



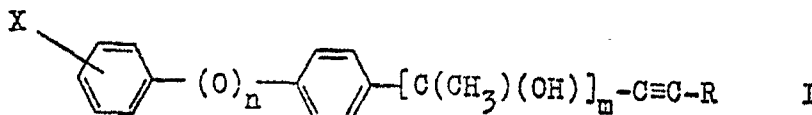
Concedido el Registro de acuerdo  
con lo que figura en el pre-  
sente documento de acuerdo con el  
artículo 13 del Reglamento de 1961.

|       |                          |
|-------|--------------------------|
| 10 ES | 11 NUMERO                |
| 12    | 13 A 1                   |
| 14    | 15 FECHA DE PRESENTACION |

- 6 1978  
**PATENTE DE INVENCION**

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| 30 PRIORIDADES:  |                                |
| 31 NUMERO  | 32 FECHA                       |
| P 26 26 018.4  | 10.6.76                        |
| 33 PAIS  |                                |
| República Federal Alemana.   |                                |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD   | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL |
|  | C07C; C07D // A61K             |
| 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA   |                                |
| 63 TITULO DE LA INVENCION  |                                |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ALQUINOLES.   |                                |
| 71 SOLICITANTE (S)   |                                |
| MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.  |                                |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE  |                                |
| 61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.   |                                |
| 72 INVENTOR (ES)   |                                |
| Dr. Hans-Adolf Kurmeier, Dr. Erich Schacht, Dr. Joachim Gante,<br>Dr. Dieter Orth, Dr. Zdenek Simane, Dr. Albrecht Wild. |                                |
| 73 TITULAR (ES)  |                                |
|  |                                |
| 74 REPRESENTANTE   |                                |
| GOMEZ-ACEBO  |                                |

La invención se refiere a nuevos alquinoles de fórmula general I



5 donde X significa F, Cl o Br, n es 0 ó 1, m es 0 ó 1 y R (en el caso de m = 0) significa hidroxialquilo con 1 - 6 átomos de carbono, o (en el caso m = 1) alquilo, hidroxialquilo sin ramificar o tetrahidropirán-2-iloxi-alquilo sin ramificar, en cada caso con 2 - 6 átomos de carbono en la parte alquilo.

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

15 Se ha descubierto que estos compuestos, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas. En especial, se presentan efectos antiflogísticos, reductores del nivel de lípidos e inhibidores de la agregación de trombocitos. Además, presentan, por ejemplo, efectos analgéticos y antipiréticos. Los efectos antiflogísticos se pueden demostrar, por ejemplo, en el ensayo Adyuvans-Artritis según el método de Newbould (Brit. J. Pharmacol., tomo 21, (1963), páginas 127 - 136) en las ratas. De los efectos reductores de los lípidos se puede demostrar el efecto reductor del nivel de la colessterina según el método de Levine et al. (Automation in Analytical Chemistry, Technicon Symposium 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28) y el efecto reductor del nivel de triglicéridos según el método de Noble y Campbell (Clin. Chem. tomo 16 (1970), páginas 166 - 170). Los efectos inhibi-

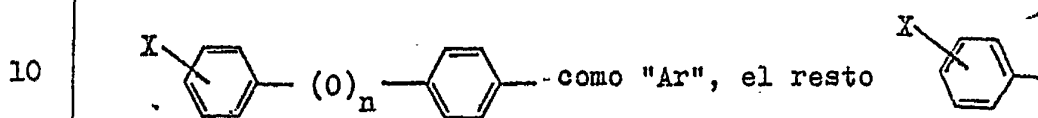
20

25

dores de la agregación de trombocitos, analgéticos y antipiréticos se pueden determinar asimismo según métodos usuales para esto.

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

Para mayor sencillez se ha denominado a continuación el resto



como "A".

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I.

15 En estos compuestos significa el parámetro n preferentemente 0. Por lo tanto, significa el grupo Ar preferentemente un resto 4-bifenililo sustituido. El sustituyente X es preferentemente flúor o cloro y está preferentemente en la posición p, pero se puede encontrar también en la posición o, ó, además, en la posición m.

20 En detalle, significa el resto A preferentemente o- ó p-flúorfenilo, o- ó p-clorofenilo, en segundo lugar m-flúor- ó m-clorofenilo, además p-bromofenilo y, también, o- ó m-bromofenilo.

25 Cuando n es 1, entonces el grupo Ar significa preferentemente 4-(4-flúorfenoxi)-fenilo ó 4-(4-clorofenoxi)-fenilo.

El parámetro m significa preferentemente 0. El grupo

hidroxialquilo del resto R es entonces preferentemente hidroxi-  
metilo, 1-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxi-2-propilo,  
1-hidroxibutilo, 2-hidroxi-2-butilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo,  
1-hidroxipentilo, 2-hidroxi-3-metil-2-butilo, 3-hidroxi-3-me-  
5 til-2-butilo, 4-hidroxi-3-metil-2-butilo, 2-hidroxi-2-pentilo,  
3-hidroxi-2-pentilo, 4-hidroxi-2-pentilo, 1-hidroxihexilo,  
2-hidroxi-3-metil-2-pentilo, 3-hidroxi-3-metil-2-pentilo, 4-  
hidroxi-3-metil-2-pentilo ó 5-hidroxi-3-metil-2-pentilo; ade-  
más R puede ser también 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-  
10 hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo ó 6-hidroxihexilo.

