los ácidos carboxílicos de fórmula $R-A-COOH$, en que se basan los productos de partida para estas reacciones de disociación, se obtienen, por ejemplo, por acilación según Friedel-Crafts de los bifenilos o bien difeniléteres de fórmula $R-H$ con anhídrido de ácido succínico a los cetoácidos de fórmula $R-COCH_2CH_2COOH$ y ulterior reacción con ioduro de magnesio metílico a hidroxiaácidos de fórmula $R-C(OH)(CH_3)-CH_2CH_2COOH$ así como, en caso deseado, ulterior deshidratación y/o reducción.

Los productos de partida para la solvólisis, en los cuales el grupo OH está funcionalmente modificado, son, por ejemplo, los alcoholatos correspondientes, especialmente los alcoholatos de magnesio o de litio, tal y como se forman como productos de reacción en la reacción según Grignard o en las reacciones con compuestos de organolitio, los ésteres (por ejemplo, los ésteres de ácido carboxílico, poseyendo el resto ácido carboxílico preferentemente hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo, acetilo o benzoílo, los ésteres de ácido alquilo o arilsulfónico, donde el resto alquilo contiene preferentemente 1-6, el resto arilo preferentemente 6-10 átomos de carbono) y los éteres (por ejemplo, los alquiléteres, donde el grupo alquilo contiene preferentemente hasta 6 átomos de carbono, los ariléteres, donde el grupo arilo contiene preferentemente 6-10 átomos de carbono, y los aralquiléteres, donde el grupo aralquilo contiene preferentemente 7-11 átomos de carbono). Además, entran, por ejemplo, en consideración los

ésteres de ácido bórico que se forman intermediariamente en la hidroboración oxidativa. Además, en lugar del grupo hidroxilo puede estar un átomo de cloro o de iodo, presentándose entonces los ésteres de hidrácido halogenado correspondientes.

5 Los alcoholatos de magnesio mencionados se obtienen, por ejemplo, por reacción de cetonas de fórmula $R-CO-(CH_2)_{n+1}-Z$ con ioduro de magnesio metílico o por reacción de haluro de magnesio arílico de fórmula $R-MgCl$ o $R-MgBr$ con cetonas de fórmula $CH_3CO-(CH_2)_{n+1}-Z$. Los haluros de fórmula $R-CBr(CH_3)-(CH_2)_{n+1}-Z$ o $R-CCl(CH_3)-(CH_2)_{n+1}-Z$ se pueden obtener, por ejemplo, por halogenación de amidas de ácido de fórmula $R-A-COZ$ y ulterior reducción con $LiAlH_4$. De los haluros se obtienen los ésteres correspondientes de fórmula $R-C(OAc)(CH_3)-(CH_2)_{n+1}-Z$ por reacción con acilatos potásicos, por ejemplo, acetato potásico.

10

15

La solvólisis de estos compuestos se logra convenientemente por actuación de un disolvente, tal como agua (hidrólisis), o de un alcohol, preferentemente con 1-4 átomos de carbono (alcohólisis) en presencia de un catalizador ácido o básico, por ejemplo, de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, de un hidróxido de metal, tal como hidróxidos de sodio, potasio, calcio, bario, plomo o plata, o de una sal metálica o amónica, tal como carbonato de sodio o de potasio o cloruro amónico. Como alcoholes sirven preferentemente el metanol, etanol o isopropanol, pero también se pueden emplear mezclas de agua con uno de estos alcoholes. La solvólisis se efectúa convenientemente a temperaturas entre unos 0 y unos 120°.

20

25

En detalle, las amidas mencionadas se hidrolizan convenientemente hirviendo durante varias horas con ácido

30

clorhídrico, acuoso-alcohólico o alcohólico, o bien ácido sulfúrico, lejía sódica o lejía potásica. Convenientemente, los alcoholatos de magnesio mencionados no se aislan, sino que después de su formación en la reacción según Grignard se hidrolizan in situ con ácidos diluïdos, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o con solución acuosa de cloruro amónico. Los haluros y ésteres mencionados se saponifican preferentemente en solución o suspensión acuosa o acuoso-alcohólica, donde, si se desea, se puede agregar un facilitador de la disolución, por ejemplo, un alcohol, glicol o glicoléter. Como agente saponificador se emplean aquí convenientemente alcalis tales como NaOH o KOH.

Los compuestos de fórmula I se obtienen, además, por reacción de un compuesto de fórmula R-E (III) con un compuesto de fórmula H-Z o un derivado reactivo de un compuesto de estos, por ejemplo, un derivado de metal (tal como potasio ftalimídico). Los productos de partida de fórmula III son nuevos. Se pueden obtener, por ejemplo, por la reacción según Grignard de cetonas de fórmula $R-CO-(CH_2)_{n+1}-X$ con CH_3MgI a carbinoles de fórmula $R-C(OH)(CH_3)-(CH_2)_{n+1}-X$ y, si se desea, ulterior deshidratación y/o disociación de HX y/o reducción. Los productos de partida de fórmula H-Z son, por regal general, conocidos.

La reacción de los compuestos de fórmula III con los compuestos de fórmula H-Z se efectúa convenientemente a temperaturas entre unos 0 y unos 250° , preferentemente entre unos 50 y 120° , y a presiones entre unas 1 y unas 50 atmósferas. Se puede trabajar en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, de un éter, tal como dietiléter, diisopropil-

éter, THF, dioxano, o de un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno, xileno, o de una amida, tal como dimetilformamida (DMF), de un sulfóxido, tal como sulfóxido dimetílico. Si se desea, puede estar presente un catalizador, por ejemplo, amida
5 sódica, que también se puede producir in situ de sodio y amoníaco líquido, además, bases tales como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico. También es posible emplear como disolvente un exceso del compuesto de fórmula H-Z, convenientemente bajo el calor de la
10 ebullición. En caso de que en la fórmula III el resto E signifique el grupo -A-X, X significa preferentemente Cl, Br o I. En caso de que X signifique un grupo OH funcionalmente modificado, reactivo, entonces estará preferentemente por un grupo alquil- o arilsulfoniloxi, especialmente con hasta 10 áto-
15 mos de carbono. Las aminas secundarias de fórmula R-A-NHalquilo se pueden obtener también por calentamiento de alcoholes de fórmula R-A-OH con alquilaminas en presencia de níquel Raney.

Los derivados de morfolina de fórmula I (Z = morfo-
20 lino) se pueden obtener, además, por disociación de HX de las aminas de fórmula IV. Las aminas de fórmula IV son nuevas; se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de compuestos de halógeno de fórmula R-A-Cl o R-A-Br con aminas de fórmula
HN(CH₂CH₂OH)-CH₂CH₂X, por ejemplo, dietanolamina. En los com-
25 puestos de fórmula IV X significa preferentemente un grupo OH. Una deshidratación de tales dioles se logra, por ejemplo, por actuación de un catalizador ácido, tal como ácido sulfúrico, o de un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo
30 tal como benceno, tolueno o xileno, a temperaturas entre unos

0 y unos 150°. En caso de que el resto X en los compuestos de fórmula IV signifique un átomo de halógeno o un grupo OH funcionalmente modificado, reactivo, la disociación de HX se efectúa, por el contrario, preferentemente bajo los efectos de una base, tal como NaOH o KOH, preferentemente en medio alcohólico o acuoso-alcohólico a temperaturas entre unos 0 y unos 100°.

Los derivados de piperazina de fórmula I (Z = un grupo piperazino, en la posición 4, insustituído o sustituido por alquilo o hidroxialquilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono) se pueden obtener además por reacción de una amina de fórmula V con un compuesto de fórmula H_2NR^3 (por ejemplo, amoníaco, metilamina, 2-hidroxiethylamina). Los compuestos de fórmula V (que comprenden en sí los compuestos de fórmula IV) son nuevos; se pueden obtener de compuestos de halógeno de fórmulas R-A-Cl o R-A-Br con aminas de fórmula $HN(CH_2CH_2X)_2$ (por ejemplo, dietanolamina), pudiéndose a continuación, si se desea, transformar los grupos OH existentes en otros grupos X por reacción con, por ejemplo, $SOCl_2$ o PBr_3 . La reacción de las aminas de fórmula V con los compuestos de fórmula H_2NR^3 se efectúa, por regla general, en presencia de un disolvente inerte tal como benceno, tolueno o xileno a temperaturas entre unos 0 y unos 150°, pudiéndose agregar un catalizador, por ejemplo, un ácido fuerte, tal como ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgánico.

Además, los compuestos halogenosos de fórmula I se pueden obtener de los correspondientes compuestos amino de fórmula VI, primeramente diazotando estos, por ejemplo, haciéndolos reaccionar con una sal o con un éster del ácido nitroso (tal como $NaNO_2$ o n-butylnitrito) en ácido clorhídrico acuoso

a temperaturas entre unos -20° y $+10^{\circ}$, y la sal diazónica obtenida se transforma a continuación en el compuesto de halógeno de fórmula I deseado. Así, se obtienen los correspondientes compuestos de flúor, preferentemente, por reacción de la sal diazónica con HBF_4 al tetraflúorborato diazónico y ulterior descomposición térmica a unos $100-200^{\circ}$ 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. Si se diazota con NaNO_2 en ácido fluorhídrico anhidro se obtiene, mediante calentamiento a continuación, directamente el compuesto de flúor deseado. Un intercambio del grupo diazónico por cloro o bromo se logra preferentemente en solución acuosa caliente en presencia de Cu_2Cl_2 o Cu_2Br_2 . Los productos de partida de fórmula VI se obtienen, por ejemplo, por reducción de los correspondientes compuestos nitro, éstos, a su vez, por nitración de los correspondientes compuestos insustituídos de fórmula I.

Los derivados de difeniléter de fórmula I (R = resto 4-fenoxifenilo insustituído, o sustituido como ya se ha indicado) se pueden obtener además haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII o una sal de un compuesto de estos con un compuesto de fórmula VIII o una sal de un compuesto de estos. Los productos de partida de fórmula VII se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de compuestos de halógeno de fórmulas $\text{Q}^1\text{-R}^5\text{-A-Cl}$ ó $\text{Q}^1\text{-R}^5\text{-A-Br}$ con compuestos de fórmula HZ. Los compuestos de partida de fórmula VIII son, por regla general, conocidos. Se puede hacer reaccionar bien un fenol de fórmula VII ($\text{Q}^1 = \text{OH}$) con un compuesto de fórmula VIII ($\text{Q}^2 = \text{X}$) o un compuesto de fórmula VII ($\text{Q}^1 = \text{X}$) con un fenol

de fórmula VIII ($Q^2 = OH$).

