



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 474.575	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 6 OCT. 1978	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta.

100 PRIORIDADES:	101 NUMERO	102 FECHA	103 PAIS
	120710/1977	7 octubre 1977	Japón
	85833/1978	14 julio 1978	Japón
	94044/1978	1 agosto 1978	Japón

104 FECHA DE PUBLICIDAD	105 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A01N	106 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
-------------------------	---	--

107 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento de producir (omega-aminoalcoxi)bibencilos farmacéuticamente activos"

108 SOLICITANTE (S)
MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
5-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón

109 INVENTOR (ES)
Ryoji Kikumoto, Kunihiro Ninomiya, Harukazu Fukami y Hiroto Hara

110 TITULAR (ES)

111 REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, de nacionalidad japonesa, domiciliada en 5-2,

5. Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón, por "Procedimiento de producir (omega-aminoalcoxi)bibencilos farmacéuticamente activos", con prioridad de las solicitudes japonesas 120710/1977, 85833/1978 y 94044/1978, de fechas 7 octubre 1977, 14 Julio 1978 y 1 Agosto 1978, respectivamente. - - -

10.

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

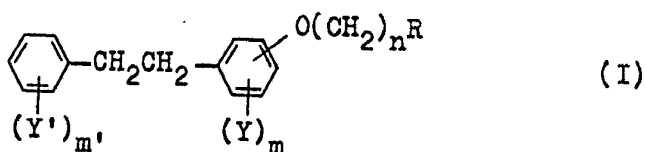
15.

Esta invención se refiere a la producción de (omega-aminoalcoxi)bibencilos que son farmacológicamente activos como inhibidores de la agregación de plaquetas. Más particularmente, esta invención se refiere a la preparación de 2-(omega-aminoalcoxi)bibencilos y de composiciones farmacéuticas

que los contienen, eficaces para la inhibición de la agregación de plaquetas. - - - - -

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En resumen, los compuestos a que se refiere esta invención pueden representarse por medio de la fórmula (I):

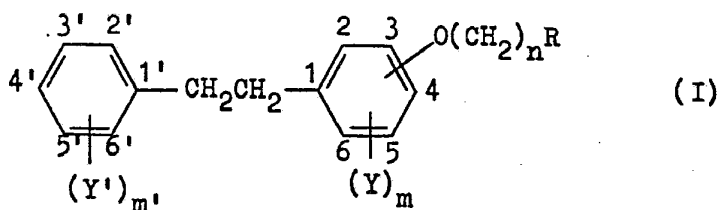


10. en la cual R es (1) - $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ en la cual R_1 y R_2 , que son iguales o diferentes, se eligen del grupo formado por hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ e hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ ó (2) - $\text{N} \begin{array}{l} \text{A} \end{array}$ en la cual A es un radical bivalente compuesto por dos o más grupos elegidos de entre metileno $\text{-CH}_2\text{-}$, metileno monosustituido - $\text{C} \begin{array}{l} \text{R}_3 \\ | \\ \text{H} \end{array}$ - y metileno bisustituido - $\text{C} \begin{array}{l} \text{R}_4 \\ | \\ \text{R}_5 \end{array}$ -, en las cuales R_3 , R_4 y R_5 son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, carboxilo, alcóxicarbonilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, hidroxilo o $\text{-CON} \begin{array}{l} \text{R}_6 \\ | \\ \text{R}_7 \end{array}$ en la cual R_6 y R_7 son hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ y cero o uno o más de un grupo elegido del grupo formado por oxi -O- , tío -S- , imino - $\text{N} \begin{array}{l} \text{H} \\ | \end{array}$ - e imino sustituido - $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_8 \\ | \end{array}$ - en la cual R_8 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ o hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, que se combinan en un orden arbitrario, siendo el número de grupos combinados de hasta 9; cada uno de los radi
- 15.

- cales Y y de los radicales Y' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, carboxilo, alcóxicarbonilo C₂-C₆ ó - N $\begin{matrix} \text{R}_9 \\ \text{R}_{10} \end{matrix}$ en la cual R₉ y R₁₀ son hidrógeno o alquilo C₁-C₅; n es un entero de 2 a 8; m es un entero de 1 a 4; y m' es un entero de 1 a 5, - - - - -
5. o sus sales de adición de ácido. - - - - -

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

- Como se ha resumido anteriormente, esta invención se refiere a la preparación de un grupo de compuestos útiles como agentes farmacéuticos, cuya estructura y sistema de numeración son como sigue: - - - - -
- 10.



en la cual R está representado por la fórmula (1) - N $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ ó (2) - N A, cada una de las cuales se describirá en detalle a continuación. - - - - -

15. 1. En el caso de que R sea - N $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$
- R₁ y R₂, que son iguales o diferentes, se eligen del grupo formado por hidrógeno; alquilo de 1-8 (preferente mente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, etilo,

propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o similares; e hidroxialquilo de 1-8 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 5-hidroxi-pentilo o similares. - - - - -

5.

2. En el caso de que R sea - N A

A es un radical bivalente que está compuesto por dos o más grupos elegidos de entre metileno -CH₂-, metileno monosustituido - $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ C \\ | \\ H \end{matrix}$ - y metileno bisustituido - $\begin{matrix} R_4 \\ | \\ C \\ | \\ R_5 \end{matrix}$ - en

10.

las cuales R₃, R₄ y R₅ son independientemente alquilo de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o similares; carboxilo; alcóxicarbonilo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo o similares; hidroxilo; o -CON < $\begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$ en la cual R₆ y R₇ son hidrógeno o alquilo de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono; tal como carbamofilo, metilcarbamofilo, dimetilcarbamofilo; dietilcarbamofilo, propilcarbamofilo, butilcarbamofilo;

15.

20.

y cero o uno o más de un grupo elegido del grupo formado por oxígeno -O-, azufre -S-, imino - $\begin{matrix} H \\ | \\ N \end{matrix}$ - e imino sustituido - $\begin{matrix} R_8 \\ | \\ N \end{matrix}$ - en la cual R₈ es alquilo de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares; o hidroxialquilo de 1-5 (pre-

ferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como hidroxime-
tilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o similares, que
se combinan en un orden arbitrario, siendo el número de
grupos combinados de hasta 9 (preferentemente 7). - - -

5. Los siguientes son grupos ilustrativos de los gru-
pos R típicos: - - - - -

1. En el caso de que R sea - $N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$

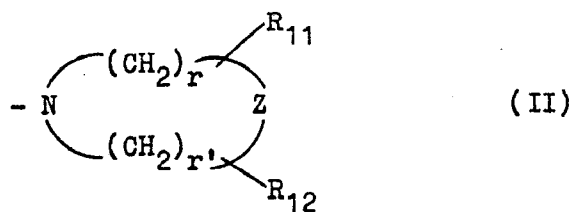
amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino,
propilamino, dipropilamino, isopropilamino, diisopropil-
10. amino, N-metil-N-butilamino, dibutilamino, dipentilami-
no, dihexilamino, 2-hidroxietilamino, bis(2-hidroxietil)
amino, N-(2-hidroxietil)-N-metilamino. - - - - -

2. En el caso de que R sea - $N \text{ A}$

1-aciridinilo, 1-acetidinilo, 1-pirrolidinilo, piperidi-
15. no, 1-hexametileniminilo, 1-heptametileniminilo, 1-pipe-
racinilo, morfolino, tiazolidinilo, tiomorfolino, 3-me-
til-1-pirrolidinilo, 2,5-dimetil-1-pirrolidinilo, 2-etil-
pirrolidinilo, 2-metilpiperidino, 3-metil-piperidino,
4-metilpiperidino, 4-etilpiperidino, 2,4-dimetilpiperi-
20. dino, 4-metil-1-piperacinilo, 4-etil-1-piperacinilo,
4-propil-1-piperacinilo, 4-(2-hidroxietil)-1-piperacini-
lo, 4-(3-hidroxipropil)-1-piperacinilo, 4-(2-hidroxi-
etil)piperidino, carboxiaciridinilo, 3-carboxi-1-aceti-

5. dinilo, 3-carboxi-1-pirrolidinilo, 3-metoxicarbonil-1-pirrolidinilo, 2-carboxi-1-pirrolidinilo, 3-dimetilcarbamoil-1-pirrolidinilo, 4-carboxipiperidino, 4-metoxicarbonilpiperidino, 4-dimetilcarbamoilpiperidino, 3-carboxipiperidino, 3-carbamoil-1-pirrolidinilo, 3-carbamoilpiperidino, 4-carboxi-1-hexametileniminilo, 4-carbamoilpiperidino, 4-hidroxipiperidino, 3-hidroxipiperidino, 1-imidazolidinilo, 3-metil-1-imidazolidinilo, 4-metilhexahidro-1,4-diacepino, 4-(2-hidroxietil)hexahidro-1,4-diacepino. - - - - -
- 10.