Si m significa 1 y R es alquilo, entonces el resto  
R está preferentemente sin ramificar. Si m significa 1 y R  
significa hidroxialquilo o tetrahidropiran-2-iloxi-alquilo,  
entonces los grupos alquilo en la parte alquilo del resto R  
15 están sin ramificar. Así R significa entonces preferentemente  
etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-hidroxi-  
etilo, 3-hidroxi-propilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo,  
6-hidroxihexilo, 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilo, 3-(tetra-  
hidropiran-2-iloxi)-propilo, 4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-buti-  
20 lo, 5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-pentilo ó 6-(tetrahidropiran-  
2-iloxi)-hexilo, además, isopropilo, isobutilo o terc.butilo.

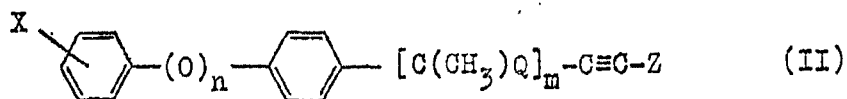
Por lo tanto, son objeto de la invención especial-  
mente aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales como  
mínimo uno de los restos o parámetros R, X, m ó n tiene uno  
25 de los significados preferentes anteriormente indicados.

Algunos grupos preferentes de compuestos se pueden  
expresar mediante las siguientes fórmulas parciales Ia hasta  
Ig, que corresponden a la fórmula I y donde los restos y pará-  
metros no designados con más detalle tienen el significado  
30 indicado en la fórmula I, pero, donde, sin embargo,

- en Ia el resto A arriba definido significa flúorfenilo o clorofenilo;
- en Ib el resto A significa o- ó p-flúorfenilo u o- ó p-clorofenilo;
- 5 en Ic el resto A significa p-flúorfenilo o p-clorofenilo, m es 0 y n es 0;
- en Id el resto A significa p-flúorfenilo o p-clorofenilo, m es 0, n es 0 y R significa hidroxialquilo ramificado con 1 - 4 átomos de carbono; .
- 10 en Ie el resto A significa p-flúorfenilo o p-clorofenilo, m es 1 y n es 0;
- 15 en If el resto A significa p-flúorfenilo o p-clorofenilo, m es 1 y n es 0 y la parte alquilo con 2 - 6 átomos de carbono en el resto R es de cadena recta y
- 20 en Ig el resto A significa p-flúorfenilo o p-clorofenilo, m es 1 y n es 1.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de alquinoles de fórmula general I, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II,

25



donde Q significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado

5 y Z (en el caso de  $m = 0$ ) significa un grupo alquilo sustituido por el resto Q, con 1 - 6 átomos de carbono en la parte alquilo ó (en el caso de  $m = 1$ ) alquilo o un grupo alquilo sustituido por el resto Q, en cada caso con 2 - 6 átomos de carbono en la parte alquilo, y X, n y m tienen el significado arriba indicado, se tratan con un agente solvolizador, y porque, en caso dado, un grupo tetrahidropiran-2-iloxi existente en el producto obtenido de fórmula I se disocia hidrolíticamente.

10 La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard, tales como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York), y esto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las mencionadas reacciones. Aquí se puede hacer también uso de las variantes en sí conocidas y aquí no mencionadas con más detalle.

20 Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I son en parte conocidos. Siempre que sean nuevos, se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos. Los productos de partida se pueden, en caso deseado, formar también in situ, y esto no aislándolos de la mezcla de reacción, sino continuando su ulterior reacción a los compuestos de fórmula I.

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

30

Preferentemente significa el resto Q un grupo alcoholato metálico OM, en el que el resto M significa un equivalente de un átomo de metal, así como, por ejemplo, un equivalente de un átomo de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, especialmente de Li, Na, K, Ca, o uno de los grupos MgHal o CaHal (Hal = Cl, Br o I). El resto M puede significar, sin embargo, también un equivalente de un átomo de metal pesado, por ejemplo, de un metal del primero y segundo grupo secundario del sistema periódico (por ejemplo, cobre, plata, zinc, cadmio o mercurio), o uno de los grupos ZnHal o CdHal.

Los compuestos de fórmula II (Q = OM) se preparan preferentemente in situ, por ejemplo, bajo las condiciones de una reacción según Grignard. Se pueden obtener especialmente por reacción de cetonas de fórmula  $\text{ArCOCH}_3$  con acetilidos metálicos de fórmula  $\text{MC}\equiv\text{CR}$  o por reacción de compuestos carbonilo de fórmula  $\text{R}'\text{COR}''$  (donde  $\text{R}'$  significa H o alquilo con 1 - 4 átomos de carbono y  $\text{R}''$  significa alquilo con 1 - 5 átomos de carbono, ambos restos juntos, sin embargo, no poseen más de 5 átomos de carbono, donde, además, puede ser  $\text{R}'=\text{R}'' = \text{H}$ , en el caso de  $m = 0$ ) con acetiluros de metal de fórmula  $\text{Ar}\left[\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}(\text{CH}_3)\right]_m-\text{C}\equiv\text{CM}$ , o de cetonas de fórmula  $\text{ArCO}-\text{C}\equiv\text{CR}$  con compuestos organometálicos de fórmula  $\text{CH}_3\text{M}$  o de cetonas de fórmula  $\text{CH}_3\text{CO}-\text{C}\equiv\text{CR}$  con compuestos organometálicos de fórmula  $\text{ArM}$  (donde Ar, R, M y m tienen los significados indicados) o de cetonas de fórmula  $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COR}'$  o  $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COR}''$  con compuestos organometálicos de fórmula  $\text{MR}''$  o  $\text{M R}'$ . Estas reacciones se efectúan convenientemente en un disolvente inerte a temperaturas entre unos 0 y  $100^\circ$ , preferentemente a unos  $15 - 50^\circ$  y en tiempos de reacción de 10 minutos hasta 36 horas. Como disolventes inertes entran en consideración para ello, por ejemplo, éteres, tales como dietiléter, diisopropil-