Los fenoles se presentan en esta reacción preferentemente en forma de los fenolatos correspondientes, especialmente de los correspondientes fenolatos sódico o potásico.

5 La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente inerte, tal como DMF o hexametiltriamida de ácido fosfórico (HMPT) en presencia de catalizadores, tales como polvo de cobre, a temperaturas entre unos 50 y unos 200, preferentemente entre 80 y 130°.

10 Si se desea, un compuesto hidroxilado obtenido de fórmula $R-C(OH)(CH_3)-CH_2-(CH_2)_n-Z$ se puede deshidratizar al correspondiente compuesto insaturado de fórmula $R-C(CH_3)=CH-(CH_2)_n-Z$, convenientemente por actuación de un catalizador ácido, tal como ácido sulfúrico, o de un ácido sulfónico, tal como ácido
15 p-toluenosulfónico, en un disolvente inerte, por ejemplo, en un hidrocarburo, tal como benceno o tolueno, a temperaturas entre unos 0 y unos 150°, preferentemente entre 80 y 110°.

Además, si se desea, los compuestos de hidroxilado anteriormente mencionados de fórmula $R-C(OH)(CH_3)-CH_2-(CH_2)_n-Z$ y
20 los compuestos insaturados de fórmula $R-C(CH_3)=CH-(CH_2)_n-Z$ se pueden reducir a los compuestos saturados de fórmula $R-CH(CH_3)-CH_2-(CH_2)_n-Z$. La reducción de los compuestos hidroxilados se logra, por ejemplo, con ácido iodhídrico, preferentemente en ácido acético, a temperaturas entre 20° y (preferentemente)
25 temperatura de ebullición. Los compuestos insaturados se pueden hidrogenar preferentemente en forma catalítica, bajo las condiciones arriba indicadas, por ejemplo, en un catalizador de metal noble, tal como paladio sobre carbón, a temperatura ambiente y presión normal.

30 Además, en un compuesto obtenido de fórmula I se

pueden introducir por halogenación uno o varios átomos de cloro o de bromo según métodos descritos en la literatura. Esto es posible, por ejemplo, por reacción directa con cloro elemental o bromo en un disolvente inerte tal como éter, 5 tetraclorometano o ácido acético, pudiendo estar presentes catalizadores tales como virutas de hierro, iodo o $AlCl_3$, preferentemente a temperaturas entre unos -30 y 100° .

Además, en un compuesto obtenido de fórmula I, el resto Z se puede transformar en otro resto Z por alquilación, 10 acilación, solvólisis y/o reducción.

Por ejemplo, una amina primaria (I, $Z = NH_2$) o secundaria (I, $Z = NHalquilo$) obtenida se puede transformar por tratamiento con agentes alquilantes en una amina secundaria o terciaria de fórmula I. Como agentes alquilizantes son adecuados, según la presente invención, por ejemplo, los compuestos 15 de fórmulas R^1-X , R^2-X o, en caso dado, $X-R^1R^2-X$, por ejemplo, cloruro metílico, bromuro metílico, ioduro metílico, sulfato dimetílico, p-toluenosulfonato de metilo, cloruro etílico, bromuro etílico, ioduro etílico, sulfato dietílico, 20 cloruro, bromuro o ioduro n-propílico, etc., pero también 1,4-diclorobutano, 1,4-dibromobutano, 1,4-diiodobutano, 1,5-dicloro-, 1,5-dibromo- ó 1,5-diiodopentano, 2,2'-dicloro-, 2,2'-dibromo- ó 2,2'-diiodo-dietiléter. Además, se puede condensar con aldehídos o cetonas bajo formación de compuestos 25 de aldehído-amoniaco o bases de Schiff y, a continuación, hidrogenar éstos como arriba indicado o tratar con un agente de alquilación y a continuación hidrolizar la sal cuaternaria obtenida. Por ejemplo, una amina primaria se puede transformar por condensación con benzaldehído, en el compuesto N-benzilidénico 30 y transformar éste, con un haluro alquílico, en una de sus

sales cuaternarias que, a continuación, por ejemplo, por tratamiento con alcohol acuoso, bajo disociación de benzaldehído, se puede transformar en la amina secundaria. Además, se puede alquilar con aldehídos o cetonas bajo condiciones reductoras formándose como productos intermedios los correspondientes aldehído-amoníacos. Por ejemplo, se pueden introducir uno o dos grupos metilo con formaldehído en presencia de ácido fórmico. Además, se puede alquilar con un alcohol que posea 1-6 átomos de carbono, en presencia de níquel-Raney. La alquilación se efectúa convenientemente en presencia ó bajo ausencia de uno de los disolventes inertes mencionados a temperaturas entre unos 0 y unos 120°, preferentemente entre 40 y 100°, pudiendo estar también presente un catalizador, preferentemente una base tal como terc.butilato potásico.

Como agente acilante para la acilación de las aminas primarias o secundarias de fórmula I obtenidas son convenientemente adecuados los haluros (por ejemplo, cloruros o bromuros) o anhídridos de ácidos carboxílicos con 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, anhídrido acético, cloruro propionílico, bromuro isobutirílico, anhídrido de ácido fórmico-ácido acético o anhídrido de ácido ftálico. La adición de una base tal como piridina o trietilamina en la acilación es posible pero no necesaria. La acilación se efectúa convenientemente en presencia o bajo ausencia de uno de los disolventes inertes mencionados, por ejemplo, benceno, a temperaturas entre unos 0 y unos 160°, preferentemente entre unos 20 y 120°.

Además, en un compuesto obtenido de fórmula I (Z = ftalimido o NR^1 -acilo) se puede transformar el resto Z por solvólisis en otro resto Z (especialmente Z = NHR^1 ó 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazin-1-il-amino). Así, se pueden hidro-

lizar las imidas y amidas de fórmula I mencionadas bajo las condiciones arriba indicadas, convenientemente con ácido clorhídrico acuoso, acuoso-alcohólico o alcohólico, así como ácido sulfúrico, lejía sódica o lejía potásica a temperaturas entre unos 0 y unos 120°, preferentemente a temperatura de ebullición.

Una forma de ejecución especial de la solvólisis es la hidrazinólisis de los compuestos ftalimido de fórmula I, que con hidrazina, preferentemente en forma de hidrato de hidrazina en solución alcohólica o acuoso-alcohólica se pueden transformar a temperaturas entre unos 20 y 80° en las mencionadas dihidroftalazin-4-onas. Estas dihidroftalazin-4-onas se pueden hidrolizar bajo condiciones más benignas que las ftalimidias correspondientes a las aminas de fórmula I ($Z = NH_2$), por ejemplo, mediante breve tratamiento con ácidos minerales acuoso-alcohólicos, preferentemente con ácido clorhídrico acuoso-etanólico, a temperaturas entre 50 y 80°.

Además, es posible reducir un grupo acilo en el resto Z, según uno de los métodos arriba indicados, al correspondiente grupo alquilo, preferentemente con un hidruro de metal complejo, tal como $LiAlH_4$.

Una base de fórmula I obtenida se puede transformar con un ácido, en la forma usual, en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción son adecuados los ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así, se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido sulfamínico, además los ácidos orgánicos, en detalle, los ácidos carboxílicos o sulfóni-

cos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o hetero
cíclicos, mono o polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido
acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacéti
co, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimelínico, ácido
5 fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, áci
do málico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 3-fenil-
propiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico,
ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- y etano-
sulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxiestanosulfó-
10 nico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos
naftalin-mono- y -disulfónicos.

Las bases libres de fórmula I se pueden, si se de-
sea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases fuer-
tes tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico
o potásico.
15

Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o
varios centros de asimetría. En este caso se presentan general-
mente en forma racémica. Los racematos obtenidos se pueden se-
parar según métodos conocidos, mecánica o químicamente, en sus
20 antípodas ópticos. Preferentemente se forman los diastereóme-
ros de la mezcla racémica mediante reacción con un agente de
separación ópticamente activo. Como agente de separación son
adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales
como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltar-
tárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido máli-
25 co, ácido láctico, o los distintos ácidos canfersulfónicos
ópticamente activos, tales como el ácido β -canfersulfónico.

Naturalmente, también es posible obtener compuestos
ópticamente activos de fórmula I según los métodos arriba des-
critos empleando productos de partida que ya sean ópticamente
30

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 productos orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para la aplicación enteral, parenteral 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, colestерina. Para la aplicación enteral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas 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 y/o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación y estabilización y/o agentes de humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes. En caso deseado, pueden contener también una o varias sustancias activas ulteriores, por ejemplo, una o varias vitaminas.

Los nuevos compuestos se aplican, por regla general, en analogía a los antiflogísticos conocidos que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre 10 y 1000 mg, especialmente entre 30 y 300 mg por unidad de dosifi

5 cación. La dosis diaria se encuentra preferentemente entre
unos 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para
cada paciente depende, sin embargo, de los más distintos fac-
tores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial em-
pleado, de la edad, del peso corporal, del estado de salud ge-
neral, del sexo, de los alimentos, del momento de la adminis-
tración y de la vía de administración, de la velocidad de asi-
milación, de la combinación de medicamentos y de la gravedad
de la enfermedad en cada caso. Se da preferencia a la aplica-
ción oral.

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

15 En los ejemplos siguientes "elaboración usual" sig-
nifica: si es necesario se agrega agua o, si el producto es
una base, lejía sódica diluída, se extrae con un disolvente
orgánico que no es miscible con agua (por ejemplo, benceno,
cloroformo o diclorometano), se separa, la fase orgánica se
seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y se purifi-
ca por cromatografía y/o cristalización. En caso de que el
20 producto sea básico se puede purificar también por cristaliza-
ción de una de sus sales de adición de ácido.

Ejemplo 1

25 A una suspensión de 7,6 g de LiAlH_4 en 250 cc de
THF absoluto se gotea, bajo agitación, una solución de 23,9 g
de 3-p-bifenilil-butiroamida Δ 156 - 158°; obtenible por ace-
tilación según Friedel-Crafts de bifenilo a 4-acetilbifenilo
(p.f. 118 - 120°), reacción con bromoacetato de etilo/cinc
al 3-p-bifenilil-3-hidroxi-butirato de etilo (p.f. 55-56°),
30 tratamiento con HI/ácido acético, reacción del ácido 3-p-bi-

fenilil-butírico obtenido (p.f. 118-120°) con SOCl_2 al cloruro y reacción con amoníaco⁷ en 500 cc de THF, se hierve durante 16 horas, se mezcla bajo enfriamiento con acetato etílico, después con lejía sódica al 32 %, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-p-bifenilil-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 226 - 228°.

