



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 280 117**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)	C07D 211/70 (2006.01)
C07D 211/20 (2006.01)	C07D 211/58 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)	C07D 211/14 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)	C07C 211/10 (2006.01)
C07C 211/11 (2006.01)	C07C 211/09 (2006.01)
C07C 211/13 (2006.01)	A01N 43/40 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99914550 .1**

(86) Fecha de presentación : **25.03.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1066259**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2001**

(54) Título: **Derivados bencilbifenílicos biocidas.**

(30) Prioridad: **02.04.1998 EP 98201043**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2007

(73) Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es: **Meerpoel, Lieven;**
Van der Flaas, Mark Arthur J.;
Van der Veken, Louis Jozef E. y
Heeres, Jan

(74) Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados bencilbifenílicos biocidas.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades biocidas. La invención se refiere adicionalmente a métodos para preparar estos nuevos compuestos, composiciones que comprenden dichos nuevos compuestos así como el uso como biocida para aplicaciones en material y de protección de plantas.

Los microorganismos son extremadamente útiles, e incluso indispensables, en procedimientos, por ejemplo, fermentación alcohólica, maduración del queso, cocción del pan, producción de penicilina, purificación de aguas residuales, producción de biogas y similares. Sin embargo los microorganismos pueden ser también perjudiciales o altamente peligrosos, provocando enfermedades infecciosas, formando metabolitos venenosos o carcinógenos y atacando materiales útiles, perturbando procedimientos de producción o deteriorando la calidad de los productos.

Los biocidas son un grupo amplio y diverso de compuestos que son capaces de destruir microorganismos o inhibir la multiplicación de microorganismos. Los biocidas pueden ser clasificados como bactericidas, fungicidas, alguicidas, insecticidas, acariciadas, molusquicidas, herbicidas y similares. Biocidas bien conocidos son, por ejemplo, compuestos que liberan formaldehído, derivados de fenol, salicilanilidas, carbanilidas y sales de amonio cuaternario. Un panorama extensivo de biocidas se proporcionan en la publicación "*Microbiocides for the protection of materials*", por Wilfried Paulus, Chapman & Hall, 1ª edición, 1993.

Un grupo importante de los biocidas son los bactericidas. Como las bacterias se producen el cualquier parte, su actividad destructora (biodeterioro) es básicamente inevitable. No obstante, los materiales pueden ser protegidos por medio de compuestos que evitan la multiplicación de bacterias en los sitios relevantes, destruyéndolas o inhibiendo su desarrollo.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) que tienen inesperadamente actividad biocida. En particular, dichos compuesto de fórmula (I) tienen actividad bactericida.

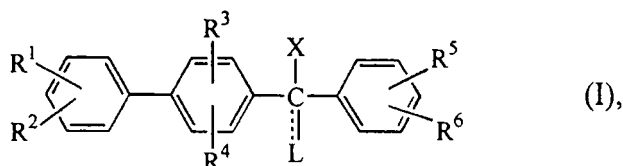
Compuestos estructuralmente relacionados han sido descritos en el documento EP-0.219.756-A1, publicado el 29 Abril 1987, que tienen actividad fungicida. Las publicaciones *Archiv der Pharmazie*, 306(9), 671-678 (1973) y *Archiv der Pharmazie*, 309(4), 320-325 (1976) describen hidrocloreto de α -[1,1'-bifenil]-4-il- α -fenil-1-piperidinopropanol que tiene actividad analgésica.

Los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en la naturaleza del resto L.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

40

45



sus formas de isómeros estereoquímicos, sus sales por adición de ácidos o bases, sus N-óxidos o sus derivados de metil amonio cuaternario,

en la cual

la línea de puntos es un enlace opcional;