éter o diisobutiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dietilenglicoldietiléter o dietilenglicoldibutiléter, tetracloro-carbono, además hidrocarburos, tales como benceno, tolueno o xileno (en caso dado bajo adición de ácido oléico), amidas, 5 tales como formamida, acetamida, dimetilformamida (DMF), dietilformamida o dimetilacetamida, acetales, tales como metilal, sulfóxidos dialquílicos, tales como sulfóxido dimetílico (DMSO) o sulfóxido dietílico, piridina, alcoholes, tales como metanol o etanol. En caso dado se introduce durante la reacción un 10 gas inerte, tal como  $N_2$  o argón.

En lugar de los acetiluros de metal alcalino mencionados se pueden emplear también complejos diamínicos de los mismos, por ejemplo, con etilendiamina, preferentemente el complejo acetiluro de litio-etilendiamina.

15 Ventajosamente se pueden formar los acetiluros de metal también in situ, por ejemplo, con ayuda de amidas, hidruros o enolatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, los mismos metales alcalinos o alcalinotérreos o compuestos orgánicos de metal alcalino, tales como fenil- o naftil-sodio, 20 potasio o litio.

Para la reacción de los compuestos de carbonilo con los acetiluros de metal se pueden emplear también catalizadores alcalinos, tales como hidróxidos, alcoholatos o carbonatos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, NaOH, 25 KOH,  $NaOCH_3$ ,  $KOCH_3$ ,  $Na_2CO_3$  o  $K_2CO_3$ .

El KOH se emplea preferentemente en éter en presencia de poco etanol; se trabaja preferentemente con un reducido exceso del compuesto acetilénico y de KOH bajo las condiciones de reacción indicadas.

30 La reacción de los compuestos de carbonilo con los

5 acetiluros metálicos se puede efectuar también en amoníaco líquido, en caso dado bajo adición de uno de los disolventes inertes arriba mencionados y, preferentemente, en proporción molar de 1 : 1, en caso dado bajo presión (por ejemplo, 1 a 50 atmósferas) y a temperaturas entre unos -77 y 30°.

10 Los compuestos II (Q = OM; M = equivalente de un átomo de metal pesado, tal como Ag o Cu) se pueden obtener, por ejemplo, también in situ por reacción de los mencionados compuestos de carbonilo con los correspondientes acetiluros de metal en presencia de un catalizador. Como catalizadores pueden servir los acetiluros de cobre o de plata, que se obtienen, por ejemplo, por reacción de los correspondientes acetilenos (o sus compuestos de Grignard) con una sal de metal pesado (por ejemplo, cloruro de cobre(I)).

15 Los compuestos de fórmula II se obtienen, además, bajo las condiciones de reacción arriba indicadas por reacción de acetiluros de metal de fórmula  $Ar-\sqrt[n]{C(CH_3)(OH)}_m-C\equiv CM$  (donde Ar, M, Hal, m y n tienen los significados indicados) con óxidos de alquileo correspondientes (por ejemplo, óxido 20 etilénico, óxido propilénico, óxido 1,2- ó 2,3-butilénico, óxido 2,2-dimetiletilénico u óxido 1,2,2-trimetiletilénico). Se trabaja preferentemente en THF a temperaturas entre unos -10 y 100°, preferentemente entre -5 y +25°. El óxido alquilénico se emplea en fase gaseosa o líquida, en caso dado bajo 25 enfriamiento y/o presión más elevada (por ejemplo, 1,5 - 10 atmósferas).

30 Los compuestos de carbonilo de fórmula  $ArCO-C\equiv CR$  o  $CH_3CO-C\equiv CR$  se obtienen, por ejemplo, por reacción de haluros de ácido carboxílico de fórmula  $ArCOX$  o  $CH_3COX$  (X = Cl o Br) con acetilideno de fórmula  $Li-C\equiv C-R$  en, por ejemplo, tetraclorocarbono. En forma análoga se obtienen los compuestos

de carbonilo de fórmula  $\text{Ar-C}\equiv\text{C-CO-R}'$  o  $\text{Ar-C}\equiv\text{C-CO-R}''$  por reacción de haluros de ácido carboxílico de las fórmulas  $\text{R}'\text{-COX}$  o  $\text{R}''\text{COX}$  con acetilideno de fórmula  $\text{Ar-C}\equiv\text{CLi}$ . Los compuestos de carbonilo de fórmula  $\text{Ar-COCH}_3$  finalmente se obtienen por acilación según Friedel-Crafts de los compuestos de fórmula  $\text{Ar-H}$  con, por ejemplo, cloruro acético.