El grupo - $\overset{\text{A}}{\text{N}}$ preferido puede representarse por medio de la fórmula (II): - - - - -



15. en la cual Z se elige del grupo formado por $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}$ -alquilo, conteniendo dicho alquilo de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) átomos de carbono y $-\text{N}$ -hidroxialquilo, conteniendo dicho hidroxialquilo de 1 a 5 (preferentemente de 1 a 3) átomos de carbono; R_{11} y R_{12} se eligen del grupo formado por alquilo de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono, carboxilo, alcoxicarbonilo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, hidroxilo y $-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{smallmatrix}$ en la cual R_6 y R_7 son hidrógeno o alquilo de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono;
- 20.

y r y r' son cada uno un entero igual a 1, 2 ó 3 (preferentemente, r + r' es 3 ó 4). - - - - -

Los grupos R más preferidos son los siguientes: -

1. En el caso de que R sea - $N \begin{matrix} \diagup R_1 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$

5. alquilamino C₁-C₅, dialquilamino C₂-C₆, omega-hidroxialquilamino C₁-C₅, N-(omega-hidroxialquil)-N-alquilamino C₂-C₆ y bis(omega-hidroxialquil)amino C₂-C₆. - - - - -

2. En el caso de que R sea - $\overset{\text{A}}{\text{N}}$

10. 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 4-alquil-1-piperacinilo C₆-C₈ y 4-omega-hidroxialquil-1-piperacinilo C₆-C₈, cada uno de los cuales es insustituido o está substituido con uno o dos grupos elegidos de entre carboxilo, alcoxicarbonilo C₂-C₄, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoilo C₃-C₆, N-alquilcarbamoilo C₂-C₄, alquilo C₁-C₃ e hidroxilo. - - - - -

- 15.

20. En la anterior fórmula (I), cada uno de los radicales Y y de los radicales Y' es hidrógeno; halógeno tal como flúor, cloro y bromo; alquilo de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares; hidroxilo; alcoxi de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; carboxilo; alcoxicarbonilo de 2-6 (preferentemen-

te 2-4) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares; amino; alquilamino de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares; o dialquilamino de 2-10 (preferentemente 2-6 y, más preferentemente, 2-4) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino o similares. - - - - -

Los radicales Y e Y' preferidos son hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₃, hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, carboxilo, alcoxicarbonilo C₂-C₄ y dialquilamino C₂-C₄. - - - - -

En la anterior fórmula (I), el grupo omega-aminoalcoxi puede estar situado en cualquiera de las posiciones 2 a 4 del núcleo de benceno; preferentemente, está situado en cualquiera de las posiciones 2 ó 4 y, más preferentemente, está situado en la posición 2. - - - - -

En la anterior fórmula (I), n es un entero de 2 a 8, preferentemente de 2 a 6 y, más preferentemente, de 2 a 4; m es un entero de 1 a 4, preferentemente 1 ó 2; y m' es un entero de 1 a 5, preferentemente 1 ó 2. - - - - -

Los compuestos específicos que se preparan más preferentemente según esta invención son: - - - - -

2-(4-metilaminobutoxi)bibencilo

2-(2-dimetilaminoetoxi)bibencilo

- 2-(3-dimetilaminopropoxi)bibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)bibencilo
2-(5-dimetilaminopentiloxi)bibencilo
2-(6-dimetilaminohexiloxi)bibencilo
5. 2-(2-dietilaminoetoxi)bibencilo
2-(3-dietilaminopropoxi)bibencilo
2-(4-dietilaminobutoxi)bibencilo
2-(5-dietilaminopentiloxi)bibencilo
2-(6-dietilaminohexiloxi)bibencilo
10. 2- $\sqrt[4]{4}$ -(N-metil-N-butilamino)butoxi $\sqrt[4]{}$ bibencilo
2-{4- $\sqrt[4]{N}$ -metil-N-(2-hidroxietyl)amino $\sqrt[4]{}$ butoxi} bibencilo
2- $\sqrt[4]{4}$ -bis(2-hidroxietyl)aminobutoxi $\sqrt[4]{}$ bibencilo
4-(3-dimetilaminopropoxi)bibencilo
4-(4-dimetilaminobutoxi)bibencilo
15. 2- $\sqrt[4]{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi $\sqrt[4]{}$ bibencilo
2-(4-piperidinobutoxi)bibencilo
2-(4-morfolinobutoxi)bibencilo
2- $\sqrt[4]{4}$ -(4-hidroxi piperidino)butoxi $\sqrt[4]{}$ bibencilo
2- $\sqrt[4]{4}$ -(1-piperacnil)butoxi $\sqrt[4]{}$ bibencilo
20. 2-{4- $\sqrt[4]{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperacnil $\sqrt[4]{}$ butoxi} bibencilo
2- $\sqrt[2]{2}$ -(1-aciridinil)etoxi $\sqrt[2]{}$ bibencilo
2- $\sqrt[3]{3}$ -(1-acetidnil)propoxi $\sqrt[3]{}$ bibencilo
2-(3-tiomorfolinopropoxi)bibencilo
2- $\sqrt[3]{3}$ -(4-metil-1-piperacnil)propoxi $\sqrt[3]{}$ bibencilo
25. 2- $\sqrt[3]{3}$ -(4-metilpiperidino)propoxi $\sqrt[3]{}$ bibencilo
2- $\sqrt[3]{3}$ -(4-hidroxi piperidino)propoxi $\sqrt[3]{}$ bibencilo
2-{2- $\sqrt[4]{N}$ -metil-N-(2-hidroxietyl)amino $\sqrt[4]{}$ etoxi} bibencilo

- 2-(2-piperidinoetoxi)bibencilo
- 2-(7-dimetilaminoheptiloxi)bibencilo
- 2-(8-dietilaminooctiloxi)bibencilo
- 3-(2-dimetilaminoetoxi)bibencilo
- 5. 3-(3-dimetilaminopropoxi)bibencilo
- 3- $\sqrt{4}$ -bis(2-hidroxietyl)aminobutoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 3- $\sqrt{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 3-(4-dimetilaminobutoxi)bibencilo
- 4-(2-dimetilaminoetoxi)bibencilo
- 10. 4-(3-dimetilaminopropoxi)bibencilo
- 4- $\sqrt{4}$ -bis(2-hidroxietyl)aminobutoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 4- $\sqrt{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 4-(4-dietilaminobutoxi)bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 15. 2- $\sqrt{4}$ -(4-metoxicarbonilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-etoxicarbonilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-propoxicarbonilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-metilcarbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 20. 2- $\sqrt{4}$ -(4-dimetilcarbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-etilcarbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-dietilcarbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-propilcarbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(4-dipropilcarbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 25. 2- $\sqrt{4}$ -(3-carbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{4}$ -(2-carboxi-1-pirrolidinil)butoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
- 2- $\sqrt{3}$ -(4-carbamoilpiperidino)propoxi $\sqrt{7}$ bibencilo

- 2- $\sqrt{3}$ -(3-carbamoilpiperidino)propoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
2- $\sqrt{3}$ -(4-etoxicarbonilpiperidino)propoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
2- $\sqrt{3}$ -(2-carboxi-1-pirrolidinil)propoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
2- $\sqrt{3}$ -(3-carbamoil-1-pirrolidinil)propoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
5. 2- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilpiperidino)etoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
2- $\sqrt{2}$ -(4-carboxipiperidino)etoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
2- $\sqrt{2}$ -(2-carboxi-1-pirrolidinil)etoxi $\sqrt{7}$ bibencilo
2-(2-dimetilaminoetoxi)-4'-clorobibencilo
2-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-clorobibencilo
10. 2-{4- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperacini $\sqrt{7}$ butoxi}-4'-clorobibencilo
2-(4-dietilaminobutoxi)-4'-clorobibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-4'-clorobibencilo
2-(4-piperidinobutoxi)-4'-clorobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi $\sqrt{7}$ -4'-clorobibencilo
15. 2- $\sqrt{4}$ -(4-metilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ -4'-clorobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ -4'-clorobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ -4'-clorobibencilo
2-(6-dimetilaminohexiloxi)-4'-clorobibencilo
2-(2-dimetilaminoetoxi)-2'-clorobibencilo
20. 2-(3-dimetilaminopropoxi)-2'-clorobibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-clorobibencilo
2-{4- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperacini $\sqrt{7}$ butoxi}-2'-clorobibencilo
2-(4-piperidinobutoxi)-2'-clorobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(4-metilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ -2'-clorobibencilo
25. 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi $\sqrt{7}$ -2'-clorobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ -2'-clorobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\sqrt{7}$ -2'-clorobibencilo