X está ausente cuando la línea de puntos representa un enlace, o

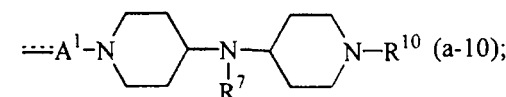
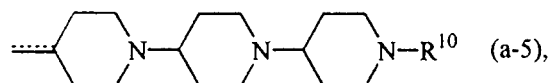
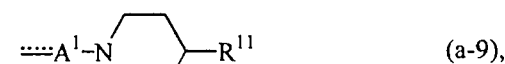
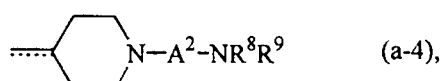
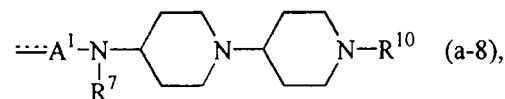
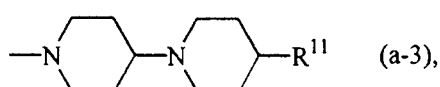
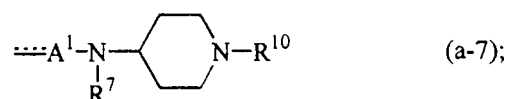
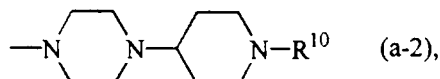
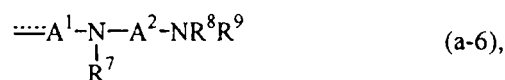
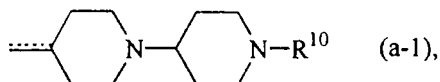
X es hidrógeno o hidroxilo, cuando la línea de puntos no representa un enlace;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , nitro, amino, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C_{1-6} -carbonilo, hidroxycarbonilo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo, aminocarbonilo, di(alquil C_{1-4})aminocarbonilo, alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , aminosulfonilo, di(alquil C_{1-4})aminosulfonilo, o $-SO_3H$;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , nitro, amino, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independiente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C₁₋₆-carbonilo, hidroxycarbonilo, alquilo C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, di(alquil C₁₋₄) aminosulfonilo, o -SO₃H;

..... L es un radical de fórmula



en las cuales

A¹ es un enlace directo o alcanodiilo C₁₋₆;

A² es alcanodiilo C₂₋₆;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo;

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, mono- o di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆; y

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆ o mono- o di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆ o mono- o di-(alquil C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆;

con la condición de que está excluido α -[1,1'-bifenil]-4-il- α -fenil-1-piperidinopropanol.

Como se usan en las definiciones que anteceden halo es una denominación genérica para flúor, color, bromo y yodo; Alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo C₁₋₆ está previsto que incluya alquilo C₁₋₄ y sus homólogos superiores que tienen 5 o 6 átomos de carbono como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares; alcanodiilo C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metileno, 1,2-hetanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y sus isómeros ramificados; alcanodiilo C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen de 2 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y sus isómeros ramificados.

La expresión "formas de isómeros estereoquímicos" como se usa con anterioridad define todas las posibles formas isómeras que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). Salvo que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicas posibles, en que dichas mezclas contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales (parcialmente) saturados

ES 2 280 117 T3

cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis o trans. Los compuestos que incluyen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho enlace doble. Obviamente, está previsto las formas de isómeros estereoquímicos de los compuestos de fórmula (I) que estén abarcadas dentro del alcance de esta invención.

5 La invención comprende también las sales que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I) con bases orgánicas o inorgánicas como aminas, bases de metales alcalinos y bases de metales alcalino-térreos o bases de amonio cuaternario, o con ácidos orgánicos o inorgánicos, como ácidos minerales, ácidos sulfónicos, ácidos carboxílicos o ácidos que contienen fósforo.

10 Ejemplos de ácidos minerales formadores de sales son ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clórico, ácido perclórico o ácido fosfórico. Los ácidos sulfónicos formadores de sales son ácido toluenosulfónico, ácido benceno sulfónico, ácido metano sulfónico o ácido trifluoro-
15 metano-sulfónico. Los ácidos carboxílicos formadores de sales son ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido butanoico y similares. Los ácidos dicarboxílicos formadores de sales son ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico y similares. Los hidroxí-ácidos formadores de sales son ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido mandélico y similares. Otros ácidos carboxílicos formadores de sales son ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido cloroacético, ácido ftálico, ácido maleico y ácido malónico. Los ácidos
20 que contienen fósforo son los diversos ácidos fosforosos, ácidos fosfónicos y ácidos fosfínicos.