En forma análoga se obtienen de las amidas correspondientes:

- 2-p-bifenilil-propilamina
- 10 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-propilamina, dl-malato, p.f. 157-159°
- 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-propilamina
- 2-(4'-p-clorofenoxi-fenil)-propilamina
- 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(3-flúor-4-bifenilil)-butilamina
- 15 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butilamina, dl-malato, p.f. 156-158°
- 3-(3'-flúor-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina, hidrocloruro, p.f. 222-224°
- 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butilamina
- 20 3-(3-cloro-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butilamina, tartrato, p.f. 200-202°; hidrocloruro, p.f. 256-259°
- 25 3-(2-bromo-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(3-bromo-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(3'-bromo-4-bifenilil)-butilamina
- 3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butilamina
- 30 3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butilamina, dl-malato, p.f. 152-154°

- 3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butilamina
3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butilamina
3-(2'-flúor-4'-cloro-4-bifenilil)-butilamina
3-(2'-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-butilamina
5 3-(2'-cloro-4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina
3-(2'-bromo-4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina
3-p-fenoxifenil-butilamina
3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butilamina
3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butilamina
10 3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butilamina
3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butilamina, hidrocioruro, p.f. 125-
127°
3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butilamina
3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butilamina
15 3-[4-(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-butilamina
3-[4-(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-butilamina
3-[4-(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-butilamina
4-p-bifenilil-pentilamina
4-(4'-flúor-4-bifenilil)-pentilamina, dl-malato, p.f. 159-161°
20 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-pentilamina
4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-pentilamina.

Ejemplo 2

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 3-p-bifenilil-3-
hidroxi-butiroamida (obtenible del correspondiente éster etí-
lico (p.f. 55-56°) con NH₃) con LiAlH₄ la 3-p-bifenilil-3-hi-
droxi-butilamina. Hidrocioruro, p.f. 272-275°.

En forma análoga se obtienen de las correspondien-
tes hidroxiamidas:

- 2-p-bifenilil-2-hidroxi-propilamina
30 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-hidroxi-propilamina

- 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-hidroxi-propilamina
2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-hidroxi-propilamina
3-(2-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(3-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
5 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina, hidrocioruro,
p.f. 200-202°
3-(3'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina, p.f. 144-146°
3-(2-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
10 3-(3-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina, hidrocioruro,
p.f. 290-293°; tartrato, p.f. 191-194° (descomposición)
15 3-(2-bromo-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(3-bromo-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(2'-bromo-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(3'-bromo-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
20 3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(2'-flúor-4'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(2'-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
25 3-(2'-cloro-4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-(2'-bromo-4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butylamina
3-p-fenoxifenil-3-hidroxi-butylamina
3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-3-hidroxi-butylamina
3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-hidroxi-butylamina
30 3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-3-hidroxi-butylamina
3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-hidroxi-butylamina, p.f. 96-98°

3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-3-hidroxi-butilamina
3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-3-hidroxi-butilamina
3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluórfenoxi)-fenil/3-hidroxi-butilamina
3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil/3-hidroxi-butilamina, dl-mala
5 to, p.f. 88° (bajo descomposición).
4-p-bifenilil-4-hidroxi-pentilamina
4-(4'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-pentilamina
4-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-hidroxi-pentilamina
4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-4-hidroxi-pentilamina.

10 Ejemplo 3

Una solución de 2,37 g de 3-p-bifenilil-2-butenami-
da (obtenible de la correspondiente 3-hidroxi-butiroadida y
ácido p-toluenosulfónico en tolueno) en 30 cc de benceno se
gotea bajo agitación a una suspensión de 5 g de bis-(2-metoxi-
15 etoxi)-dihidruro de sodio-aluminio en 30 cc de benceno. Se
hierve durante la noche, se enfría, se descompone cuidadosa-
mente con agua, se elabora en la forma usual y se obtiene la
3-p-bifenilil-2-butenil-1-amina.

20 En forma análoga se obtienen de las correspondientes
butenamidas:

3-(2-flúor-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
3-(3-flúor-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
3-(3'-flúor-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
25 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
3-(2-cloro-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
3-(3-cloro-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
3-(3'-cloro-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
30 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina

- 3-(2-bromo-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(3-bromo-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(3'-bromo-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 5 3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(2'-fluor-4'-cloro-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 10 3-(2'-fluor-4'-bromo-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(2'-cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-(2'-bromo-4'-fluor-4-bifenilil)-2-butenil-1-amina
- 3-p-fenoxifenil-2-butenil-1-amina
- 3-(4-o-fluorfenoxi-fenil)-2-butenil-1-amina
- 15 3-(4-p-fluorfenoxi-fenil)-2-butenil-1-amina
- 3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-butenil-1-amina
- 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-butenil-1-amina
- 3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-butenil-1-amina
- 3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-butenil-1-amina
- 20 3-[4-(2,4-difluorfenoxi)-fenil]-2-butenil-1-amina
- 3-[4-(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-2-butenil-1-amina
- 3-[4-(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-2-butenil-1-amina.

Ejemplo 4

25 Bajo agitación se gotea una solución de 27,5 g de
3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butiroamida [p.f. 185-187°; obteni-
ble de p-clorobifenilo a través de 4-acetil-4'-clorobifenilo
(p.f. 100-103°), 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxitirato
de etilo (p.f. 71-74°) y ácido 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butí-
rico (p.f. 154-156°)] en 300 cc de THF, a una solución de 4,6
30 g de diborano en 50 cc de THF, se hierve durante dos horas,

se enfría y se mezcla con ácido clorhídrico al 25 %. Después, se vierte en agua, se elabora con lejía sódica y acetato de etilo y se obtiene la 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 256-259°.

5 Ejemplo 5

Una solución de 23,9 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butironitrilo (obtenible del amida con cloruro p-toluenosulfonámico/piridina) se hidrogena en 250 cc de metanol bajo adición de 8 g de KOH y 12 g de níquel Raney a unas 80 atmósferas y 80° durante 3 horas, se filtra, se evapora y se elabora con agua y diclorometano. Después de secar y evaporar la fase orgánica se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 222-224°.

15 Ejemplo 6

Una solución de 27,3 g de 1-nitro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano [obtenible por reducción de ácido 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butírico con LiAlH_4 al alcohol, reacción con PBr_3 al 1-bromo-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano y reacción con NaNO_2] en 500 cc de etanol caliente se mezcla con una solución de 80 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en 350 cc de agua. La mezcla se hierve durante una hora, se filtra, la solución se concentra, se elabora con lejía sódica acuosa y cloroformo y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 222-224°.

25 Ejemplo 7

Una mezcla de 24,2 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butanal [obtenible por oxidación de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butanol con CrO_3], 40 g de amoníaco líquido y 400 cc de me-

tanol se hierve durante 12 horas a 100°. Se forman aquí como productos intermedios posiblemente la 1-hidroxi-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina y 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilidena-
5 Raney, se hidrogena durante unas 20 horas a 100 atmósferas y 100°, se filtra, se evapora y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 222-224°.

Ejemplo 8

25,7 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butanaloxima
10 (obtenible del aldehído e hidroxilamina) se disuelven en 500 cc de etanol, se hidrogena en 3 g de PtO₂ a 20° y presión normal hasta terminar, se filtra, se evapora y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 222-224°.

15 Ejemplo 9

23,7 g de 3-(4'-flúorbifenilil)-2-butenitrilo (obtenible de 4-acetil-4'-flúorbifenilo y ácido cianacético) se disuelven en 150 cc de isopropanol, se agregan 15 g de NH₃ líquido y 3 g de níquel Raney humedecido con isopropanol y se
20 hidrogena a 80° y 80 atmósferas durante 4 horas. Después de filtrar y evaporar se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 222-224°.

Ejemplo 10

Una solución de 33,3 g de N-bencil-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-butilamina [obtenible por reacción de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butanol con SOCl₂ al 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano y reacción con bencilamina] en 500 cc de metanol se hidrogena en 8 g de carbón paladio al 5 % a 20° y

presión normal. Después de filtrar y evaporar se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 222-224°.

5 El mismo producto se obtiene en forma análoga de N-benciliden-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-butilamina o de N,N-dibencil-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-butilamina.

Ejemplo 11

10 Una solución de 2,79 g de 1-isobutilidenamino-3-p-bifenilil-butano (obtenible por hervor durante 5 horas de 3-p-bifenilil-butilamina con isobutiroaldehido en benceno) en 75 cc de metanol se hidrogena después de agregar 0,3 g de PtO₂ a 20° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-isobutilamino-3-p-bifenilil-butano.

15 Ejemplo 12

20 Una solución de 2,65 g de 1-isopropilimino-3-p-bifenilil-butano (obtenible de 3-p-bifenilil-butanal e isopropilamina) en 25 cc de dioxano se hidrogena en 0,2 g de platino a 20° y presión normal hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra, se evapora y se obtiene el 1-isopropilamino-3-p-bifenilil-butano.

Ejemplo 13

25 Una solución de 2,22 g de 3-p-bifenilil-2-buten-1-al (obtenible por reacción de 4-acetilbifenilo con bromuro de magnesio 2,2-dietoxietílico y tratamiento a continuación con ácido p-toluenosulfónico) y 0,6 g de isopropilamina en 25 cc en el tubo reactor durante 5 horas a 200°. Después de enfriar se agregan 0,5 g de níquel Raney humedecido con metanol y la

base de Schiff obtenida se hidrogena a 100 atmósferas y 80° durante una hora. Se enfría, se filtra y se obtiene el 1-isopropilamino-3-p-bifenilil-butano.

Ejemplo 14

5 Una solución de 2,63 g de 1-isopropilamino-3-p-bifenilil-2-buteno (obtenible de 3-p-bifenilil-2-butenal e isopropilamina) en 20 cc de éter absoluto se gotea a una solución de 0,6 g de LiAlH_4 en 20 cc de éter absoluto. A continuación, se hierve la mezcla durante 5 horas, se mezcla cuidadosamente
10 con agua, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-isopropilamino-3-p-bifenilil-2-buteno.

Ejemplo 15

Una solución de 2,77 g de 1-pirrolidino-3-p-bifenilil-1-buteno (obtenible de 3-p-bifenilil-butenal y pirrolidina) en 35 cc de etanol se hidrogena en 0,5 g de níquel Raney a 6 atmósferas y 60° durante 3 horas. El catalizador se separa por filtración, se evapora y se obtiene el 1-pirrolidino-3-p-bifenilil-butano.