- 2-(6-dimetilaminohexiloxi)-2'-clorobibencilo
- 2-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-clorobibencilo
- 2-(4-dietilaminobutoxi)-3'-clorobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\overline{7}$ -3'-clorobibencilo
- 5. 2- $\overline{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -3'-clorobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi $\overline{7}$ -3'-clorobibencilo
- 2-(2-dimetilaminoetoxi)-3',4'-diclorobibencilo
- 2-(3-dimetilaminopropoxi)-3',4'-diclorobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\overline{7}$ -3',4'-diclorobibencilo
- 10. 2- $\overline{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -3',4'-diclorobibencilo
- 2-(2-dimetilaminoetoxi)-2',4'-diclorobibencilo
- 2-(4-dimetilaminobutoxi)-2',4'-diclorobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\overline{7}$ -2',4'-diclorobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -2',4'-diclorobibencilo
- 15. 2-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-fluobibencilo
- 2-(4-dimetilaminobutoxi)-4'-fluobibencilo
- 2-(4-dietilaminobutoxi)-4'-fluobibencilo
- 2-(4-piperidinobutoxi)-4'-fluobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-metilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -4'-fluobibencilo
- 20. 2- $\overline{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi $\overline{7}$ -4'-fluobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\overline{7}$ -4'-fluobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -4'-fluobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-dimetilcarbamoilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -4'-fluobibencilo
- 2- $\overline{4}$ -(4-etoxicarbonilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -4'-fluobibencilo
- 25. 2- $\overline{4}$ -(4-hidroxipiperidino)butoxi $\overline{7}$ -4'-fluobibencilo
- 2-(6-dimetilaminohexiloxi)-4'-fluobibencilo
- 2-(2-dimetilaminoetoxi)-2'-fluobibencilo

- 2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-fluobibencilo
2-(4-dipropilaminobutoxi)-2'-fluobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi-2'-fluobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi-2'-fluobibencilo
5. 2- $\sqrt{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi-2'-fluobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -{4-(2-hidroxietyl)-1-piperacinil}butoxi-2'-fluobibencilo
2-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-fluobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -{4-(2-hidroxietyl)-1-piperacinil}butoxi-3'-fluobibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi-3'-fluobibencilo
10. 2- $\sqrt{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi-3'-fluobibencilo
2-(2-dimetilaminoetoxi)-2'-metoxibibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-metoxibibencilo
2-(4-piperidinobutoxi)-2'-metoxibibencilo
2- $\sqrt{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi-2'-etoxibibencilo
15. 2-{4- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperacinil}butoxi-2'-metoxibibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-3'-metoxibibencilo
2-{4- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperacinil}butoxi-3'-metoxibibencilo
20. 2-(3-dimetilaminopropoxi)-2'-etoxibibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-etoxibibencilo
2-(4-dietilaminobutoxi)-2'-etoxibibencilo
2-(2-dimetilaminoetoxi)-2'-hidroxibibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-hidroxibibencilo
25. 2-(2-dimetilaminoetoxi)-2'-carboxibibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-carboxibibencilo
2-{4- $\sqrt{4}$ -(2-hidroxietyl)-1-piperacinil}butoxi-2'-carboxibibencilo

- 2-(2-dimetilaminoetoxi)-2'-metoxicarbonilbibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-metoxicarbonilbibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-3'-metoxicarbonilbibencilo
2-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-carboxibibencilo
5. 2-(4-dimetilaminobutoxi)-4'-carboxibibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-4'-metoxicarbonilbibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-metilbibencilo
2-(4-piperidinobutoxi)-2'-metilbibencilo
2- $\overline{4}$ -(1-pirrolidinil)butoxi $\overline{7}$ -2'-etilbibencilo
10. 2- $\overline{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -2'-metilbibencilo
2- $\overline{4}$ -(4-metil-1-piperacinil)butoxi $\overline{7}$ -2'-metilbibencilo
2-(4-dietilaminobutoxi)-2'-propilbibencilo
2-(3-dimetilaminopropoxi)-3'-metilbibencilo
2- $\overline{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\overline{7}$ -3'-etilbibencilo
15. 2-(4-dimetilaminobutoxi)-4'-metilbibencilo
2-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-dimetilaminobibencilo
2- $\overline{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -4'-dimetilaminobibencilo
2- $\overline{4}$ -{4-(2-hidroxietyl)-1-piperacinil $\overline{7}$ butoxi}-4'-dimetilaminobibencilo
20. 2-(3-dimetilaminopropoxi)-5-clorobibencilo
2-(4-piperidinobutoxi)-5-clorobibencilo
2-{4-(4-metilpiperidino)butoxi}-5-clorobibencilo
2-(3-dimetilaminopropoxi)-5-fluobibencilo
2- $\overline{4}$ -(4-carbamoilpiperidino)butoxi $\overline{7}$ -5-fluobibencilo
25. 2-(4-dimetilaminobutoxi)-3-metoxibibencilo
2-(4-dietilaminobutoxi)-3-etoxibibencilo
2- $\overline{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi $\overline{7}$ -3-propoxibibencilo

2-4-bis(2-hidroxietyl)aminobutoxi-3-metoxibibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)-5-metoxibibencilo

5. La preparaci3n de las sales de adici3n de 6cido farmac3uticamente aceptables de los anteriores compuestos se halla tambi3n incluida, desde luego, dentro del alcance de esta invenci3n. - - - - -

10. Se entender6 que la expresi3n "sales de adici3n de 6cido farmac3uticamente aceptables" tal como se utiliza aqu3 incluye las sales no t3xicas de los compuestos mencionados, con un an3n. - - - - -

15. Son representativos de tales sales los hidroclo-
ros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos,
fumaratos, succinatos, adipatos, propionatos, tartratos, ma-
leatos, citratos, benzoatos, toluensulfonatos y metansulfona-
tos. - - - - -

De los compuestos preparados seg3n esta invenci3n se entender6 que los siguientes son los m6s preferidos debi-
do a su alto nivel de capacidad de inhibici3n de la agrega-
ci3n de plaquetas. - - - - -

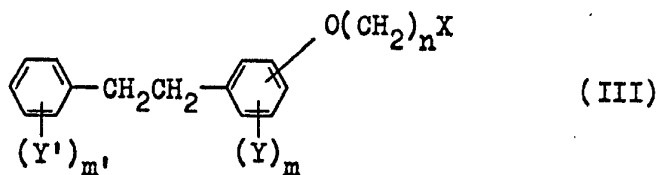
20. 2-(2-dimetilaminoetoxi)bibencilo
2-(4-dimetilaminobutoxi)bibencilo
2-{4-4-(2-hidroxietyl)-1-piperacinil/butoxi}bibencilo
2-(4-dietilaminobutoxi)bibencilo

- 2-[4-(4-carbamoilpiperidino)butoxi]bibencilo
- 2-(4-dimetilaminobutoxi)-3'-metoxibibencilo
- 2-(4-piperidinobutoxi)-2'-clorobibencilo
- 2-[4-(4-carbamoilpiperidino)butoxi]-4'-fluobibencilo
- 5. 2-(3-dimetilaminopropoxi)-4'-dimetilaminobibencilo
- 2-(3-dimetilaminopropoxi)-5-clorobibencilo

10. Los anteriores compuestos se dan sólo con la pretensión de ilustrar los compuestos típicos a los que se refiere esta invención y la lista anterior no debe entenderse limitativa del alcance de la invención. - - - - -

15. Para la preparación de los compuestos según esta invención pueden emplearse varias rutas según los materiales de partida y/o los intermedios particulares implicados. Puede lograrse la preparación eficaz de estos compuestos por varias rutas de síntesis que se esbozan a continuación. - - -

Los compuestos a los que se refiere esta invención se preparan haciendo reaccionar un (omega-halogenoalcoxi)bibencilo de la fórmula (III): - - - - -



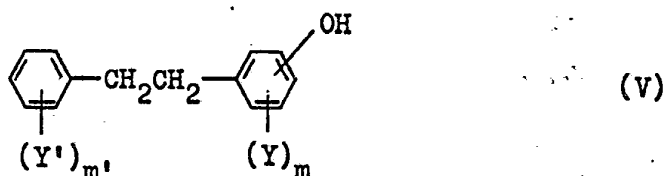
20. en la cual X es halógeno; e Y, Y', m, m' y n son como se ha definido anteriormente, con una amina de la fórmula (IV):



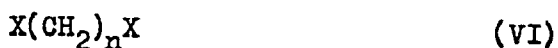
en la cual R es como se ha definido anteriormente. - - - - -

Los materiales de partida constituidos por el (omega-halogenoalcoxi)bibencilo, que se representan por medio de la anterior fórmula (III), pueden prepararse haciendo reaccionar un hidroxibibencilo de la fórmula (V): - - - - -

5.



en la cual Y, Y', m y m' son como se ha definido anteriormente, con un alfa,omega-dihalogenoalcano de la fórmula (VI): -



en la cual X es halógeno y n es como se ha definido anteriormente, en presencia de un álcali. - - - - -

10.