20 Las sales por adición particulares son sales por adición de ácidos obtenidas tratando la forma básica de compuestos de fórmula (I) con agentes biocidas ácidos apropiados como, por ejemplo, 1,2-bencisotiazolona (BIT), 5-cloro-1,2-bencisotiazolona, 6-cloro-1,2-bencisotiazolona, 5-fluoro-1,2-bencisotiazolona, 5-metil-3 (2H)-isotiazolona, o 4-bromo-5-metil-3-isotiazolol. Estas sales por adición pueden tener una diferente estequiometría como (1:1), (1:2), (1:3), (2:1), (3:1), (2:3), etc.

25 Los hidróxidos de metales alcalinos e hidróxidos de metales alcalino-térreos formadores de sales preferidos son los hidróxidos de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio, lo más preferentemente los de sodio o potasio. Ejemplos de aminas formadoras de sales adecuadas son las aminas primarias, secundarias y terciarias, alifáticas y aromáticas como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinotilidina, piridina, quinolina e isoquinolina. Las aminas preferidas son etilamina, propilamina, dietilamina o trietilamina, siendo las más preferidas isopropil amina, trietanolamina y 1,4-diazabicyclo
30 [2.2.2]octano. Ejemplos de bases de amonio cuaternario son en general, los cationes de sales haloamonio, por ejemplo, el catión tetrametilamonio, el catión trimetil-bencilamonio, el catión trietilbencilamonio y también el catión amonio.

35 La expresión “forma de sal” comprende también complejos metálicos que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Los complejos metálicos anteriormente mencionados consisten en un complejo formado entre un compuesto de fórmula (I) y una o más sales de metálicas orgánicas o inorgánicas o sales. Ejemplos de dichas sales orgánica o inorgánicas comprenden los halogenuros, nitratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, trifluoroacetatos, tricloroacetatos, propionatos, tartratos, sulfonatos, por ejemplo, metilsulfonatos, 4-metilfenil-sulfonatos, salicilatos, benzoatos y similares de los metales del segundo grupo principal del sistema periódico, por ejemplo, las sales de magnesio o calcio del tercer o cuarto grupo principal, por ejemplo, aluminio, estaño, plomo, así como los grupos de transición primario a octavo del sistema periódico como, por ejemplo, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc y similares. Son preferidos los metales que pertenecen a los elementos de transición del cuarto período. Los metales pueden estar presentes en cada una de sus valencias posibles. Los iones metálicos pueden estar presentes en cualquiera de sus valencias posibles, y lo más preferido el cobre es usado lo más ventajosamente en su forma bivalente Cu(II). Los compuestos de cobre adecuados son sulfato de cobre, acetato, hidróxido, óxido, borato, fluoruro y en particular hidróxido-carbonato de cobre $\text{Cu}(\text{OH})_2\text{CuCO}_3$. Los complejos pueden ser mono- o poli-nucleares, pueden contener una o más partes de la molécula orgánica como ligandos.

50 La expresión “sal por adición” como se usa con anterioridad comprende también los solvatos, así como sus sales, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Estos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

55 Un grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- a) R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo o $-\text{SO}_3\text{H}$;
- 60 b) R^3 y R^4 son hidrógeno;
- c) R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxí, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} o $-\text{SO}_3\text{H}$;
- 65 d) R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- e) R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , ó amino-alquilo C_{1-6} ;

f) R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o di-(alquil C_{1-4})-mino-alquilo C_{1-6} ;

g) R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} o di-(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-6} ;

h) A^1 es un enlace directo o alcanodiilo C_{2-4} ;

g) A^2 es alcanodiilo C_{2-4} .

Los compuestos más interesantes son los compuestos de fórmula (I) en la que L es un radical de fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-5), (a-7), (a-8), o (a-10), en la que R^{10} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o di-(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-6} .

Otros compuestos más interesantes son los compuestos de fórmula (I) en la que L es un radical de fórmula (a-3) o (a-9) en la que R^{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , amino, amino-alquilo C_{1-6} o di-(alquil C_{1-4})amino-alquilo C_{1-6} .

También son compuestos más interesantes los compuestos de fórmula (I) en la que L es un radical de fórmula (a-4) o (a-6) en la que R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{1-6} .

Son compuestos particulares los compuestos de fórmula (I) en la que L es un radical de fórmula (a-1) en la que R^{10} es hidrógeno.