Ejemplo 16

20 Una solución de 2,39 g de 3-p-bifenilil-butanaldoxima en 25 cc de ácido acético se mezcla bajo agitación con 1,5 g de polvo de cinc. Se agita durante otras 4 horas, se filtra, se diluye con agua, se pone alcalino con amoníaco y se extrae con cloroformo. Después de la elaboración usual se
25 obtiene la 3-p-bifenilil-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 226-228°.

Ejemplo 17

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de las correspon-

dientes dietilamidas, morfolidos o piperididos con LiAlH_4 :

1-dietilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 42-44°

1-piperidino-3-p-bifenilil-butan-3-ol, p.f. 102-104°

1-piperidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 107-109°

5 1-piperidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 89-91°

1-piperidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 73-75°

1-piperidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 73-75°

1-morfolino-3-p-bifenilil-butan-3-ol, p.f. 116-118°

10 1-morfolino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 152-154°

1-morfolino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 106-108°

1-morfolino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 97-99°

1-morfolino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 66-67°

15 Ejemplo 18

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-(2-oxo-piperidino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol (obtenible de 3-p-bifenilil-3-hidroxi-butilamina y bromuro 5-bromovalerílico) con LiAlH_4 el 1-piperidino-3-p-bifenilil-butan-3-ol, p.f. 102-104°.

20 Ejemplo 19

25 Una mezcla de 3,23 g de 1-(4-oxopiperidino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol (obtenible de 1-cloro-3-p-bifenilil-butan-3-ol y 4-piperidona), 1,5 g de KOH, 2,5 cc de hidrazina al 85 % y 25 cc de dietilenglicol se calienta durante una hora a 100°. La temperatura se aumenta lentamente hasta descomponer la hidrazona, se hierve aún durante 4 horas, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-piperidino-3-p-bifenilil-butan-3-ol, p.f. 102-104°.

Ejemplo 20

4,05 g de 1-dibencilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol (obtenible por reacción de 1-cloro-3-p-bifenilil-butan-3-ol con dibencilamina a 1-dibencilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol y ulterior reducción con HI) se disuelven en 50 cc de acetato de etilo y se hidrogena en 0,5 g de Pd-C al 10 % a 20° y 1 atmósfera hasta parar. Se filtra, se evapora y se obtiene la 3-p-bifenilil-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 226-228°.

Ejemplo 21

Una solución de 27,1 g de 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-pentanamida [obtenible por reacción de 4-flúorbifenilo con anhídrido de ácido succínico/AlCl₃ al ácido 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-4-oxobutánico, reacción con CH₃MgI al ácido 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-4-hidroxi-pentánico, deshidroxilación con HI/ácido acético al ácido 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-pentánico, transformación en el cloruro con SOCl₂ y reacción con NH₃] en 150 cc de dioxano se gotea a 0° a una solución de 24 g de bromo en 120 cc de lejía potásica al 20 %. Se agita aún durante una hora, se recoge en éter, se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto en bruto obtenido se hierve durante 20 horas con 60 g de KOH, 250 cc de metanol y 65 cc de agua, formándose 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butil-isocianato, que no se aísla. Después de enfriar se elabora con agua y éter y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina; hidrocloruro, p.f. 222-224°.

Ejemplo 22

Una solución de 24,4 g de 1-amino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-propan-3-ona [obtenible por reacción de 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-propan-3-ona con ftalimida-potasio y

ulterior hidrólisis/ en 200 cc de THF se gotea a 20° a una solución de Grignard preparada de 30 g de CH₃I y 5 g de magnesio en 1000 cc de éter. Se agita aún durante 4 horas, el alcoholato obtenido se descompone con agua y ácido clorhídrico diluído, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butilamina, p.f. 144-146°.

En forma análoga se obtiene por hidrólisis del alcoholato obtenido de 1-morfolino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-propan-3-ona (obtenible de 4-p-clorofenilacetofenona, morfolina y formaldehído) y CH₃MgI el 1-morfolino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 106-108°.

Ejemplo 23

Una solución de Grignard de 25,1 g de 4'-flúor-4-bromo-bifenilo (obtenible por bromización de 4-flúor-bifenilo) y 2,43 g de magnesio en 1000 cc de éter se mezcla gota a gota con 4,35 g de 1-aminobutan-3-ona en 400 cc de éter bajo agitación a 20°, se agita aún durante 2 horas, el alcoholato obtenido se descompone con ácido sulfúrico diluído, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butilamina, p.f. 144-146°.

Ejemplo 24

3,59 g de hidrocloreuro de 3-bromo-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina [obtenible por reacción de 3-hidroxi-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butiroamida con PBr₃ a la 3-bromo-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butiroamida y reducción con LiAlH₄] se disuelven en una mezcla de 15 cc de acetona y 15 cc de agua, se agrega una gota de ácido sulfúrico, se calienta durante 4 horas a 45°, se elabora en la forma usual y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butilamina, p.f. 144-146°.

Como producto secundario se forma algo de 3-(4'-flúor-4-bife-

nilil)-2-butenilamina, que se puede separar por cromatografía (en SiO_2).

Ejemplo 25

5 30,1 g de 3-acetoxi-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-butilamina [obtenible de 3-bromo-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-butilamina y acetato potásico] se hierve con 20 g de KOH en 500 cc de metanol durante 2 horas, se elabora con agua y cloroformo y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butilamina, p.f. 144-146°.

10 Ejemplo 26

24,2 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-buten-3-ol (obtenible de 4-acetil-4'-flúorbifenilo y bromuro de magnesio de vinilo) se calientan junto con 8 g de amoníaco y 0,25 g de sodio durante 8 horas a 180-200°, se enfría, se elabora con 15 agua y cloroformo y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butilamina, p.f. 144-146°.

En forma análoga se obtiene del 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-butenol la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina; hidrocloreto, p.f. 222-224°.

20 Ejemplo 27

Una solución de 26,25 g de 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano [obtenido por reacción, según Friedel-Crafts, de 4-flúor-bifenilo con cloruro 3-cloropropionílico al 4'-flúor-4-(3-cloropropionil)-bifenilo (p.f. 96-97°), reacción 25 con CH_3MgI al 1-cloro-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol (p.f. 78-79°) y reducción con HI] en 150 cc de etanol absoluto se gotea a 0° a una solución de 10 g de NH_3 en 150 cc de etanol absoluto. Se agita aún durante 2 horas a 20°, la solu-

ción se concentra, se elabora con lejía sódica acuosa y éter y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina; hidrocloreuro, p.f. 222-224°.

Ejemplo 28

5 Una solución de 2,6 g de 1-cloro-3-p-bifenilil-butan-3-ol [p.f. 68-70°; obtenible por reacción, según Friedel-Crafts, de bifenilo con cloruro 3-cloropropionílico al 4-(3-cloropropionil)-bifenilo y reacción con CH_3MgI ; ó 3,05 g de 1-bromo-3-p-bifenilil-butan-3-ol ó 3,96 g de 1-p-toluenosulfoniloxi-3-p-bifenilil-butan-3-ol] y 30 g de metilamina en 100 cc de metanol se calienta en el autoclave durante 2 horas a 120°. Después de enfriar y elaborar en la forma usual se obtiene el 1-metilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol.

15 En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos de cloro o de bromo:

- 1-metilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-metilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-metilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-etilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
- 20 1-etilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-etilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-etilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-n-propilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
- 1-n-propilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 25 1-n-propilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-n-propilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-isopropilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
- 1-isopropilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-isopropilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 30 1-isopropilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol

- 1-n-butilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-n-butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-n-butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-n-butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
5 1-isobutilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-isobutilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-isobutilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-isobutilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-sec. butilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
10 1-sec. butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-sec. butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-sec. butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-terc. butilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-terc. butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
15 1-terc. butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-terc. butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-n-pentilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-n-hexilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol.

Ejemplo 29

- 20 2,6 g de 1-cloro-3-p-bifenilil-butan-3-ol se hier-
ven con 30 cc de morfolina durante 1,5 horas, se enfría, se
elabora en la forma usual y se obtiene el 1-morfolino-3-p-bi-
fenilil-butan-3-ol, p.f. 116-118^o.

- 25 En forma análoga se obtiene de los correspondientes
compuestos de cloro o de bromo:

- 1-morfolino-2-p-bifenilil-propan-2-ol
1-morfolino-2-(4'-flúor-4-bifenilil)-propan-2-ol
1-morfolino-2-(4'-cloro-4-bifenilil)-propan-2-ol
1-morfolino-2-(4'-bromo-4-bifenilil)-propan-2-ol
30 1-morfolino-2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-propan-2-ol

- 1-morfolino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-morfolino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 152-
154^o
1-morfolino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
5 1-morfolino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 106-
108^o
1-morfolino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-morfolino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 97-99^o
1-morfolino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
10 1-morfolino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-morfolino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-morfolino-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
1-morfolino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-morfolino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
15 1-morfolino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-morfolino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 66-67^o
1-morfolino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-morfolino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol
20 1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol
1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol
1-morfolino-4-p-bifenilil-pentan-4-ol
1-morfolino-4-(4'-flúor-4-bifenilil)-pentan-4-ol
1-morfolino-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-pentan-4-ol
25 1-morfolino-4-(4'-bromo-4-bifenilil)-pentan-4-ol
1-morfolino-4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-pentan-4-ol.