Los acetiluros de metal de fórmula  $\text{MC}\equiv\text{CR}$  ó  $\text{Ar}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})_m-\text{C}\equiv\text{C-M}$  se pueden obtener según métodos conocidos por reacción de los correspondientes acetilenos con un metal alcalino, tal como Li, Na o K, con un hidruro de metal alcalino, tal como LiH, NaH, o KH o una amida de metal alcalino, tal como  $\text{LiNH}_2$ ,  $\text{NaNH}_2$  o  $\text{KNH}_2$  en un disolvente anhidro, tal como dioxano, DMSO, THF y/o amoníaco líquido. Los compuestos de Grignard de fórmula  $\text{ArMgHal}$ , finalmente, se obtienen de los correspondientes haluros y magnesio.

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

Los compuestos II (Q = alcanoiloxi, benzoiloxi, al-

quilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi) se obtienen por reacción de los compuestos II (Q = Cl o Br) con las sales alcalinas de los ácidos correspondientes. Mediante reacción de los compuestos de halógeno II (Q = Cl o Br) con los alcoholatos de metal alcalino se obtienen los compuestos II, donde Q representa un grupo éter, por reacción de los compuestos II (Q = Cl o Br) con ioduro potásico en acetona a los compuestos II (Q = I).

La solvólisis de los compuestos II se logra en medio ácido, neutro o alcalino a temperaturas entre unos -20 y 300°. Como catalizadores ácidos se emplean convenientemente HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o ácido acético, así como también sales de reacción ácida, tales como cloruro amónico, como catalizadores básicos el hidróxido de sodio, de potasio o de calcio, el carbonato de sodio o de potasio. Como disolvente se selecciona preferentemente agua, alcoholes, tales como metanol o etanol, éteres, tales como THF o dioxano, amidas, tal como DMF, nitrilos, tal como acetonitrilo y/o sulfonas, tales como tetrametilen-sulfona, además mezclas de disolventes, especialmente mezclas que contengan agua.

En los compuestos de fórmula II pueden, en el caso de m = 1, estar simultáneamente presentes dos grupos Q, que pueden ser iguales o diferentes. Si el grupo Q que se encuentra en el resto Z es un grupo tetrahidropirán-2-iloxi, entonces se puede dirigir la solvólisis, de manera que solamente se disocie un resto Q, que no se encuentra en el grupo Z. Por otra parte, también es posible disociar simultáneamente por vía solvolítica y, especialmente, hidrolítica, ambos restos Q, (por ejemplo bajo condiciones de reacción algo más fuertes, tales como temperaturas más altas y/o con tiempos de reacción más largos). En caso de que el resto Z en los com-

puestos de fórmula II, por el contrario, no contenga ningún grupo tetrahidropiraniilo, entonces se ha de dirigir la solvólisis, de manera que se disocien todos los grupos Q existentes.

5 Los alcoholatos de metal de fórmula II ( $Q = OM$ ) preferentes como productos de partida convenientemente no son aislados, sino que se hidrolizan después de su formación in situ con ácidos diluïdos, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o con solución acuosa de cloruro amónico, preferentemente a temperaturas entre  $0$  y  $30^{\circ}$ .

10 Los compuestos obtenidos de fórmula I, donde R significa un grupo tetrahidropiran-2-iloxi-alquílico se pueden, si se desea, disociar hidrolíticamente, preferentemente por tratamiento con un ácido mineral diluïdo, tal como ácido clorhídrico en mezclas de disolvente, tal como dioxano acuoso,  
15 a temperaturas entre  $0$  y  $30^{\circ}$ .

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

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos, llevándolos junto con como mínimo un excipiente o medio auxiliar y, en caso dado, junto con una o varias ulteriores sustancias ac-  
25 tivas a una forma de dosificación adecuada. Los preparados así obtenidos se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración las sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para una aplicación enteral (por ejemplo, oral),

parenteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o fécula, estearato de magnesio, talco, 5 vaselina. Para la aplicación enteral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleginosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación 10 topical los ungüentos, cremas o polvos. Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y los liofilizados obtenidos ser empleados, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares, tales como lubricantes, agentes 15 de conservación, de estabilización y/o de humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. En caso deseado pueden contener asimismo una o varias ulteriores sustancias activas.

20 Las sustancias de la presente invención se administran por regla general en analogía a los antiflogísticos conocidos, que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre unos 5 y 500 mg, especialmente entre 10 y 250 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria 25 se encuentra preferentemente entre unos 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende, sin embargo, de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial empleado, de la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y de 30 la alimentación, del momento y día de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de medicamentos y de la gravedad de la enfermedad en cada caso, para la cual

valga la terapia. Se da preferencia a la aplicación oral.

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

5 Las temperaturas se indican en grados centígrados.

En los ejemplos a continuación "elaboración usual" significa:

10 En caso necesario se agrega agua, se extrae con un disolvente orgánico, tal como benceno, cloroformo, o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora y se purifica por cromatografía y/o cristalización.