El hidroxibibencilo que puede representarse por medio de la fórmula (V) se prepara por hidrogenólisis de un carbinol obtenido por una reacción de Grignard entre un cloruro de bencilo de la fórmula (VII): - - - - -



en la cual Y' y m' son como se ha definido anteriormente, y un hidroxibenzaldehído de la fórmula (VIII): - - - - -



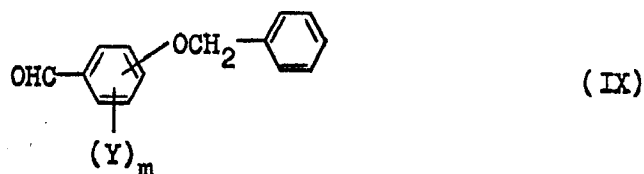
en la cual Y y m son como se ha definido anteriormente (véase Ann. 433 237 (1923) y Bull. Chem. Soc. Japón 33 681 (1960)). - - - - -

5.

La hidrogenólisis se efectúa en presencia de un ácido y de un catalizador, por ejemplo paladio sobre catalizador de carbono. - - - - -

Una vía alternativa que conduce al hidroxibibencilo comprende la hidrogenación, en presencia de un catalizador de paladio, de un estilbeno obtenido por medio de la reacción de Wittig entre un benzaldehído substituido de la fórmula (IX): - - - - -

10.



15.

en la cual Y y m son como se ha definido anteriormente, y una sal trifenilfosfónica del cloruro de bencilo de la fórmula (VII) (véase J. Med. Chem. 20 1557 (1977) y Chem. Pharm. Bull.

25 706 (1977)). - - - - -

La amina (IV) reacciona con la cantidad equimolar del (omega-halogenoalcoxi)bibencilo (III). Sin embargo, el uso de un exceso de amina acelera la reacción. - - - - -

5. Normalmente, la cantidad de la amina a emplear es de la gama de 1 a 100 moles por mol del (omega-halogenoalcoxi)bibencilo. - - - - -

10. La reacción puede realizarse sin adición de disolvente. Sin embargo, el uso de un disolvente de reacción inerte posibilita una reacción homogénea. Los ejemplos de tales disolventes son el agua, el dioxano, el tetrahidrofurano, la dimetilformamida, los alcoholes alifáticos inferiores y sus mezclas. La temperatura de reacción no es crítica pero normalmente oscila entre la temperatura ambiente y 150°C. El tiempo de reacción varía ampliamente con la temperatura de reacción y la reactividad de los materiales de partida pero, normalmente, es del orden de 10 minutos a 40 horas. - - - - -

15. La presencia de bases que neutralicen el haluro de hidrógeno formado en el curso de la reacción acelera esta reacción. - - - - -

20. Son ejemplos de tales bases las bases inorgánicas tales como hidróxido potásico, hidróxido sódico, carbonato potásico, carbonato sódico y similares; y aminas terciarias

tales como piridina, trietilamina y similares. - - - - -

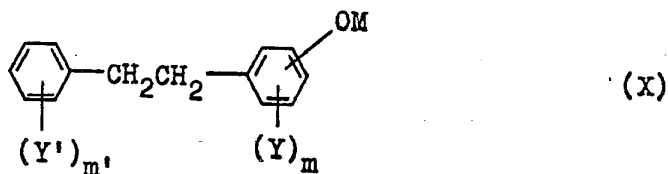
5. La cantidad de base a emplear se halla normalmente dentro de la gama de 1 a 5 moles por mól del (omega-halogeno alcoxi)bibencilo. Cuando se halla ausente la base, el (omega-aminoalcoxi)bibencilo reacciona además con el haluro de hidrógeno formado durante la reacción y se convierte en sus sales de adición de ácido. - - - - -

10. Puede prepararse convenientemente una sal de adición de ácido deseada por medio de la eliminación del exceso de amina y del disolvente, la conversión de una sal de adición de ácido de un (omega-aminoalcoxi)bibencilo en su forma libre por medio de la adición de una disolución acuosa de una base fuerte tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o similares, extracción con un disolvente tal como éter, cloroformo, benceno o similares, y luego neutralización con un ácido deseado. Una vía alternativa que conduce a una sal de adición de ácido deseada comprende desalar una sal de un derivado de ácido carboxílico por medio del tratamiento con una resina de intercambio iónico, disolver en un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, y luego añadir un ácido deseado. - - - - -

15.

20.

Otro proceso para preparar los compuestos de esta invención comprende hacer reaccionar una sal de metal alcali no de un hidroxibibencilo de la fórmula (X): - - - - -



en la cual M es un metal alcalino; e Y, Y', m y m' son como se ha definido anteriormente, - - - - -

con una omega-halogenoalquilamina de la fórmula (XI): - - -



en la cual X es halógeno y R y n son como se ha definido anteriormente. - - - - -

5.

La reacción puede realizarse en un disolvente hidrocarbúrico, tal como tolueno, xileno o similares o en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida a una temperatura de hasta el punto de ebullición del disolvente. - - - - -

10.

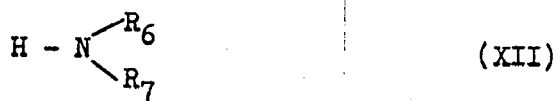
La cantidad de la omega-halogenoalquilamina (XI) a emplear es de la gama de 1 a 5 moles por mol de hidroxibibencilo (V). El tiempo de reacción varía con la temperatura de reacción pero normalmente es de la gama de 5 a 120 minutos.

15.

El mismo postratamiento que en el proceso expuesto anteriormente proporciona el (omega-aminoalcoxi)bibencilo o su sal de adición de ácido, que puede purificarse por recristalización a partir de un disolvente adecuado tal como alcohol-éter. - - - - -

5. Un (omega-aminoalcoxi)bibencilo en el cual R₃, R₄ ó R₅ sea alcoxycarbonilo se prepara por esterificación del correspondiente (omega-aminoalcoxi)bifenilo en el cual R₃, R₄ ó R₅ sea carboxilo a una temperatura de 50 a 150°C durante unas 1-10 horas en un alcohol (R₃OH, R₄OH ó R₅OH) con el uso de un catalizador ácido. - - - - -

10. Un (omega-aminoalcoxi)bibencilo en el cual R₃, R₄ ó R₅ sea carboxilo se convierte en el correspondiente halogenuro de ácido por medio de la acción de un agente halogenante, por ejemplo cloruro de tionilo o pentacloruro fosforoso, ya sea en ausencia o en presencia de un disolvente, por ejemplo oxiclорuro fosforoso, a una temperatura de 20 a 100°C. La amidación del halogenuro con una amina de la fórmula (XII): - - - - -



15. en la cual R₆ y R₇ son como se ha definido anteriormente se realiza en un disolvente, por ejemplo agua, tetrahidrofurano, dioxano o cloroformo, en presencia de un catalizador básico a una temperatura de -20 a 50°C durante 0,5-5 horas. - - - - -

20. El ensayo farmacológico de los (omega-aminoalcoxi)bibencilos preparado según esta invención ha demostrado que poseen actividad anticoagulante, especialmente actividad contra la agregación de las plaquetas de la sangre, y que son

adecuados para el uso en la curación y en la prevención de la trombosis. Su actividad contra la agregación de las plaquetas de la sangre puede demostrarse por medio de un aumento o disminución del valor de la agregación de las plaquetas, provocados por la administración a conejos de los compuestos preparados según esta invención. - - - - -

5.