Ejemplo 30

30 Análogo al ejemplo 26 se obtiene de los correspon-
dientes compuestos de cloro o de bromo con pirrolidina, pipe-
ridina, 4-metilpiperidina, homopiperidina o piperazina:

- 1-pirrolidino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
5 1-pirrolidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
10 1-pirrolidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
15 1-pirrolidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butan-3-ol
1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butan-3-ol
20 1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butan-3-ol
1-piperidino-2-p-bifenilil-propan-2-ol
1-piperidino-2-(4'-flúor-4-bifenilil)-propan-2-ol
1-piperidino-2-(4'-cloro-4-bifenilil)-propan-2-ol
1-piperidino-2-(4'-bromo-4-bifenilil)-propan-2-ol, hidroclo-
25 ruro, p.f. 245-247^o
1-piperidino-2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-propan-2-ol
1-piperidino-3-p-bifenilil-butan-3-ol, p.f. 102-104^o
1-piperidino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f.
30 107-109^o; hidrocloruro, p.f. 238 - 242^o
1-piperidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol

- 1-piperidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 90-91^o
1-piperidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 89-91^o
1-piperidino-3-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-butan-3-ol
5 1-piperidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperidino-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
1-piperidino-3-(4-o-fluorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-piperidino-3-(4-p-fluorfenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 50-51^o
10 1-piperidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-piperidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 73-75^o
1-piperidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-piperidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 73-75^o
1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol
15 1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol
1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol
1-piperidino-4-p-bifenilil-pentan-4-ol
1-piperidino-4-(4'-fluor-4-bifenilil)-pentan-4-ol
1-piperidino-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-pentan-4-ol
20 1-piperidino-4-(4'-bromo-4-bifenilil)-pentan-4-ol, hidroclo-
ruro, p.f. 282-283^o
1-piperidino-4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-pentan-4-ol
1-(4-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butan-3-ol
25 1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butan-3-ol
hidrocloruro, p.f. 222^o
1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
30 1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-butan-3-ol

- 1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 5 1-(4-metilpiperidino)-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
- 1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol,
- 10 p.f. 81-82^o
- 1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol,
- p.f. 78-79,5^o
- 1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-butan-
- 15 3-ol
- 1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-butan-
- 3-ol
- 1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-butan-
- 3-ol
- 20 1-homopiperidino-3-p-bifenilil-butan-3-ol, p.f. 66-67^o
- 1-homopiperidino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, hidro-
- cloruro, p.f. 160-161^o
- 1-homopiperidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-homopiperidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 25 1-homopiperidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-homopiperidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-homopiperidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-homopiperidino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-homopiperidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 30 1-homopiperidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol

- 1-homopiperidino-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
1-homopiperidino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-homopiperidino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-homopiperidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
5 1-homopiperidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
 hidrocloruro, p.f. 180-181^o
1-homopiperidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-homopiperidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-butan-3-ol
10 1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-butan-3-ol
1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-butan-3-ol
1-piperazino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-piperazino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f.
15 168-169^o
1-piperazino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
20 1-piperazino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
1-piperazino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
25 1-piperazino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-piperazino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
30 1-piperazino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-butan-3-ol

1-piperazino-3-[4-(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-butan-3-ol
1-piperazino-3-[4-(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-butan-3-ol.

Ejemplo 31

Análogo al ejemplo 29 se obtiene de los correspon-
5 dientes compuestos de cloro o de bromo con di-n-propilamina,
diisopropilamina, di-n-butilamina, diisobutilamina, di-n-pen-
tilamina, di-n-hexilamina, 2-dimetilamino-etilamina, 2-dietil
amino-etilamina, 3-dimetilamino-propilamina, 2-metilpiperidi-
na, 3-metilpiperidina, 2,6-dimetilpiperidina, 1-metilpiperazina,
10 1-etilpiperazina, 1-n-hexilpiperazina ó 1-(2-hidroxi-etil)-pi-
perazina:

1-di-n-propilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-di-n-propilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-di-n-propilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
15 1-di-n-propilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-diisopropilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-diisopropilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-diisopropilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-diisopropilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
20 1-di-n-butilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-di-n-butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-di-n-butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-di-n-butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-diisobutilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
25 1-diisobutilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-diisobutilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-diisobutilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-di-n-pentilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-di-n-pentilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
30 1-di-n-pentilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol

- 1-di-n-pentilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-di-n-hexilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-di-n-hexilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-di-n-hexilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
5 1-di-n-hexilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-
3-ol
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-
10 3-ol
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-
3-ol
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-
15 ol, p.f. 74^o; dihidrocloruro, p.f. 198^o
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-
ol
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-
3-ol
20 1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-
3-ol
1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-bu-
tan-3-ol
25 1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-
butan-3-ol
1-(2-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(2-metilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)butan-3-ol
1-(2-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
30 1-(2-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol

- 1-(3-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(3-metilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(3-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(3-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
5 1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-(4-metil-piperazino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
10 1-(4-metil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(4-metil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(4-metil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-(4-etil-piperazino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(4-etil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
15 1-(4-etil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(4-etil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
20 1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-etil)-piperazino $\sqrt{3}$ -p-bifenilil-butan-3-ol
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-etil)-piperazino $\sqrt{3}$ -(4'-flúor-4-bifenilil)-
butan-3-ol, p.f. 76-78^o; dihidrocloruro, p.f. 246-247^o
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-etil)-piperazino $\sqrt{3}$ -(4'-cloro-4-bifenilil)-
25 butan-3-ol
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-etil)-piperazino $\sqrt{3}$ -(4-p-clorofenoxi-fenil)-
butan-3-ol.

Ejemplo 32

30 2,6 g de 1-cloro-3-p-bifenilil-butan-3-ol se calien-
tan con 30 cc de dietilamina en el autoclave durante 15 horas

a 150°, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-dietilamino-3-p-bifenilil-butan-3-ol.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos de cloro o de bromo:

- 5 1-dietilamino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 61-63°
- 10 1-dietilamino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 15 1-dietilamino-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 20 1-dietilamino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol
1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol
1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butan-3-ol.

25

Ejemplo 33

Una mezcla de 2,6 g de 1-cloro-3-p-bifenilil-butan-3-ol, 2,04 g de potasio ftalimídico y 40 cc de DMF se calienta durante 1,5 horas a 110°. Después de enfriar se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-ftalimido-3-p-bifenilil-butan-3-ol, p.f. 153-155°.

30

En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos de cloro o de bromo:

- 1-ftalimido-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 125-127^o
1-ftalimido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 150-152^o
5 1-ftalimido-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-ftalimido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 177-179^o
1-ftalimido-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-ftalimido-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-ftalimido-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol,
10 p.f. 128-130^o
1-ftalimido-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-ftalimido-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-ftalimido-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
1-ftalimido-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
15 1-ftalimido-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-ftalimido-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-ftalimido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 135-
137^o
1-ftalimido-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
20 1-ftalimido-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-ftalimido-3- \int 4-(2,4-diflúorfenoxi)-fenil \int -butan-3-ol
1-ftalimido-3- \int 4-(2,4-diclorofenoxi)-fenil \int -butan-3-ol
1-ftalimido-3- \int 4-(2,4-dibromofenoxi)-fenil \int -butan-3-ol.

Ejemplo 34

- 25 Una mezcla de 2,6 g de 1-cloro-3-p-bifenilil-butan-3-ol y 1,36 g de imidazol se calienta durante 3 horas a 140^o. Después de enfriar y elaborar en la forma usual se obtiene el 1-(1-imidazolil)-3-p-bifenilil-butan-3-ol.

- 30 En forma análoga se obtiene de los correspondientes compuestos de cloro o de bromo:

- 1-(1-imidazolil)-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol,
p.f. 205-207°
- 1-(1-imidazolil)-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
5 1-(1-imidazolil)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol,
p.f. 201-203°
- 1-(1-imidazolil)-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
10 1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-p-fenoxi-fenil-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol
15 1-(1-imidazolil)-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol,
p.f. 125-127°
- 1-(1-imidazolil)-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butan-3-ol
20 1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-butan-3-ol
1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-butan-3-ol,
 n_D^{20} 1,5972
1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-butan-3-ol.
- Ejemplo 35
- 25 2,26 g de 3-p-bifenililbutan-1-ol se disuelven en
10 cc de isopropilamina y la solución se agita después de
agregar 0,5 g de níquel Raney durante 15 horas a 160° en el
tubo reactor. Después de enfriar, separar el catalizador por
filtración y evaporar se obtiene el 1-isopropilamino-3-p-bi-
30 fenilil-butano.

Ejemplo 36

3,48 g de 1-bis-(2-hidroxietyl)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano [obtenible de 1-cloro-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano y dietanolamina] se disuelven en 100 cc de xileno, se mezcla con dos gotas de H₂SO₄ y se hierve durante una hora. Después de enfriar y elaborar en la forma usual se obtiene el 1-morfolino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 77-79°.

Ejemplo 37

Una solución de 3,48 g de 1-bis-(2-hidroxietyl)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano y 0,61 g de 2-aminoetanol en 100 cc de tolueno se mezcla con 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico, se hierve durante 2,5 horas y se enfría. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-[4-(2-hidroxietyl)-piperazino]-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano.

Ejemplo 38

A 3,26 g de 1-morfolino-3-(4'-amino-4-bifenilil)-butan-3-ol [obtenible por nitración de 1-morfolino-3-(4-bifenilil)-butan-3-ol y reducción del 1-morfolino-3-(4'-nitro-4-bifenilil)-butan-3-ol] 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 fluorhídrico al 60 % se agita durante 40 minutos, se filtra, se lava con agua, metanol y éter y se seca. La sal diazónica obtenida se calienta a unos 150° hasta terminar la descomposición. Se obtiene el 1-morfolino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol.

Ejemplo 39

3,26 g de 1-morfolino-3-(4'-amino-4-bifenilil)-bu-

tan-3-ol se disuelven en 30 cc de ácido clorhídrico al 10 %, se mezcla a 0-5° con 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 reducción de 2,1 g de sal cúprica con SO₂ en 13 cc de agua en presencia de 2,6 g de NaCl), se calienta durante otros 30 minutos a 90-95°, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-morfolino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 106-108°.

Ejemplo 40

10 Análogo al ejemplo 39 se obtiene con Cu₂Br₂ (en lugar de Cu₂Cl₂) el 1-morfolino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 97-99°.

Ejemplo 41

15 Una mezcla de 2,22 g de p-iodofluórbenceno y 2,71 g de sal sódica del 1-piperidino-3-p-hidroxifenil-butan-3-ol (obtenible por reacción de p-hidroxiacetofenona con bromoacetato de etilo y cinc, reducción del 3-p-hidroxifenil-3-hidroxi-butirato de etilo obtenido con LiAlH₄ al 3-p-hidroxifenil-butan-1,3-diol, reacción con SOCl₂ a 1-cloro-3-p-hidroxifenil-20 butan-3-ol y reacción con piperidina) se calienta en presencia de 1 g de polvo de cobre en 10 cc de HMPT durante 8 horas a 90° y después se elabora en la forma usual. Se obtiene el 1-piperidino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butan-3-ol.

Ejemplo 42

25 Una solución de 3,59 g de 1-piperidino-3-p-iodofenil-butan-3-ol (obtenible por reacción de 1-cloro-3-p-iodofenil-butan-3-ol y piperidina) y 1,51 g de p-clorofenolato sódico en 20 cc de DMF se calienta durante 8 horas a 130°.