#### Ejemplo 1

15 Se prepara una solución de Grignard de 5,1 g de virutas de magnesio y 12,5 cc de bromuro etílico en 100 cc de éter y bajo agitación se gotean 19,6 g de 4-(4-flúorfenil)-fenilacetileno (obtenible por reacción de 4-flúorbifenilo con cloruro acetílico, cloración con  $\text{PCl}_5$  a  $70^\circ$  y ulterior dehidrocloración con terc.butilato potásico en terc.butanol) en una  
20 mezcla de 400 cc de éter y 25 cc de THF. Se agita durante 1 hora a  $20^\circ$ , se mezclan entonces, gota a gota, con una solución de 11,6 g de acetona en 36 cc de éter y se agita durante otra hora a  $20^\circ$ . A continuación se hidroliza el alcoholato de magnesio formado in situ de fórmula  $\text{p-F-C}_6\text{H}_4\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-O-MgBr}$   
25 mediante goteado de 300 cc de ácido clorhídrico 2-n, bajo agitación (15 minutos a  $20^\circ$ ). Después de la elaboración usual se obtiene el 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol, p.f.  $118^\circ$ .

Ejemplos 2 a 7

Análogo al ejemplo 1 se obtiene con formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiroaldehído, isobutiroaldehído butanona:

- 5 2. 3-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-propin-1-ol, p.f. 131°.  
3. 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-butin-2-ol.  
4. 5-(4'-flúor-4-bifenilil)-4-pentin-3-ol.  
5. 6-(4'-flúor-4-bifenilil)-5-hexin-4-ol.  
10 6. 5-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-metil-4-pentin-3-ol, p.f. 92 -  
93°.  
7. 5-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol, p.f. 93°.

Ejemplos 8 a 94

Análogo al ejemplo 1 se obtienen con los correspondientes arilacetilenos:

- 15 8. 3-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-propin-1-ol.  
9. 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butin-2-ol.  
10. 5-(2'-flúor-4-bifenilil)-4-pentin-3-ol.  
11. 6-(2'-flúor-4-bifenilil)-5-hexin-4-ol.  
12. 5-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-metil-4-pentin-3-ol.  
20 13. 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol.  
14. 5-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol.  
15. 3-(3'-flúor-4-bifenilil)-2-propinol.  
16. 4-(3'-flúor-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol.  
17. 5-(3'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol.  
25 18. 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-propin-1-ol.  
19. 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-butin-2-ol.  
20. 5-(2'-cloro-4-bifenilil)-4-pentin-3-ol.  
21. 6-(2'-cloro-4-bifenilil)-5-hexin-4-ol.  
22. 5-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-metil-4-pentin-3-ol.  
30 23. 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol.

24. 5-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
25. 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-2-propin-1-ol.
26. 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butin-2-ol.
27. 5-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-pentin-3-ol.
- 5 28. 6-(3'-cloro-4-bifenilil)-5-hexin-4-ol.
29. 5-(3'-cloro-4-bifenilil)-2-metil-4-pentin-3-ol.
30. 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol.
31. 5-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
32. 3-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-propin-1-ol.
- 10 33. 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-butin-2-ol.
34. 5-(4'-cloro-4-bifenilil)-4-pentin-3-ol.
35. 6-(4'-cloro-4-bifenilil)-5-hexin-4-ol.
36. 5-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-metil-4-pentin-3-ol.
37. 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol, p.f. 136 -  
15 137<sup>o</sup>.
38. 5-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
39. 3-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-propin-1-ol.
40. 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol.
41. 5-(2'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
- 20 42. 3-(3'-bromo-4-bifenilil)-2-propin-1-ol.
43. 4-(3'-bromo-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol.
44. 5-(3'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
45. 3-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-propin-1-ol.
46. 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol.
- 25 47. 5-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
48. 3-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-propin-1-ol.
49. 4-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-3-butin-2-ol.
50. 5-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-4-pentin-3-ol.
51. 6-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-5-hexin-4-ol.
- 30 52. 5-(4-o-flúorfenoxifenil)-2-metil-4-pentin-3-ol.
53. 4-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.

54. 5-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
55. 3-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-2-propinol.
56. 4-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.
57. 5-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
- 5 58. 3-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-propin-1-ol.
59. 4-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-butin-2-ol.
60. 5-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-4-pentin-3-ol.
61. 6-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-5-hexin-4-ol.
62. 5-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-metil-4-pentin-3-ol.
- 10 63. 4-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.
64. 5-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
65. 3-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-propin-1-ol.
66. 4-(4-o-clorofenoxi-fenil)-3-butin-2-ol.
67. 5-(4-o-clorofenoxi-fenil)-4-pentin-3-ol.
- 15 68. 6-(4-o-clorofenoxi-fenil)-5-hexin-4-ol.
69. 5-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-metil-4-pentin-3-ol.
70. 4-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.
71. 5-(4-o-clorofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
72. 3-(4-m-clorofenoxi-fenil)-2-propin-1-ol.
- 20 73. 4-(4-m-clorofenoxi-fenil)-3-butin-2-ol.
74. 5-(4-m-clorofenoxi-fenil)-4-pentin-3-ol.
75. 6-(4-m-clorofenoxi-fenil)-5-hexin-4-ol.
76. 5-(4-m-clorofenoxi-fenil)-2-metil-4-pentin-3-ol.
77. 4-(4-m-clorofenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.
- 25 78. 5-(4-m-clorofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.
79. 3-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-propin-1-ol.
80. 4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-butin-2-ol.
81. 5-(4-p-clorofenoxi-fenil)-4-pentin-3-ol.
82. 6-(4-p-clorofenoxi-fenil)-5-hexin-4-ol.
- 30 83. 5-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-metil-4-pentin-3-ol.