La valoración de los compuestos preparados según esta invención en cuanto a su actividad contra la agregación de las plaquetas se realizó según un método turbidométrico

10.

descrito por G.V.R. Born, Nature 194 927 (1962). La agregación de las plaquetas se midió utilizando plasma rico en plaquetas preparado a partir de sangre citrada que se recogió de una arteria carótide de conejos blancos macho del género nativo japonés. Se utilizó una suspensión de colágeno (colágeno de tendón de Aquiles de bovino, Sigma) en una disolución salina para provocar la agregación de las plaquetas. La agregación de las plaquetas de sangre de conejo se provocó por adición de la suspensión de colágeno para dar 10 a 15 μg de colágeno por mililitro. En este momento los ensayos se

15.

realizaron a 37°C y a niveles de 4×10^5 plaquetas/ mm^3 . Una disolución de los compuestos preparados según esta invención en disolución salina se añadió al plasma rico en plaquetas. Al cabo de 3 minutos de preincubación con el plasma rico en plaquetas, se añadió colágeno para provocar la agregación de las plaquetas. Se calculó la inhibición porcentual por comparación con controles. - - - - -

20.

- - - - -

25.

- - - - -

Utilizando el anterior proceso, se compararon los compuestos preparados según esta invención con la aspirina.-

La concentración del compuesto en micromoles que inhibía la agregación de las plaquetas en 50 por ciento (I₅₀) y la DL₅₀ que se calculó por el método de Litchfield-Wilcoxon se indican en la Tabla 1. - - - - -

Los compuestos preparados según esta invención pueden administrarse por cualesquiera medios que determinen la inhibición de la agregación de las plaquetas de la sangre en los animales de sangre caliente. - - - - -

Por ejemplo, la administración puede ser parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. Alternativamente o simultáneamente puede realizarse administración por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, de la salud y del peso del receptor, del género de tratamiento concurrente, si lo hay, de la frecuencia de tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado. En general una dosis diaria de compuesto de ingrediente activo será de unos 0,5 a 50 mg por kg de peso corporal. Normalmente es eficaz, para obtener el resultado deseado, una dosis de 1 a 30 mg por kg y por día, en una o más aplicaciones diarias. -

El compuesto preparado según esta invención puede emplearse en formas de dosis tales como tabletas, cápsulas, bolsas de polvo o disoluciones líquidas o elixires, para la

- administración oral, o formulaciones en líquidos estériles, tales como disoluciones o suspensiones para el uso parenteral. En tales composiciones, además del ingrediente activo preparado según esta invención, las composiciones contendrán un vehículo sólido o líquido farmacéuticamente no tóxico del ingrediente activo. En una realización de una composición, el vehículo sólido puede ser una cápsula del tipo ordinario de gelatina. En otra realización, el ingrediente activo puede disponerse en tabletas con o sin coadyuvantes o disponerse en bolsas de polvos. Estas cápsulas, tabletas y polvos contendrán en general de unos 5% a unos 95% y, preferentemente, de unos 25% a 90% en peso de ingrediente activo. Estas formas de dosis contienen preferentemente de unos 5 a unos 500 mg de ingrediente activo, siendo más preferido de unos 25 a unos 250 mg. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

El vehículo farmacéutico puede ser un líquido estéril tal como agua y aceites, incluyendo los de petróleo y los de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. - - - - -

- 20.
- En general, el agua salina, la dextrosa acuosa y las disoluciones similares de azúcar, así como los glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol son vehículos líquidos preferidos, particularmente para disoluciones inyectables tales como salinas que contendrán ordinariamente de
- 25.

unos 0,5% a 20% y, preferentemente, de unos 1 a 10% en peso del ingrediente activo. - - - - -

5. Como se ha mencionado anteriormente, la administración oral puede ser en una suspensión o jarabe adecuados, en los que el ingrediente activo constituirá normalmente de unos 0,5 a 10% en peso. El vehículo farmacéutico de tal composición puede ser un vehículo acuoso tal como agua aromática, un jarabe o un mucílago farmacéutico. - - - - -

10. Habiendo descrito de manera general la invención, puede obtenerse una comprensión más completa de la misma con referencia a ciertos ejemplos específicos que se incluyen sólo a título de ilustración y que no están destinados a limitarla a menos que se especifique lo contrario. - - - - -

EJEMPLO 1

15. Se dejó reposar, a temperatura ambiente y durante 20 horas, una disolución de 3,19 g de 2-(3-bromopropoxi)bi-bencilo en 60 ml de etanol y 30 ml de disolución acuosa de dimetilamina al 50%. El etanol y la dimetilamina en exceso se destilaron al vacío, se añadió disolución acuosa 2N NaOH y el producto de reacción se extrajo con éter isopropílico. 20. La disolución de éter isopropílico se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se añadió disolución etanólica al 20% de cloruro de hidrógeno. El precipitado resultante se recogió por filtración y se recristalizó a partir de etanol-éter

para dar 2,88 g (rendimiento 90%) de hidrocioruro de 2-(3-di
metilaminopropoxi)bibencilo, p.f. 134-136°C. - - - - -

Análisis - Calculado para $C_{19}H_{25}NO \cdot HCl$ (por ciento): C, 71,34;
H, 8,19; N, 4,38 Hallado (por ciento): C, 71,20; H, 8,23;

5. N, 4,30. - - - - -

EJEMPLO 2

Se calentó bajo reflujo y durante 10 horas una di-
solución de 3,33 g de 2-(4-bromobutoxi)bibencilo y 6 g de pi-
peracina en 20 ml de etanol. El etanol y la piperacina en ex-
ceso se destilaron al vacío, se añadió disolución acuosa 2N
de NaOH y el producto de reacción se extrajo con benceno. La
disolución en benceno se secó sobre sulfato sódico anhidro y
se destiló al vacío. El residuo se disolvió en éter etílico
y entonces se añadió disolución etanólica de cloruro de hi-

10. drógeno al 20%. El precipitado resultante se recogió por fil-
tración y se recristalizó a partir de etanol-éter para dar
3,09 g (rendimiento 75%) de hidrocioruro de 2-(4-(1-piperaci-
nil)butoxi)bibencilo, p.f. 134-140°C. - - - - -

15. Análisis - Calculado para $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2HCl$ (por ciento):
20. C, 64,23; H, 7,84; N, 6,81 Hallado (por ciento): C, 63,99;
H, 7,51; N, 6,77. - - - - -

EJEMPLO 3

A una suspensión de 1,0 g de hidruro de litio en
30 ml de tolueno se le añadió gota a gota una disolución de

- 3,96 g de 2-hidroxibibencilo en 30 ml de tolueno a temperatura ambiente y en 5 minutos. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 30 minutos, se añadió gota a gota, bajo reflujo y en un tiempo de 5 minutos una disolución de 6,45 g de 2-clo-
5. ro-N,N-dimetiletetilamina en 20 ml de tolueno y luego se prosiguió el reflujo durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se le añadieron 50 ml de agua. La capa de tolueno se separó, se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego el tolueno se destiló al vacío. El residuo se disolvió en éter etílico y luego se añadió una disolución etanólica de cloruro de hidrógeno al 20%. El precipitado resultante se recogió por filtración y se recristalizó a partir de etanol-éter para
10. dar 5,81 g (rendimiento 95%) de hidrocioruro de 2-(2-dimetil aminoetoxi)bibencilo, p.f. 172-173°C. - - - - -
15. Análisis - Calculado para $C_{18}H_{23}NO \cdot HCl$ (por ciento):
C, 70,69; H, 7,91; N, 4,58 Hallado (por ciento): C, 70,49;
H, 7,68; N, 4,62. - - - - -

EJEMPLO 4

20. A una disolución de 1,9 g de ácido 4-piperidinocarboxílico y 1,2 g de hidróxido sódico en 50 ml de etanol se le añadieron gota a gota 5 g de 2-(4-bromobutoxi)bibencilo bajo reflujo. El reflujo se prosiguió durante otros 30 minutos y la mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el disolvente. Al residuo se le añadió agua y luego la
25. mezcla se ajustó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 2N. El pro-

- ducto se extrajo con cloroformo. El extracto a partir de cloroformo se lavó con disolución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó por destilación al vacío para dar 4,8 g (rendimiento 77%) de hidrocloreuro de 2- $\sqrt{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi/bibencilo, p.f. 155-162°C. -----
5. Análisis - Calculado para $C_{24}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ (por ciento):
C, 68,97; H, 7,72; N, 3,35 Hallado (por ciento): C, 68,69;
H, 7,83; N, 3,11. -----

10.

EJEMPLO 5

- Una disolución de 2 g de 2-(2-bromoetoxi)bibencilo y 1,7 g de 4-piperidinocarboxamida en 20 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua se agitó a 70°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadió disolución acuosa 1N de NaOH. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron perfectamente con agua y luego se recrystalizaron a partir de etanol para dar 1,9 g (rendimiento 82%) de 2- $\sqrt{2}$ -(4-carbamoilpiperidino)etoxi/bibencilo, p.f. 60-63°C.
15. Análisis - Calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_2$ (por ciento): C, 74,97; H, 8,01; N, 7,95 Hallado (por ciento): C, 74,81; H, 7,90; N, 7,91. -----
- 20.