Después de la elaboración usual se obtiene el 1-piperidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol, p.f. 73-75°.

Ejemplo 43

5 25,9 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butil-amin-p-toluenosulfonato se hierven con 1 g de ácido p-tolueno sultrónico en 500 cc de tolueno durante 2 horas con separación de agua, se enfría, se elabora con lejía sódica y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buten-1-il-amina.

10 En forma análoga se obtiene por deshidratación de las correspondientes hidroxi-aminas con ácido p-toluenosulfónico:

- 1-metilamino-3-p-bifenilil-2-butenó
- 1-metilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-butenó
- 1-metilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-butenó
- 15 1-metilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-butenó
- 1-etilamino-3-p-bifenilil-2-butenó
- 1-etilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-butenó
- 1-etilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-butenó
- 1-etilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-butenó
- 20 1-n-propilamino-3-p-bifenilil-2-butenó
- 1-n-propilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-butenó
- 1-n-propilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-butenó
- 1-n-propilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-butenó
- 1-isopropilamino-3-p-bifenilil-2-butenó
- 25 1-isopropilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-butenó
- 1-isopropilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-butenó
- 1-isopropilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-butenó
- 1-n-butilamino-3-p-bifenilil-2-butenó
- 1-n-butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-butenó
- 30 1-n-butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-butenó

- 1-n-butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-isobutilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-isobutilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-isobutilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
5 1-isobutilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-sec. butilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-sec. butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-sec. butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-sec. butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
10 1-terc. butilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-terc. butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-terc. butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-terc. butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno.

Ejemplo 44

15 Una mezcla de 3,1 g de 1-morfolino-3-p-bifenilil-
butan-3-ol, 0,1 g de ácido bencenosulfónico y 80 cc de bence-
no se hierve durante 24 horas con separación de agua. Después
de la elaboración usual se obtiene el 1-morfolino-3-p-bife-
nilil-2-buteno.

20 En forma análoga se obtiene por deshidratación de
las correspondientes hidroxí-aminas:

- 1-morfolino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-morfolino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-morfolino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
25 1-morfolino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno, p.f. 109-111°
1-morfolino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-morfolino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-morfolino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-morfolino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
30 1-morfolino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno

- 1-morfolino-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
- 1-morfolino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
- 1-morfolino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
- 1-morfolino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
- 5 1-morfolino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno, p.f. 95-97^o
- 1-morfolino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
- 1-morfolino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
- 1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-buteno
- 1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-buteno
- 10 1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-buteno
- 1-morfolino-4-p-bifenilil-3-penteno
- 1-morfolino-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-penteno
- 1-morfolino-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-penteno
- 1-morfolino-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-penteno
- 15 1-morfolino-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-penteno
- 1-pirrolidino-3-p-bifenilil-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
- 20 1-pirrolidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
- 25 1-pirrolidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
- 1-pirrolidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
- 30 1-pirrolidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno

- 1-pirrolidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-pirrolidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil]-2-buteno
1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-2-buteno
5 1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-2-buteno
1-piperidino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-piperidino-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperidino-3-(4'-fluor-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
10 1-piperidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno, p.f. 130-132^o
1-piperidino-3-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
15 1-piperidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperidino-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
1-piperidino-3-(4-o-fluorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperidino-3-(4-p-fluorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
20 1-piperidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil]-2-buteno
1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-2-buteno
25 1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-2-buteno
1-piperidino-4-p-bifenilil-3-penteno
1-piperidino-4-(4'-fluor-4-bifenilil)-3-penteno
1-piperidino-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-penteno
1-piperidino-4-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-penteno
30 1-piperidino-4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-penteno
1-(4-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-2-buteno

- 1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
5 1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
10 1-(4-metilpiperidino)-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
15 1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-2-buteno
20 1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil-2-buteno
1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil-2-buteno
1-homopiperidino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-homopiperidino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
25 1-homopiperidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
30 1-homopiperidino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno

- 1-homopiperidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
1-homopiperidino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
5 1-homopiperidino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-homopiperidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
10 1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-2-buteno
1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil-2-buteno
1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil-2-buteno
1-piperazino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-piperazino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
15 1-piperazino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperazino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperazino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperazino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperazino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
20 1-piperazino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperazino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperazino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-piperazino-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
1-piperazino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
25 1-piperazino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperazino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperazino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperazino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-piperazino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
30 1-piperazino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-2-buteno

- 1-piperazino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-2-buteno
1-piperazino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-2-buteno
1-dietilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-dietilamino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
5 1-dietilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
10 1-dietilamino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-dietilamino-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
1-dietilamino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
15 1-dietilamino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-dietilamino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
20 1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-2-buteno
1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-2-buteno
1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-2-buteno
1-ftalimido-3-p-bifenilil-2-buteno
1-ftalimido-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
25 1-ftalimido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-ftalimido-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-ftalimido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno, p.f. 188-191^o
1-ftalimido-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-ftalimido-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
30 1-ftalimido-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno

- 1-ftalimido-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-ftalimido-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-ftalimido-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
1-ftalimido-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
5 1-ftalimido-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-ftalimido-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-ftalimido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-ftalimido-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-ftalimido-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
10 1-ftalimido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-2-buteno
1-ftalimido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil-2-buteno
1-ftalimido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
15 1-(1-imidazolil)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
20 1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
25 1-(1-imidazolil)-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno,
p.f. 79-81^o
1-(1-imidazolil)-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
30 1-(1-imidazolil)-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno

1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil-2-buteno
1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil-2-buteno,
n²⁰_D 1,5671

5

1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil-2-buteno.
Ejemplo 45

Análogo al ejemplo 44 se obtiene por deshidratación de las correspondientes hidroxilaminas:

- 1-di-n-propilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-di-n-propilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
10 1-di-n-propilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-di-n-propilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-diisopropilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-diisopropilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-diisopropilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
15 1-diisopropilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-di-n-butilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-di-n-butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-di-n-butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-di-n-butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
20 1-diisobutilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-diisobutilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-diisobutilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-diisobutilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-di-n-pentilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
25 1-di-n-pentilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-di-n-pentilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-di-n-pentilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-di-n-hexilamino-3-p-bifenilil-2-buteno
1-di-n-hexilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
30 1-di-n-hexilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-di-n-hexilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno

- 1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
5 1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
10 1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
15 1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
20 1-(2-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(2-metilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(2-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(2-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(3-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-2-buteno
25 1-(3-metilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(3-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(3-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
30 1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno

- 1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(4-metil-piperazino)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(4-metil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-metil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
5 1-(4-metil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-(4-etil-piperazino)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(4-etil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-etil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-etil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
10 1-(4-n-hexil-piperazino)-3-p-bifenilil-2-buteno
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-piperazino $\sqrt{7}$ -3-p-bifenilil-2-buteno
15 1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-piperazino $\sqrt{7}$ -3-(4'-flúor-4-bifenilil)-
2-buteno
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-piperazino $\sqrt{7}$ -3-(4'-cloro-4-bifenilil)-
2-buteno
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-piperazino $\sqrt{7}$ -3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-
20 2-buteno.

Ejemplo 46

Una mezcla de 1 g de 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butilamina, 2,5 cc de una solución al 67 % de HI en ácido acético y 5 cc de ácido acético se hierve durante 90 mi
25 nutos, se evapora y se elabora con agua y cloroformo. Se obtiene el hidrioduro de 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butilamina, que con lejía sódica se transforma en la base libre. Tartrato p.f. 200-202°.

30 En forma análoga se obtiene de las correspondientes hidroxiaminas con HI/ácido acético:

- 1-metilamino-3-p-bifenilil-butano
- 1-metilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-metilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-metilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 5 1-etilamino-3-p-bifenilil-butano
- 1-etilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-etilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-etilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-n-propilamino-3-p-bifenilil-butano
- 10 1-n-propilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-n-propilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-n-propilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-isopropilamino-3-p-bifenilil-butano
- 1-isopropilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 15 1-isopropilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-isopropilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-n-butilamino-3-p-bifenilil-butano
- 1-n-butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-n-butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 20 1-n-butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-isobutilamino-3-p-bifenilil-butano
- 1-isobutilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-isobutilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-isobutilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 25 1-sec.butilamino-3-p-bifenilil-butano
- 1-sec.butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-sec.butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-sec.butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-terc.butilamino-3-p-bifenilil-butano
- 30 1-terc.butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano

1-terc.butilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-terc.butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano.

Ejemplo 47

5 Una mezcla de 3,1 g de 1-morfolino-3-p-bifenilil-
butan-3-ol, 10 cc de ácido iodhídrico al 67 % y 18 cc de ácido
acético se calienta durante 1,5 horas a 150°. Después de en-
friar y elaborar en la forma usual se obtiene el 1-morfolino-
3-p-bifenilil-butano.

10 En forma análoga se obtiene por reducción de las
correspondientes hidroxiaminas:

1-morfolino-2-p-bifenilil-propano
1-morfolino-2-(4'-flúor-4-bifenilil)-propano
1-morfolino-2-(4'-cloro-4-bifenilil)-propano
1-morfolino-2-(4'-bromo-4-bifenilil)-propano
15 1-morfolino-2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-propano
1-morfolino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-morfolino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano, p.f. 54-56°
1-morfolino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-morfolino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 77-79°
20 1-morfolino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-morfolino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-morfolino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano, hidroclo-
ro, p.f. 198-200°
1-morfolino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
25 1-morfolino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
1-morfolino-3-p-fenoxi-fenil-butano
1-morfolino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-morfolino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-morfolino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
30 1-morfolino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano, hidroclore,
p.f. 172-174°

- 1-morfolino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
1-morfolino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
5 1-morfolino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-morfolino-4-p-bifenilil-pentano
1-morfolino-4-(4'-flúor-4-bifenilil)-pentano
1-morfolino-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-pentano
1-morfolino-4-(4'-bromo-4-bifenilil)-pentano
10 1-morfolino-4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-pentano
1-pirrolidino-3-p-bifenilil-butano
1-pirrolidino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-pirrolidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-pirrolidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
15 1-pirrolidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-pirrolidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-pirrolidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-pirrolidino-3-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-butano
1-pirrolidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
20 1-pirrolidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
1-pirrolidino-3-p-fenoxi-fenil-butano
1-pirrolidino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-pirrolidino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-pirrolidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
25 1-pirrolidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-pirrolidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
1-pirrolidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
30 1-pirrolidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano

- 1-piperidino-2-p-bifenilil-propano
1-piperidino-2-(4'-flúor-4-bifenilil)-propano
1-piperidino-2-(4'-cloro-4-bifenilil)-propano
1-piperidino-2-(4'-bromo-4-bifenilil)-propano, hidrocioruro,
5 p.f. 260-261^o
1-piperidino-2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-propano
1-piperidino-3-p-bifenilil-butano
1-piperidino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-piperidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano, hidrocioruro,
10 p.f. 207-209^o
1-piperidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-piperidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, hidrocioruro,
p.f. 215^o
1-piperidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
15 1-piperidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-piperidino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano
1-piperidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
1-piperidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
1-piperidino-3-p-fenoxi-fenil-butano
20 1-piperidino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-piperidino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-piperidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
1-piperidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-piperidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
25 1-piperidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-butano
1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-butano
1-piperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-butano
1-piperidino-4-p-bifenilil-pentano
30 1-piperidino-4-(4'-flúor-4-bifenilil)-pentano

- 1-piperidino-4-(4'-cloro-4-bifenilil)-pentano
1-piperidino-4-(4'-bromo-4-bifenilil)-pentano
hidrocloruro, p.f. 235^o; hidroióduro, p.f. 212-214^o
1-piperidino-4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-pentano
5 1-(4-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
10 1-(4-metilpiperidino)-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
15 1-(4-metilpiperidino)-3-p-fenoxi-fenil-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
20 1-(4-metilpiperidino)-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-butano
1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil-butano
1-(4-metilpiperidino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil-butano
25 1-homopiperidino-3-p-bifenilil-butano
1-homopiperidino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-homopiperidino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-homopiperidino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-homopiperidino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
30 1-homopiperidino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano

- 1-homopiperidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
- 1-homopiperidino-3-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-butano
- 1-homopiperidino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
- 1-homopiperidino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
- 5 1-homopiperidino-3-p-fenoxi-fenil-butano
- 1-homopiperidino-3-(4-o-fluorfenoxi-fenil)-butano
- 1-homopiperidino-3-(4-p-fluorfenoxi-fenil)-butano
- 1-homopiperidino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-homopiperidino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 10 1-homopiperidino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
- 1-homopiperidino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
- 1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-difluorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
- 1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
- 1-homopiperidino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
- 15 1-piperazino-3-p-bifenilil-butano
- 1-piperazino-3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butano
- 1-piperazino-3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butano, p.f. 67-69^o
- 1-piperazino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-piperazino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 20 1-piperazino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
- 1-piperazino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
- 1-piperazino-3-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-butano
- 1-piperazino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
- 1-piperazino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
- 25 1-piperazino-3-p-fenoxi-fenil-butano
- 1-piperazino-3-(4-o-fluorfenoxi-fenil)-butano
- 1-piperazino-3-(4-p-fluorfenoxi-fenil)-butano
- 1-piperazino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-piperazino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 30 1-piperazino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
- 1-piperazino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano

- 1-piperazino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-piperazino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-piperazino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-dietilamino-3-p-bifenilil-butano
5 1-dietilamino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-dietilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-dietilamino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-dietilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 42-44^o,
p.eb. 175-180^o/0,1 mm
10 1-dietilamino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-dietilamino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-dietilamino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano
1-dietilamino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
1-dietilamino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
15 1-dietilamino-3-p-fenoxi-fenil-butano
1-dietilamino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-dietilamino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-dietilamino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
1-dietilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
20 1-dietilamino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
1-dietilamino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-dietilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
25 1-ftalimido-3-p-bifenilil-butano, p.f. 120-123^o
1-ftalimido-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano, p.f. 75-79^o
1-ftalimido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano, p.f. 142-144^o
1-ftalimido-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-ftalimido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 174-176^o
30 1-ftalimido-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano

- 1-ftalimido-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano, p.f. 95-96°
1-ftalimido-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
1-ftalimido-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
1-ftalimido-3-p-fenoxifenil-butano
5 1-ftalimido-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-ftalimido-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-ftalimido-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
1-ftalimido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano, p.f. 60-62°
1-ftalimido-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
10 1-ftalimido-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
1-ftalimido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butano
1-ftalimido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butano
1-ftalimido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{4}$ -butano
1-(1-imidazolil)-3-p-bifenilil-butano
15 1-(1-imidazolil)-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-(1-imidazolil)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano, p.f. 101-
103°
1-(1-imidazolil)-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(1-imidazolil)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 129-
20 131°
1-(1-imidazolil)-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-(1-imidazolil)-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano, hidroclo-
ro, p.f. 230-232°
1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano, hidro-
25 cloruro, p.f. 81-83°
1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
1-(1-imidazolil)-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
1-(1-imidazolil)-3-p-fenoxi-fenil-butano
1-(1-imidazolil)-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
30 1-(1-imidazolil)-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-(1-imidazolil)-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano

1-(1-imidazolil)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano, p.f. 66-70^o
1-(1-imidazolil)-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
1-(1-imidazolil)-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil-7-butano
5 1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil-7-butano
1-(1-imidazolil)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil-7-butano.

Ejemplo 48

Análogo al ejemplo 47 se obtiene por reducción de las correspondientes hidroxiaminas con HI:

10 1-di-n-propilamino-3-p-bifenilil-butano
1-di-n-propilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-di-n-propilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-di-n-propilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-diisopropilamino-3-p-bifenilil-butano
15 1-diisopropilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-diisopropilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-diisopropilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-di-n-butilamino-3-p-bifenilil-butano
1-di-n-butilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
20 1-di-n-outilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-di-n-butilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-diisobutilamino-3-p-bifenilil-butano
1-diisobutilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-diisobutilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
25 1-diisobutilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-di-n-pentilamino-3-p-bifenilil-butano
1-di-n-pentilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-di-n-pentilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-di-n-pentilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
30 1-di-n-hexilamino-3-p-bifenilil-butano

- 1-di-n-hexilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-di-n-hexilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-di-n-hexilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-p-bifenilil-butano
5 1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(2-dimetilamino-etilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-p-bifenilil-butano
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
10 1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(2-dietilamino-etilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-p-bifenilil-butano
1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-buta-
no
15 1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-buta-
no
1-(3-dimetilamino-propilamino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-buta-
no
1-(2-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-butano
20 1-(2-metilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-(2-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(2-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(3-metilpiperidino)-3-p-bifenilil-butano
1-(3-metilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
25 1-(3-metilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(3-metilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-p-bifenilil-butano
1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
30 1-(2,6-dimetilpiperidino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(4-metil-piperazino)-3-p-bifenilil-butano

- 1-(4-metil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-(4-metil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(4-metil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(4-etil-piperazino)-3-p-bifenilil-butano
5 1-(4-etil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-(4-etil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(4-etil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-p-bifenilil-butano
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
10 1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-(4-n-hexil-piperazino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-etil)-piperazino $\sqrt{7}$ -3-p-bifenilil-butano
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-etil)-piperazino $\sqrt{7}$ -3-(4'-flúor-4-bifenilil)-
butano
15 1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-etil)-piperazino $\sqrt{7}$ -3-(4'-cloro-4-bifenilil)-
butano
1- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxi-etil)-piperazino $\sqrt{7}$ -3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-
butano.

Ejemplo 49

- 20 Una solución de 24,1 g de 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-
2-buten-1-il-amina en 500 cc de acetato de etilo se hidrogena
en 10 g de Pd-C al 5 % a 20° y presión normal hasta terminar
la recepción de hidrógeno. Se filtra, se evapora y se obtiene
la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina, hidrocioruro, p.f.
25 222-224°.

Ejemplo 50

3,71 g de 1-ftalimido-3-p-bifenilil-butan-3-ol 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 acé

tico, se agita aún durante una hora y se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-ftalimido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 177-179°.

Ejemplo 51

5 Análogo al ejemplo 50 se obtiene de 1-piperidino-3-p-bifenilil-butan-3-ol con la cantidad equivalente de bromo en ácido acético el 1-piperidino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butan-3-ol, p.f. 89-91°.

Ejemplo 52

10 Una solución de 2,25 g de 3-p-bifenilil-butilamina y 1,5 g de benzaldehido en 25 cc de benceno se hierve durante dos horas en el separador de agua. La solución del 1-bencilidena-amino-3-p-bifenililbutano obtenido se calienta con 5 g de ioduro metílico durante 12 horas a 150° en el tubo reactor y
15 después se evapora. La sal cuaternaria obtenida se hierve durante 10 minutos en etanol al 90 %. Se vuelve a evaporar, se recoge en ácido clorhídrico diluído y el benzaldehido disociado se extrae con éter. La solución acuosa ácida se pone alcalina con lejía sódica y se elabora en la forma usual. Se ob-
20 tiene el 1-metilamino-3-p-bifenilil-butano.

Ejemplo 53

25 Una mezcla de 2,62 g de hidrocioruro de 3-p-bifenilil-butilamina, 5 cc de ácido fórmico, 0,7 g de formiato sódico y 4 cc de solución al 40 % de formaldehido se calienta durante 3 horas a 60° y después durante 12 horas a 100°. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-dimetilamino-3-p-bifenilil-butano.

En forma análoga se obtiene de las correspondientes aminas primarias:

- 1-dimetilamino-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
1-dimetilamino-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
5 1-dimetilamino-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-dimetilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
1-dimetilamino-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-dimetilamino-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
1-dimetilamino-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano
10 1-dimetilamino-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
1-dimetilamino-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
1-dimetilamino-3-p-fenoxi-fenil-butano
1-dimetilamino-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
1-dimetilamino-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
15 1-dimetilamino-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
1-dimetilamino-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
1-dimetilamino-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
1-dimetilamino-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
1-dimetilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
20 1-dimetilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-dimetilamino-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano.

Ejemplo 54

Una mezcla de 2,67 g de 1-isopropilamino-3-p-bifenilil-butano, 12 cc de ácido fórmico y 2 g de solución al 40 %
25 de formaldehido se calienta durante 3 horas a 60°, después durante 12 horas a 100° y a continuación se evapora. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-(N-metil-N-isopropilamino)-3-p-bifenilil-butano.

Ejemplo 55

30 Una mezcla de 2,25 g de 3-p-bifenilil-butilamina,

1,38 g de carbonato potásico, 2,53 g de 1,5-dibromopentano y 15 cc de n-butanol se hierve bajo agitación durante 24 horas. Se separa por succión, el filtrado se evapora, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-piperidino-3-p-bifenilil-butano.

Ejemplo 56

Una mezcla de 2,25 g de 3-p-bifenilil-butilamina, 20 cc de benceno, 1 cc de piridina y 1 cc de anhídrido acético se agita durante 3 horas a 25°. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-acetamido-3-p-bifenilil-butano.