84. 4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.  
85. 5-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.  
86. 3-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-propinol.  
87. 4-(4-o-bromofenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.  
5 88. 5-(4-o-bromofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.  
89. 3-(4-m-bromofenoxi-fenil)-2-propinol.  
90. 4-(4-m-bromofenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.  
91. 5-(4-m-bromofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.  
92. 3-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-propinol.  
10 93. 4-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2-metil-3-butin-2-ol.  
94. 5-(4-p-bromofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-3-ol.

Ejemplo 95

15,4 g de 4-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-1-butina  
(obtenible de 4-hidroxi-1-butina y dihidropirano) se transfor-  
15 man en una solución de bromuro de etil-magnesio preparada  
de 6,5 cc de bromuro etílico y 2,69 g de magnesio en 95 cc  
de éter absoluto, en el bromuro de 4-(tetrahidropiran-2-il-  
oxi)-1-butin-1-magnesio. Este producto se agita con 10 g de  
4-(4-flúorfenil)-acetofenona, disuelta en 95 cc de THF abso-  
20 luto, a 20° durante una hora. La mezcla contiene el bromuro  
de 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-  
hexin-2-oxi-magnesio. Se agregan 100 cc de solución al 10 %  
de NH<sub>4</sub>Cl y se agita durante 5 minutos a 20°. Después de la  
elaboración usual se obtiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-6-  
25 (tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-hexin-2-ol como aceite;  $n_D^{20} =$   
1,5578.

Ejemplos 96 a 124

Análogo al ejemplo 95 se obtienen de las correspon-  
dientes cetonas con los correspondientes bromuros de alquin-

magnesio:

96. 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hexin-2-ol.  
97. 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-heptin-2-ol, p.f. 71°.  
98. 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-ol, p.f. 62°.  
5 99. 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-hexin-2-ol.  
100. 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-heptin-2-ol.  
101. 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-octin-2-ol, p.f. 59°.  
102. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-hexin-2-ol.  
103. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-heptin-2-ol.  
10 104. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-octin-2-ol.  
105. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-hexin-2-ol.  
106. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-heptin-2-ol.  
107. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-octin-2-ol,  $n_D^{20}$  1,5590.  
108, 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-7-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-  
15 heptin-2-ol.  
109. 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-8-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-  
octin-2-ol.  
110. 2-(2'-cloro-4-bifenilil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-  
hexin-2-ol.  
20 111. 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-  
hexin-2-ol,  $n_D^{20}$  1,5788.  
112. 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-7-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-  
heptin-2-ol.  
113. 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-8-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-  
25 octin-2-ol.  
114. 2-(4'-bromo-4-bifenilil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-  
3-hexin-2-ol.  
115. 2-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-  
hexin-2-ol.

116. 2-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-hexin-2-ol.
117. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-hexin-2-ol.
- 5 118. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-7-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-heptin-2-ol.
119. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-8-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-octin-2-ol.
120. 2-(4-o-clorofenoxi-fenil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-hexin-2-ol.
- 10 121. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-hexin-2-ol,  $n_D^{20}$  1,5570.
122. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-7-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-heptin-2-ol.
- 15 123. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-8-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-octin-2-ol.
124. 2-(4-p-bromofenoxi-fenil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-hexin-2-ol.

Ejemplo 125

20 38,5 g de 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-6-(tetrahidropiran-2-il-oxi)-3-hexin-2-ol se disuelven en 250 cc de dioxano, bajo enfriamiento con hielo se agregan 100 cc de HCl 1-n y se agita a 0° durante otras 12 horas. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-hexin-2,6-

25 diol, p.f. 105°.

Ejemplos 126 a 144

Análogo al ejemplo 125 se obtienen por hidrólisis de los correspondientes tetrahidropiraniléteres:

126. 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-hexin-2,6-diol.  
127. 2-(3'-flúor-4-bifenilil)-3-hexin-2,6-diol.  
128. 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-hexin-2,6-diol.  
129. 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-heptin-2,7-diol.  
5 130. 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2,8-diol.  
131. 2-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-hexin-2,6-diol.  
132. 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-heptin-2,7-diol.  
133. 2-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-octin-2,8-diol.  
134. 2-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-hexin-2,6-diol.  
10 135. 2-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-3-hexin-2,6-diol.  
136. 2-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-3-hexin-2,6-diol.  
137. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-hexin-2,6-diol.  
138. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-heptin-2,7-diol.  
139. 2-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-octin-2,8-diol.  
15 140. 2-(4-o-clorofenoxi-fenil)-3-hexin-2,6-diol.  
141. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-hexin-2,6-diol.  
142. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-heptin-2,7-diol.  
143. 2-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-octin-2,8-diol.  
144. 2-(4-p-bromofenoxi-fenil)-3-hexin-2,6-diol.

20 Ejemplo 145

19,6 g de 4-etinil-4'-flúorbifenilo se disuelven en 200 cc de THF, con un exceso de bromuro de etilmagnesio se transforma en el compuesto de Grignard, se agregan 100 cc de THF, después una solución de 5 g de óxido etilénico en 10 cc  
25 de THF y terminada la reacción exotérmica se sigue hirviendo aún durante una hora. Se forma así in situ el bromuro de 4-(4'-  
flúor-4-bifenilil)-3-butin-1-oxi-magnesio. Se agregan 150 cc de ácido clorhídrico 1-n, se agita aún durante 20 minutos a 20° y después de la elaboración usual se obtiene el 4-(4'-  
30 flúor-4-bifenilil)-3-butin-1-ol, p.f. 134°.