EJEMPLO 6

A una disolución de 3 g de hidrocloreuro de 2- $\sqrt{4}$ -(4-carboxipiperidino)butoxi/bibencilo en 30 ml de etanol se le

añadió gota a gota 0,9 g de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se calentó bajo reflujo durante 30 minutos, se concentró al vacío y luego se recristalizó a partir de etanol-éter para dar 2,8 g (rendimiento 87%)

5. de hidrocioruro de 2-4-(4-etoxicarbonilpiperidino)butoxi/bibencilo, p.f. 84-87°C. - - - - -

Análisis - Calculado para $C_{26}H_{35}NO_3 \cdot HCl$ (por ciento):
C, 70,01; H, 8,14; N, 3,14 Hallado (por ciento): C, 69,82;
H, 8,01; N, 3,33. - - - - -

10.

EJEMPLO 7

A 6,0 g de hidrocioruro de 2-4-(4-carboxipiperidino)butoxi/bibencilo se le añadieron gota a gota 15 ml de cloruro de tionilo con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A medida que tenía lugar la reacción, la mezcla de reacción se hacía homogénea. Acabada la reacción, se añadió éter anhidro y el producto aceitoso resultante se lavó perfectamente dos o tres veces con éter anhidro. Al aceite lavado se le añadió éter anhidro y la mezcla se dejó reposar proporcionando hidrocioruro

15.

20.

25.

de 2-4-(4-clorocarbonilpiperidino)butoxi/bibencilo cristalino que se secó suficientemente para el uso en la reacción subsiguiente. A una disolución de 10 ml de disolución acuosa de dimetilamina al 50% y 10 ml de tetrahidrofurano enfriada en un baño de hielo-sal se le añadió rápidamente 1,5 g de hidrocioruro de 2-4-(4-clorocarbonilpiperidino)butoxi/bibencilo cristalino, con agitación. La mezcla se dejó reaccionar

- durante 1,5 horas y luego se concentró. Al concentrado se le añadió disolución acuosa 2N de NaOH y el producto se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con disolución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A la disolución de éter se le añadió cloruro de hidrógeno etanólico al 20% para proporcionar un precipitado. La recristalización a partir de éter-etanol dio 1,2 g (rendimiento 78%) de hidrocioruro de 2-[4-(4-dimetilcarbamoilpiperidino)butoxi]bibencilo, p.f. 159-160°C. - - - - -
5. Análisis - Calculado para $C_{26}H_{36}N_2O_2 \cdot HCl$ (por ciento):
C, 70,17; H, 8,38; N, 6,29 Hallado (por ciento): C, 69,79;
H, 8,23; N, 6,41. - - - - -
- 10.

EJEMPLO 8

- Una disolución de 3,0 g de 2-(4-bromobutoxi)-2'-clorobibencilo en 15 ml de disolución acuosa de dimetilamina al 50% y 15 ml de tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y al concentrado se le añadió disolución 2N de NaOH. El producto se extrajo con éter, se lavó perfectamente con disolución saturada de cloruro sódico y luego se secó sobre sulfato sódico anhidro. A la disolución de éter se le añadió cloruro de hidrógeno etanólico al 20% para proporcionar cristales blancos. La recristalización a partir de etanol-éter dio 2,8 g (rendimiento 93%) de hidrocioruro de 2-(4-dimetilaminobutoxi)-2'-clorobibencilo, p.f. 122-123°C. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.

Análisis - Calculado para $C_{20}H_{26}NClO \cdot HCl$ (por ciento):
C, 65,22; H, 7,39; N, 3,80 Hallado (por ciento): C, 65,51;
H, 7,09; N, 3,81. - - - - -

EJEMPLO 9

5. Una disolución de 3,0 g de 2-(4-bromoetoxi)-2'-metoxibencilo y 2,3 g de 4-(2-hidroxietil)piperacina en 30 ml de tetrahidrofurano y 10 ml de agua se agitó a 70°C durante 8 horas. Acabada la reacción, se realizó el mismo tratamiento que en el Ejemplo 8. La recristalización a partir de metanol-éter dio 2,7 g (rendimiento 72%) de dihidrocloruro de 2-{4-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacini]butoxi}-2'-metoxibencilo, p.f. 188-191°C. - - - - -
10. Análisis - Calculado para $C_{25}H_{36}N_2O_3 \cdot 2HCl$ (por ciento):
C, 61,85; H, 7,89; N, 5,77 Hallado (por ciento): C, 61,94;
H, 8,19; N, 5,61. - - - - -
- 15.

EJEMPLO 10

20. A una disolución de 2,5 g de 2-hidroxi-3',4'-diclorobencilo en 10 ml de dimetilformamida se le añadió 0,23 g de hidruro sódico bajo refrigeración. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se le añadieron gota a gota 2,2 g de cloruro de 3-dimetilaminopropilo. La mezcla de reacción se calentó a unos 60°C y luego se agitó durante 5 horas. Acabada la reacción, se añadió disolución acuosa 2N de NaOH y el producto se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó per-

- fectamente con disolución saturada de cloruro sódico, se se-
có sobre sulfato sódico anhidro y luego se destiló al vacío
para eliminar suficientemente el éter y una pequeña cantidad
del cloruro de 3-dimetilaminopropilo restante. El residuo re-
sultante se disolvió en éter y entonces se añadió cloruro de
5. hidrógeno etanólico al 20% para proporcionar un precipitado.
La recristalización a partir de etanol-éter dio 2,5 g (rendi-
miento 71%) de hidrocioruro de 2-(3-dimetilaminopropoxi)-
3',4'-diclorobibencilo, p.f. 136-137°C. - - - - -
10. Análisis - Calculado para $C_{19}H_{23}NCl_2O \cdot HCl$ (por ciento):
C, 58,70; H, 6,22; N, 3,60 Hallado (por ciento): C, 58,65;
H, 6,11; N, 3,53. - - - - -

Según los procesos de los anteriores Ejemplos se
sintetizaron otros varios (omega-aminoalcoxi)bibencilos. Los
15. resultados, incluyendo los de los anteriores Ejemplos, se re-
sumen en la Tabla 1. - - - - -

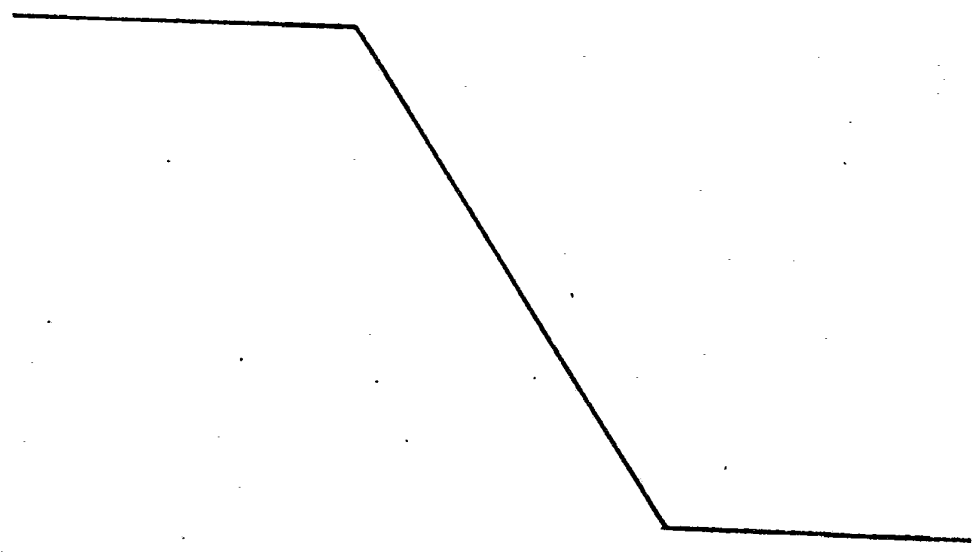


TABLA 1

Muestra nº	Compuesto						Proc. de preparación (Ej.nº)	p.f. (°C)	Análisis elemental			I ₅₀ (µ mol)	DI ₅₀ (mg/kg) i.p. en ratones	
	Porción del grupo -O(CH ₂) _n -R	R	Y ₁	Y ₁ '	Y ₂ '	Porción de adición			C	H	N			
														Sup.: Calc. (%)
1	2	2	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	HCl	3	172-3	70,69 70,49	7,91 7,68	4,58 4,62	0,6	165
2	"	3	-N(CH ₃) ₂	"	"	"	"	1	134-6	71,34 71,20	8,19 8,23	4,38 4,30	0,6	-
3	"	4	-N(CH ₃) ₂	"	"	"	"	1	113-8	71,94 71,69	8,45 8,55	4,20 4,16	0,6	215
4	"	5	-N(CH ₃) ₂	"	"	"	"	1	94-6	72,49 72,34	8,69 8,53	4,03 3,94	0,8	205
5	"	6	-N(CH ₃) ₂	"	"	"	"	1	Polvo	73,00 72,96	8,91 8,73	3,87 3,90	1	-
6	"	4	-N(CH ₃) ₂	"	"	"	"	1	106-111	71,34 71,11	8,19 8,19	4,38 4,05	7	-
7	"	4	-N(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	"	"	"	"	1	90-93	73,47 73,50	9,12 9,00	3,73 3,61	3	-

TABLA 1 (cont.)