Otros compuestos particulares son los compuestos de fórmula (I) en la que L es un radical de fórmula (a-4) en la que A^2 es alcanodiilo C_{2-4} y R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} .

Compuestos particulares adicionales son los compuestos de fórmula (I) en la que L es un radical de fórmula (a-6) en la que A^1 y A^2 son alcanodiilo C_{2-4} , R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Los compuestos preferidos son

4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil](1,4'-bipiperidina);

4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil]-1-piperidinopropanamina; y

N-[3-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-fenilpropil]-1,3-propanodiamina; y las sales por adición de ácidos o bases, las formas estereoisómeras, los N-óxidos o los derivados de amonio cuaternario de los mismos.

Otros compuestos preferidos son las sales por adición de ácidos obtenidas tratando la forma de base de los compuestos de fórmula (I) con agentes biocidas ácidos apropiados como, por ejemplo, 1,2-bencisotiazolona (BIT).

Las sales por adición de ácidos particularmente preferidas son las sales de BIT de

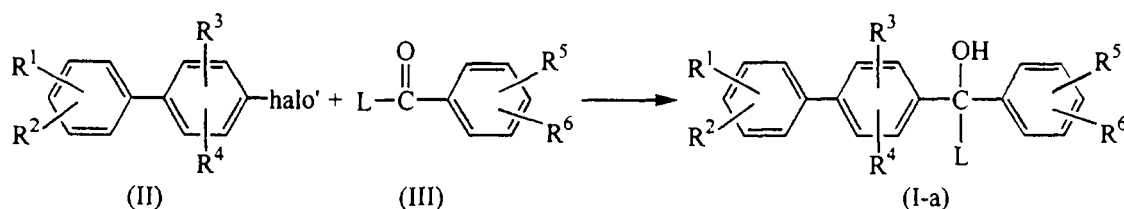
4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil](1,4'-bipiperidina);

4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil]-1-piperidinopropanamina; y

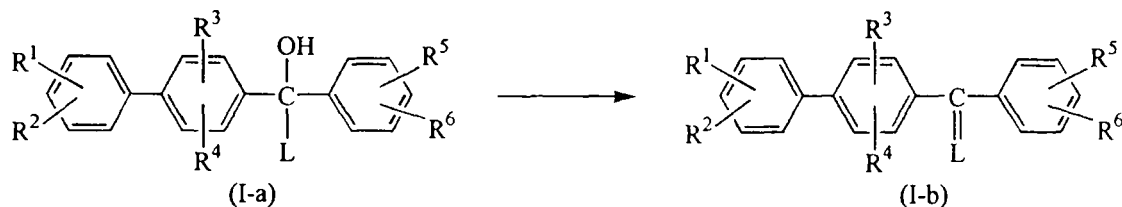
N-[3-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-fenilpropil]-1,3-propanodiamina;

o las sales de BIT de una forma estereisómera, un N-óxido o un derivado de amonio cuaternario de estos últimos compuestos.

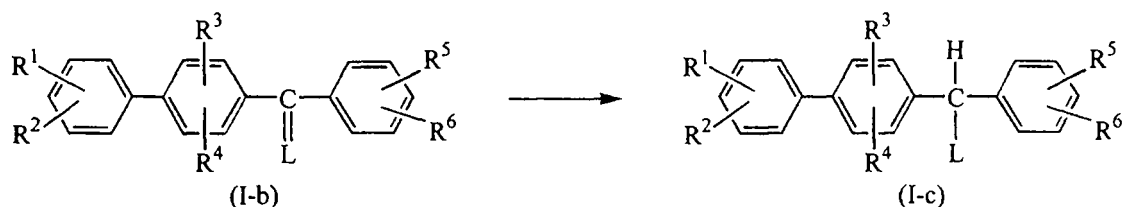
Los compuestos de fórmula (I-a) definidos como compuestos de fórmula (I) en la que X es hidroxilo y la línea de puntos no representa un enlace, pueden ser preparados haciendo reaccionar un derivado organometálico de un intermedio de fórmula (II) en la que halo representa cloro, bromo o yodo, con un intermedio de fórmula (III). Este derivado organometálico de un intermedio de fórmula (II) puede ser preparado, por ejemplo, convirtiendo dicho intermedio (II) en su correspondiente análogo de Grignard usando magnesio en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, dietil-éter o tetrahidrofurano. Para los compuestos de fórmula (I-a) en la que el radical L porta un radical de fórmula R^8 , R^9 o R^{10} que es hidrógeno, dependiendo de las condiciones de la reacción, puede ser aconsejable pretejer temporalmente dicho R^8 , R^9 o R^{10} convirtiendo R^8 , R^9 o R^{10} en un grupo protector apropiado como, por ejemplo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo.