Ejemplos 146 a 186

Análogo al ejemplo 145 se obtiene de los correspondientes arilacetilenos y de los correspondientes óxidos alquilenicos:

- 5 146. 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-butin-1-ol.  
147. 4-(3'-flúor-4-bifenilil)-3-butin-1-ol.  
148. 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-butin-1-ol.  
149. 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-butin-1-ol.  
150. 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-butin-1-ol, p.f. 141 - 142°.
- 10 151. 4-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-butin-1-ol.  
152. 5-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
153. 5-(3'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
154. 5-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
155. 5-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-2-ol.
- 15 156. 5-(3'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
157. 5-(4'-cloro-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
158. 5-(4'-bromo-4-bifenilil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
159. 5-(2'-flúor-4-bifenilil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
160. 5-(3'-flúor-4-bifenilil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.
- 20 161. 5-(4'-flúor-4-bifenilil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
162. 5-(2'-cloro-4-bifenilil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
163. 5-(3'-cloro-4-bifenilil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
164. 5-(4'-cloro-4-bifenilil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
165. 5-(4'-bromo-4-bifenilil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.
- 25 166. 4-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-3-butin-1-ol.  
167. 4-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-3-butin-1-ol.  
168. 4-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-butin-1-ol.  
169. 4-(4-o-clorofenoxi-fenil)-3-butin-1-ol.  
170. 4-(4-m-clorofenoxi-fenil)-3-butin-1-ol.
- 30 171. 4-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-butin-1-ol.

172. 4-(4-p-bromofenoxi-fenil)-3-butin-1-ol,  
173. 5-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
174. 5-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
175. 5-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
5 176. 5-(4-o-clorofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
177. 5-(4-m-clorofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
178. 5-(4-p-clorofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
179. 5-(4-p-bromofenoxi-fenil)-3-metil-4-pentin-2-ol.  
180. 5-(4-o-flúorfenoxi-fenil)-2,3-dimetoxi-4-pentin-2-ol.  
10 181. 5-(4-m-flúorfenoxi-fenil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
182. 5-(4-p-flúorfenoxi-fenil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
183. 5-(4-o-clorofenoxi-fenil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
184. 5-(4-m-clorofenoxi-fenil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
185. 5-(4-p-clorofenoxi-fenil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.  
15 186. 5-(4-p-bromofenoxi-fenil)-2,3-dimetil-4-pentin-2-ol.

Ejemplo 187

2,43 g de hidruro sódico se agrega en porciones a una solución de 8,2 g de l-hexina en 30 cc de THF seco y después se agregan, conduciendo nitrógeno a través, una solución  
20 de 21,4 g de 4'-flúor-4-acetil-bifenilo (obtenible de 4-flúor-bifenilo y cloruro acetílico en presencia de  $AlCl_3$ ) en 60 cc de THF. La mezcla de reacción contiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-olato de sodio. Este se hidroliza con una  
25 solución acuosa al 15 % de cloruro amónico y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-ol; p.f. 62°.

Ejemplo 188

214 g de 4'-flúor-4-acetil-bifenilo se gotean en el transcurso de 3 horas a una solución de l-hexin-sodio preparada de 25 g de sodio y 104 g de l-n-hexina, en 600 cc de amonía  
30

co líquido. La mezcla se agita durante 150 minutos a  $-35^{\circ}$ . Después se le agregan a la solución, que contiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-olato de sodio, 65 g de cloruro amónico y el amoníaco se separa por evaporación. Después de la  
5 elaboración usual se obtiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-ol; p.f.  $62^{\circ}$ .

Ejemplo 189

8,34 g de litio se introducen a  $-70^{\circ}$  en el transcurso de 3 horas en 900 cc de amoníaco líquido conteniendo 82 g  
10 de l-hexina. Cuando haya desaparecido el color azul se agregan 214 g de 4'-flúor-4-acetilbifenilo en 200 cc de éter en el transcurso de una hora. La solución contiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-olato de litio. A continuación se deja evaporar el amoníaco a  $+25^{\circ}$  y simultáneamente se agrega tanto éter  
15 de manera que se mantenga aproximadamente constante el volumen de la mezcla. Después de retirar el amoníaco se deja reposar durante 12 horas a  $20^{\circ}$ . Se hidroliza a continuación con 150 cc de agua y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-ol; p.f.  $62^{\circ}$ .

20 Ejemplo 190

Una solución de 28 g de 1-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-heptin-1-ona (obtenible de 1-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-heptin-1-ol por oxidación con trióxido de cromo/ácido sulfúrico en agua/acetona) se gotea en 100 cc de éter absoluto a una solución de Grignard enfriada a  $0^{\circ}$ , que previamente se preparó  
25 de 5,3 g de magnesio y 31,2 g de ioduro metílico en 200 cc de dietiléter. Bajo agitación se deja subir a  $20^{\circ}$  y la solución, que contiene el ioduro de 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-iloximagnesio, se hidrogena con 150 cc de solución acuo-

sa al 12 % de cloruro amónico durante 20 minutos. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-ol; p.f. 62°.