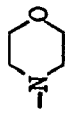



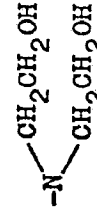
8	2	4		H	H	HCl	2	Polvo	69,30 8,31 3,85 69,00 8,30 3,55	2	-
9	"	4		"	"	"	2	125-7	73,87 8,63 3,75 73,32 8,61 3,70	1	-
10	"	4		"	"	"	2	125-130	70,29 8,04 3,73 70,20 8,11 3,73	10	-
11	"	4		"	"	2HCl	2	134-140	64,23 7,84 6,81 63,99 7,51 6,77	2	-
12	"	4		"	"	HCl	2	110-114	73,41 8,40 3,89 73,20 8,12 3,69	0,7	-
13	"	4		"	"	2HCl	2	177-180	63,29 7,97 6,15 63,18 7,77 5,97	3	-
14	"	4		"	"	HCl	2	Polvo	67,07 8,19 3,56 67,35 8,20 3,26	5	-

TABLA 1 (cont.)

15	2	2	-N	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	H	H	H	HCl	3	170-170,5	71,94 8,45 4,19 71,57 8,55 3,99	0,5	-
16	"	3	-N	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	"	"	"	"	2	140-	72,49 8,69 4,03 72,23 8,49 3,85	0,5	187
17	"	4	-N	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	"	"	"	"	2	Polvo	73,91 9,30 3,59 73,65 9,25 3,60	0,8	-
18	"	5	-N	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	"	"	"	"	2	122-129	73,00 8,91 3,87 73,15 8,95 3,99	1	-
19	"	6	-N	$\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	"	"	"	"	2	114- 6	73,47 9,12 3,73 73,73 9,34 3,65	1	-
20	4	3	-N	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	"	"	"	"	3	196- 7	71,34 8,19 4,38 71,35 8,21 4,34	2	-
21	"	4	-N	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	"	"	"	"	1	169-171	71,94 8,45 4,20 71,87 8,35 4,08	2	-

TABLA 1 (cont.)

22	2	4	-N-CO ₂ H	H	H	HCL	4	155-162	68,97 7,72 3,35 68,69 7,83 3,11	5,5	500
23	"	4	-N-CO ₂ Et	"	"	"	6	84-87	70,01 8,14 3,14 69,82 8,01 3,33	-	-
24	"	4	-N-CONH ₂	"	"	"	5	106	75,75 8,48 7,36 75,97 8,51 7,13	1,5	500
25	"	2	-N-CONH ₂	"	"	"	5	60-63	74,97 8,01 7,95 74,81 7,90 7,91	2,5	-
26	"	4	-N-CON(CH ₃) ₂	"	"	HCL	7	159-160	70,17 8,38 6,29 69,79 8,23 6,41	3	-
27	"	4	-N-CONH ₂ Et	"	"	"	7	125-130	70,17 8,38 6,29 70,01 8,59 6,03	2,5	-
28	"	4	-N-COOH	"	"	"	4	118-124	68,39 7,49 3,47 68,63 7,34 3,37	-	-

TABLA 1 (cont.)

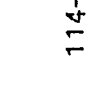


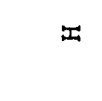
29	2	4		H	H	-	5	114-118	69,13 7,98 6,72 68,97 7,34 6,91	1,4	270
30	"	3		"	"	-	5	85-87	75,38 8,25 7,64 75,09 8,11 7,37	2	-
31	"	2	$-N(CH_3)_2$	"	2'-OCH ₃	HCl	10	228-229	67,94 7,80 4,17 68,24 7,96 4,21	0,6	-
32	"	4	$-N(CH_3)_2$	"	2'-OCH ₃	"	8	150-154	69,31 8,31 3,85 69,23 8,54 3,68	0,9	250
33	"	4		"	2'-OCH ₃	2HCl	9	188-191	61,85 7,89 5,77 61,94 8,19 5,61	-	-
34	"	4	$-N(CH_3)_2$	"	3'-OCH ₃	HCl	8	101-102	69,31 8,31 3,85 69,22 8,39 3,69	0,55	200
35	"	4		"	3'-OCH ₃	2HCl	9	170-175	61,85 7,89 5,77 61,98 7,75 6,01	1,2	-

TABLA 1 (cont.)

36	2	4	-N(CH ₃) ₂	H	2'-OCH ₂ CH ₃	H	HCl	8	184-188	69,91 8,53 3,71 70,13 8,81 3,54	-	-
37	"	4	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	"	2'-OCH ₂ CH ₃	"	"	9	99-103	71,00 8,94 3,45 70,75 8,59 3,51	1,0	-
38	"	4	-N(CH ₃) ₂	"	2'-OH	"	"	8	126-129	68,65 8,07 4,00 69,00 8,08 3,92	0,9	167
39	"	2	-N(CH ₃) ₂	"	2'-COOH	"	"	10	158-166	65,23 6,91 4,00 64,91 6,83 3,79	-	-
40	"	4	-N(CH ₃) ₂	"	2'-COOH	"	"	8	128-131	66,74 7,47 3,71 66,72 7,14 3,56	-	-
41	"	2	-N(CH ₃) ₂	"	2'-CO ₂ CH ₃	"	"	10	160-164	66,02 7,20 3,85 66,30 7,19 3,76	0,5	130
42	"	4	-N(CH ₃) ₂	"	2'-CO ₂ CH ₃	"	"	8	146-150	67,42 7,72 3,57 67,30 7,39 3,48	-	-

TABLA 1 (cont.)

43	2	2	-N(CH ₃) ₂	H	4'-Cl	H	HCl	10	168-169	63,53 6,81 4,11 63,95 6,90 3,86	-	-
44	"	3	-N(CH ₃) ₂	"	4'-Cl	"	"	10	153-154	64,41 7,11 3,95 64,55 7,21 3,73	0,6	185
45	"	4	-N(CH ₂ CH ₂ OH)	"	4'-Cl	"	2HCl	9	172-175	58,84 7,20 5,72 58,73 6,95 5,84	3,0	-
46	"	4	-N(CH ₂ CH ₂ OH)	"	4'-Cl	"	(COOH) ₂	9	148-151	64,35 6,75 3,13 64,70 6,93 3,01	1,3	-
47	"	4	-N(CH ₃) ₂	"	2'-Cl	"	HCl	8	122-123	65,22 7,39 3,80 65,51 7,09 3,81	0,5	170
48	"	2	-N(CH ₃) ₂	"	2'-Cl	"	"	10	202-203	63,53 6,81 4,11 63,41 7,17 4,04	-	-
49	"	4	-N(CH ₂ CH ₂ OH)	"	2'-Cl	"	2HCl	9	181-184	58,84 7,20 5,72 59,01 7,12 5,84	-	-

TABLA 1 (cont.)


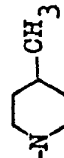
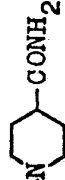
50	2	4		H	2'-Cl	H	HCl	9	153-155	67,64 7,65 3,43 67,37 7,81 3,64	-	-
51	"	6	-N(CH ₃) ₂	"	2'-Cl	"	"	8	141-143	66,66 7,88 3,53 66,85 7,63 3,44	0,8	250
52	"	3	-N(CH ₃) ₂	"	2'-Cl	"	"	10	135-136	64,41 7,11 3,95 64,20 7,21 4,11	0,65	-
53	"	4		"	2'-Cl	"	"	9	142	68,24 7,87 3,32 67,97 7,99 3,18	-	-
54	"	3	-N(CH ₃) ₂	"	3'-Cl	4'-Cl	"	10	136-137	58,70 6,22 3,60 58,65 6,11 3,53	0,6	250
55	"	4	-N(CH ₃) ₂	"	4'-F	H	"	8	137	68,27 7,73 3,98 68,18 7,83 3,85	0,75	185
56	"	4		"	4'-F	"	-	9	82-84	72,33 7,84 7,03 72,01 7,73 7,21	1,3	450

TABLE 1 (cont.)