En forma análoga se obtiene por acetilación de las correspondientes aminas primarias o secundarias:

- 1-acetamido-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-acetamido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 15 1-acetamido-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-acetamido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 118-120°
- 1-acetamido-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
- 1-acetamido-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
- 1-acetamido-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano
- 20 1-acetamido-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
- 1-acetamido-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
- 1-acetamido-3-p-fenoxi-fenil-butano
- 1-acetamido-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
- 1-acetamido-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
- 25 1-acetamido-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-acetamido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-acetamido-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
- 1-acetamido-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
- 1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{}$ -butano
- 30 1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{}$ -butano

- 1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -butano
1-acetamido-3-p-bifenilil-3-butanol
1-acetamido-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butanol
1-acetamido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-butanol
5 1-acetamido-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-butanol
1-acetamido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-butanol
1-acetamido-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-3-butanol
1-acetamido-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-butanol
1-acetamido-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-3-butanol
10 1-acetamido-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-3-butanol
1-acetamido-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-3-butanol
1-acetamido-3-p-fenoxi-fenil-3-butanol
1-acetamido-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-3-butanol
1-acetamido-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-butanol
15 1-acetamido-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-3-butanol
1-acetamido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-butanol
1-acetamido-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-3-butanol
1-acetamido-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-3-butanol
1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-butanol
20 1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-butanol
1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-butanol
1-(N-metil-acetamido)-3-p-bifenilil-butan-3-ol.

Ejemplo 57

25 Una mezcla de 2,6 g de 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-
butilamina, 12 cc de piridina y 1 cc de cloruro acetílico se
deja reposar durante 2 horas, se descompone con agua, se elab-
ora en la forma usual y se obtiene el 1-acetamido-3-(4'-clo-
ro-4-bifenilil)-butano, p.f. 118-120°.

30 En forma análoga se obtiene por acilación de las
correspondientes aminas primarias o secundarias:

- 1-propionamido-3-p-bifenilil-butano
- 1-propionamido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-propionamido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-propionamido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 5 1-butiramido-3-p-bifenilil-butano
- 1-butiramido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-butiramido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-butiramido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-isobutiramido-3-p-bifenilil-butano
- 10 1-isobutiramido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano
- 1-isobutiramido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano
- 1-isobutiramido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-propionamido-3-p-bifenilil-butan-3-ol
- 1-propionamido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 15 1-propionamido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-propionamido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-butiramido-3-p-bifenilil-butan-3-ol
- 1-butiramido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-butiramido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 20 1-butiramido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 1-isobutiramido-3-p-bifenilil-butan-3-ol
- 1-isobutiramido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-isobutiramido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butan-3-ol
- 1-isobutiramido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butan-3-ol
- 25 1-(N-metil-propionamido)-3-p-bifenilil-butan-3-ol
- 1-valeramido-3-p-bifenilil-butan-3-ol
- 1-capronamido-3-p-bifenilil-butan-3-ol.

Ejemplo 58

30 2,25 g de 3-p-bifenilil-butilamina y 5 g de anhídri
do de ácido ftálico se calientan durante 90 minutos a 120°,
se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el

1-ftalimido-3-p-bifenilil-butano, p.f. 120-123°.

Ejemplo 59

5 Una solución de 28,5 g de 1-acetamido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano en 800 cc de solución metanólica al 10 % de KOH se hierve durante 48 horas. La solución se concentra, se elabora con agua y éter y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina; hidrocloreto, p.f. 222-224°.

Ejemplo 60

10 37,3 g de 1-ftalimido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano se hierven con 400 cc de ácido clorhídrico acuoso al 20 % durante 6 horas, se evapora, se elabora con lejía sódica y éter y se obtiene la 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butilamina, hidrocloreto, p.f. 222-224°.

Ejemplo 61

15 Una solución de 3,55 g de 1-ftalimido-3-p-bifenilil-butano y 1,25 cc de hidrato de hidrazina al 80 % en 40 cc de metanol se hierve durante 4 horas. Después de agregar agua se precipita el 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-p-bifenilil-butano.

20 En forma análoga se obtienen por hidrazinólisis de las correspondientes ftalimidias:

1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-butano

25 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-butano, p.f. 150-168°

1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butano

- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 195^o
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-butano
- 5 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-butano
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-butano
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-butano
- 10 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-butano
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-p-fenoxi-fenil-butano
- 15 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-butano
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-butano
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-butano
- 20 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-butano
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-butano
- 25 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-butano
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil]-butano
- 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil]-butano
- 30 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil]-butano.

Ejemplo 62

38,95 g de 1-ftalimido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano se hierven con 12,2 cc de hidrato de hidrazina al 80 % en 400 cc de etanol durante 2 horas bajo agitación, se agrega
5 agua, se enfría, el 1-(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil-amino)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano (p.f. 195°) obtenido se separa por filtración, se disuelve en 450 cc de etanol y 450 cc de ácido clorhídrico al 37 % y se hierve durante 30 minutos bajo agitación. La solución se concentra, se elabora con lejía
10 sódica y acetato de etilo y se obtiene la 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butilamina. Hidrocloruro, p.f. 256-259°.

Ejemplo 63

a) Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 1-acetamido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano y LiAlH_4 el 1-etilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano.
15

b) Análogo al ejemplo 26 se acetila el 1-etilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano al 1-(N-etil-acetamido)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano.

c) Análogo al ejemplo 1 se reduce el 1-(N-etil-acetamido)-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano con LiAlH_4 al 1-dietilamino-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-butano, p.f. 42-44°.
20

Ejemplo 64

Una mezcla de 2,82 g de 1-acetamido-3-p-bifenilil-
25 outan-3-ol, 0,1 g de ácido p-toluenosulfónico y 70 cc de tolueno se hierve durante 2 horas con separación del agua. Después de la elaboración usual se obtiene el 1-acetamido-3-p-bifenilil-2-butenol.

En forma análoga se obtiene por deshidratación de

los alcoholes correspondientes:

- 1-acetamido-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-acetamido-3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-buteno, p.f. 174-176°
1-acetamido-3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
5 1-acetamido-3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-buteno
1-acetamido-3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-acetamido-3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-acetamido-3-(2',4'-diflúor-4-bifenilil)-2-buteno
1-acetamido-3-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-2-buteno
10 1-acetamido-3-(2',4'-dibromo-4-bifenilil)-2-buteno
1-acetamido-3-p-fenoxi-fenil-2-buteno
1-acetamido-3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-acetamido-3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-buteno
1-acetamido-3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
15 1-acetamido-3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-buteno
1-acetamido-3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-acetamido-3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-buteno
1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diflúorfenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-buteno
1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-diclorofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-buteno
20 1-acetamido-3- $\sqrt{4}$ -(2,4-dibromofenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -2-buteno.

Ejemplo 65

2,25 g de 3-p-bifenilil-butilamina se disuelven en 30 cc de ácido fórmico, a 60° se mezcla gota a gota con 10 cc de anhídrido acético, bajo agitación, se deja reposar durante
25 la noche, se elabora en la forma usual y se obtiene el 1-formamido-3-p-bifenilil-butano.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen las aminas de fórmula I o sus sales de adición de ácido:

Ejemplo A: Tabletaz

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

Ejemplo B: Grageas

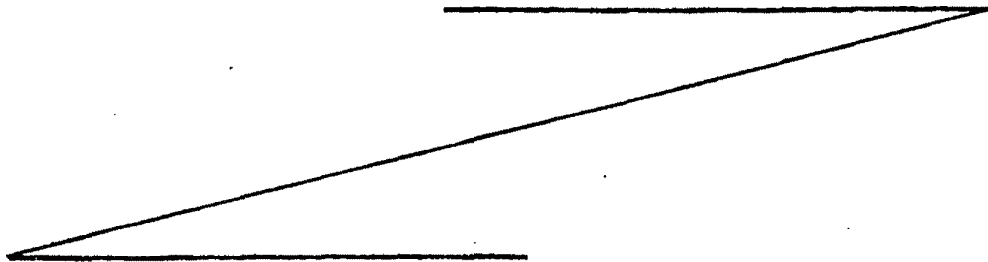
Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual de un revestimiento de azúcarosa, fécula de patata, talco, traganta y colorante.

Ejemplo C: Capsulas

5 kg de hidrocioruro de 3-(4'-fluor-4-bifenilil)-butilamina se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 250 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 y/o sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

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

1º.- Procedimiento para la obtención de compuestos de nitrógeno aralifáticos de fórmula general I



I

5

donde R significa un resto 4-bifenililo ó 4-fenoxifenilo una o varias veces sustituido por F, Cl y/o Br, A significa $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$ ó $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, Z significa $-\text{NR}^1\text{R}^2$, imidazol-1-ilo, ftalimido ó 3,4-dihidro-4-oxo-ftalazin-1-il-amino, R^1 y R^2 (iguales o diferentes) significan, en cada caso, H, alquilo, azaalquilo o acilo, en cada caso con 1 a 6 átomos de carbono, o juntos significan alquileno con 4-7 átomos de carbono, 3-oxapentametileno ó 3- R^3 -3-azapentametileno, R^3 significa H, alquilo o hidroxialquilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono y n representa 0, 1 ó 2, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

10

15



II

20

donde R^4 significa un resto 4-bifenililo ó 4-fenoxifenilo, una o varias veces sustituido por NH_2 y en caso dado adicionalmente una o varias veces por F, Cl y/o Br y A y Z tienen los significados arriba indicados, se diazota y la sal diazónica obtenida se trata a continuación con un agente de halogenación y porque en caso dado, un compuesto hidroxil obtenido de fórmula I $\left[\text{A} = -\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n- \right]$ se trata con un agente de deshidratación y/o un compuesto obtenido de fórmula I $\left[\text{A} = -\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n- \right]$ ó $\left[\text{A} = -\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n- \right]$ se trata con un agente reductor y/o en un compuesto obtenido de fórmula I mediante tratamiento con agentes clorantes o bromizantes se introducen uno o va-

25

30

rios átomos de cloro o bromo y/o en un compuesto obtenido de fórmula I el resto Z se transforma mediante tratamiento con agentes alquilantes, acilantes, solvolizantes y/o reductores en otro resto Z, y/o una base obtenida de fórmula I se transforma mediante tratamiento con un ácido en una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

2º.- Procedimiento para la obtención de compuestos de nitrógeno aralifáticos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 91 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 28 FEB. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ

Ap. Firmador L. García Fernández