Ejemplo 191

5                   Una solución de 12,4 g de 3-octin-2-cna en 100 cc de dietiléter se agrega a 0° a una solución de bromuro de 4'-flúor-bifenilil-4-magnesio (obtenible por nitración de 4-flúor-bifenilo, reducción del 4'-flúor-4-nitro-bifenilo formado a la amina, transformación de la misma al 4'-flúor-4-bromo-bifenilo según Sandmeyer y reacción a continuación de 25,1 g de este compuesto con magnesio) se introduce en 400 cc de dietiléter. La solución se deja subir bajo agitación a 20° y se sigue agitando aún durante 2 horas a 20°. Para la hidrólisis del bromuro de 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-iloxi-magnesio  
10 se agrega solución acuosa al 10 % de cloruro amónico y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-3-octin-2-ol; p.f. 62°.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen los compuestos de fórmula I:

20 Ejemplo A: Tabletas

Una mezcla de 1 kg de 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-ol, 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 revestimien-

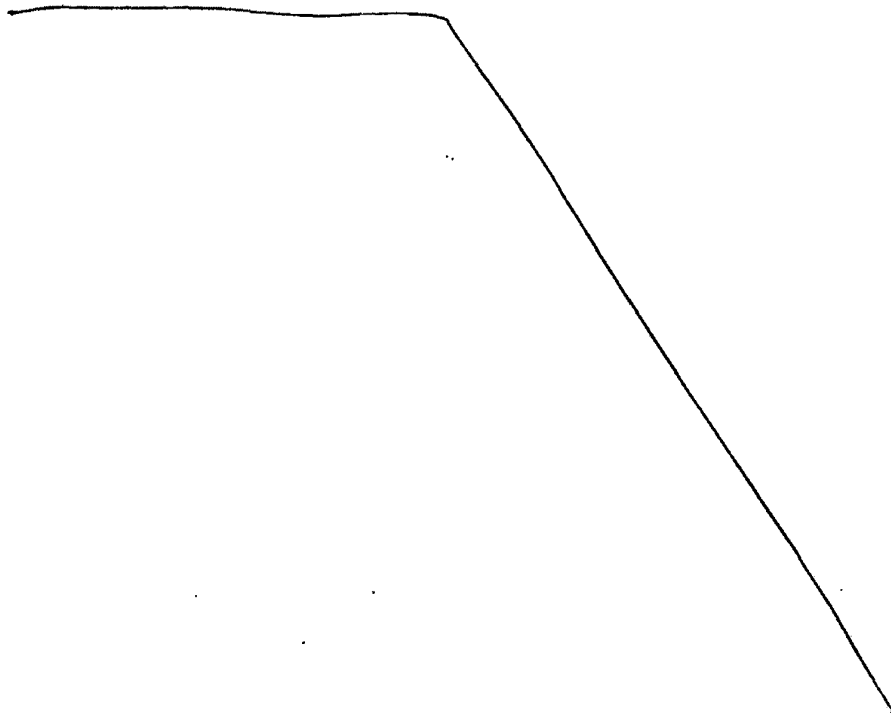
to de sacarosa, fécula de patata, talco, traganta y colorante.

Ejemplo C: Cápsulas

5 kg de 4-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-metil-3-butin-2-  
5 ol se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura,  
de manera que cada cápsula contenga 250 mg de sustancia acti-  
va.

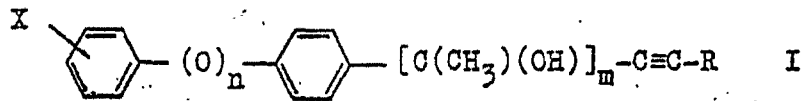
En forma análoga se obtienen tabletas, grageas y cápsulas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

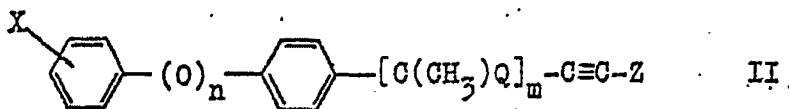


REIVINDICACIONES

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



5 donde X significa F, Cl, o Br, n es 0 ó 1, m es 0 ó 1 y R (en el caso de m = 0) significa hidroxialquilo con 1 - 6 átomos de carbono, ó (en el caso m = 1)alquilo, hidroxialquilo sin ramifi  
car o tetrahidropiran-2-iloxi-alquilo, sin ramificar en cada ca  
so con 2 - 6 átomos de carbono en la parte alquilo, caracteriza  
do porque un compuesto de fórmula general II



donde Q significa un grupo hidroxil funcionalmente modificado y Z (en el caso de m = 0) significa un grupo alquilo sustituido por el resto Q, con 1 - 6 átomos de carbono en la parte alquilo,  
15 ó (en el caso de m = 1) alquilo o un grupo alquilo sustituido por el resto Q, en cada caso con 2 - 6 átomos de carbono en la parte alquilo, y X, n y m tienen el significado arriba indicado, se tratan con un agente solvolizador en un medio ácido, neutro o alcalino a una temperatura comprendida entre -20 y 300°C apro  
ximadamente y a presión atmosférica, y porque, en caso dado, un  
20 grupo tetrahidropiran-2-iloxi existente en el producto obtenido de fórmula I se disocia hidrolíticamente.

2.- Procedimiento para la obtención de alquinoles,

tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -8 JUN. 1978

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

L. M. GONZALEZ

Director General de Merck S.A.