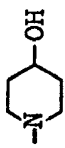

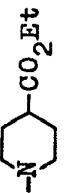



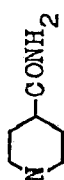
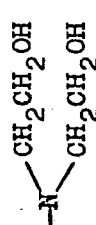
57	2	4	4		H	4'-F	H	HCl	4	165-167	66,12 7,17 3,21 66,35 7,03 3,18	-
58	"	4	4		"	4'-F	"	"	9	177-178	67,72 7,66 3,43 67,43 7,85 3,61	1,1
59	"	4	4		"	4'-F	"	"	9	149-152	67,44 7,84 6,05 67,57 7,99 5,93	-
60	"	4	4		"	4'-F	"	"	9	91-93	67,30 7,60 3,02 67,11 7,53 3,30	-
61	"	4	4		"	2'-CH ₃	"	"	8	146-147	72,49 8,69 4,03 72,61 8,66 4,13	1,1
62	"	4	4		"	2'-CH ₃	"	2HCl	9	195-198	65,59 8,26 6,37 65,85 8,03 6,45	-
63	"	4	4		"	2'-CH ₃	"	-	9	97-100	76,10 8,69 7,10 76,41 8,53 7,22	2,0

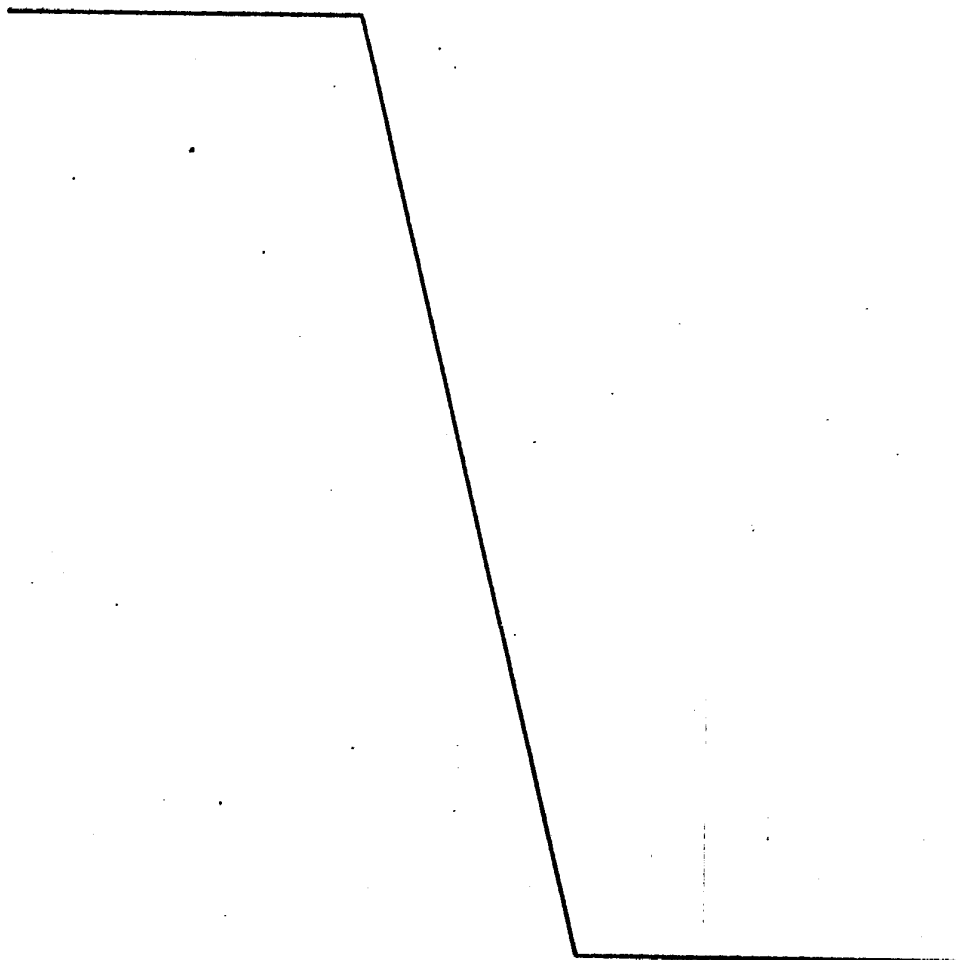
TABLA 1 (cont.)

64	2	3	-N(CH ₃) ₂	H	4'-N(CH ₃) ₂	H	2HCl	10	164-167	63,15 8,08 7,01 63,38 7,91 7,23	0,35	-	
65	"	4		"	4'-N(CH ₃) ₂	"	"	9	157-159	62,89 7,92 8,46 63,05 8,11 8,32	-	-	
66	"	3	-N(CH ₃) ₂	5-Cl	H	"	HCl	10	122-124	64,41 7,11 3,95 64,68 6,98 3,67	-	-	
67	"	4	-N(CH ₃) ₂	3-OCH ₃	"	"	"	8	117	69,31 8,31 3,85 69,28 8,44 3,93	3,0	-	
68	"	4		3-OCH ₃	"	"	"	9	Polvo	65,16 8,08 3,30 65,31 8,18 3,16	-	-	
Aspirina												25	-

Habiendo descrito completamente la invención, resultará evidente para los que tengan los conocimientos ordinarios en la técnica en cuestión que pueden realizarse muchos cambios y modificaciones sin salir del espíritu de la invención. -----

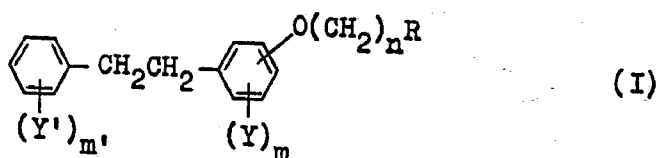
5.

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. -----



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de producir (omega-aminoalcoxi)bi
bencilos farmacéuticamente activos y, más particularmente,
de producir un compuesto de la fórmula (I): - - - - -

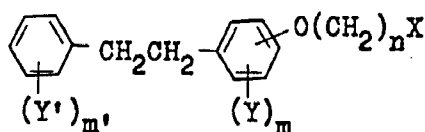


5. en la cual R es (1) - $\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ en la cual R_1 y R_2 , que son iguales o diferentes, se eligen del grupo formado por hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ e hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ ó (2) - $\text{N} \text{---} \text{A}$ en la cual A es un radical bivalente compuesto por dos o más grupos elegidos de entre metileno $\text{-CH}_2\text{-}$, metileno monosustituido $\text{-} \begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \text{C} \\ \text{H} \end{array} \text{-}$ y metileno bisustituido $\text{-} \begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \text{C} \\ \text{R}_5 \end{array} \text{-}$, en las cuales R_3 , R_4 y R_5 son independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, carboxilo, alcóxicarbonilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, hidroxilo o $\text{-CON} \begin{array}{l} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{array}$ en la cual R_6 y R_7 son hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ y cero o uno o más de un grupo elegido del grupo formado por oxo -O- , tío -S- , imino $\text{-} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{N} \end{array} \text{-}$ e imino sustituido $\text{-} \begin{array}{c} \text{R}_8 \\ \text{N} \end{array} \text{-}$ en la cual R_8 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ o hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, que se combinan en un orden arbitrario, siendo el número de grupos combinados de hasta 9; cada uno de los radi
- 10.
- 15.

5. cales Y y de los radicales Y' es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₅, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, carboxilo, alcóxicarbonilo C₂-C₆ ó - N $\begin{matrix} R_9 \\ \diagdown \\ R_{10} \end{matrix}$ en la cual R₉ y R₁₀ son hidrógeno o alquilo C₁-C₅; n es un entero de 2 a 8; m es un entero de 1 a 4; y m' es un entero de 1 a 5, - - - - -

y sus sales de adición de ácido, - - - - -

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un (omega-halogenoalcoxi)bibencilo de la fórmula: - - - - -



10. en la cual X es halógeno; e Y, Y', m, m' y n son como se ha definido anteriormente, con una amina de la fórmula: - - - - -



en la cual R es como se ha definido anteriormente. - - - - -

2.- "PROCEDIMIENTO DE PRODUCIR (OMEGA-AMINOALCOXI) BIBENCILOS FARMACEUTICAMENTE ACTIVOS". - - - - -

15. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y seis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 6 OCT. 1978
P.A. M.CURELL SUÑOL