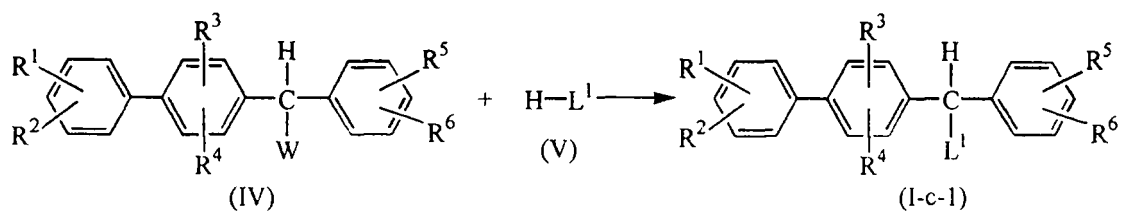
Los compuestos de fórmula (I-a) pueden ser convertidos en compuestos de fórmula (I-b), que son compuestos de fórmula (I) en la que X está ausente y la línea de puntos representa un enlace, deshidratando dichos compuestos de fórmula (I-a) bajo condiciones de reacción conocidas en la técnica como las ilustradas como, por ejemplo, en el ejemplo B.3.



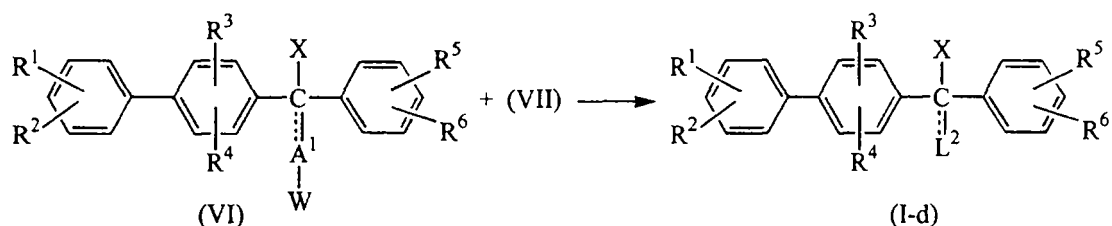
Los compuestos de fórmula (I-b) pueden ser convertidos en compuestos de fórmula (I-c) que son compuestos de fórmula (I) en la que X es hidrógeno y la línea de puntos son representa un enlace, deshidrogenando dichos compuestos de fórmula (I-a).



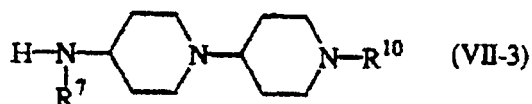
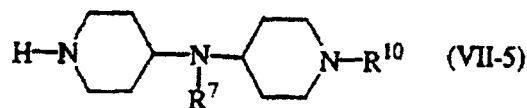
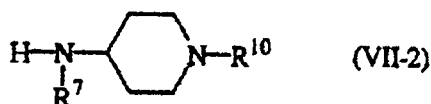
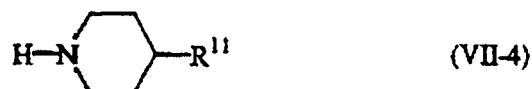
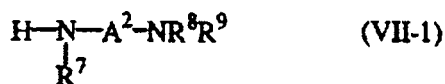
Los compuestos de fórmula (I-c-1), definidos como compuestos de fórmula (I-c) en la que L^1 representa un radical de fórmula (a-2), (a-3), (a-6) a (a-10) en la que A^1 es un enlace directo, pueden ser preparados alquilando un intermedio de fórmula (V) con un intermedio de fórmula (IV), en la que W es un grupo lábil apropiado como, por ejemplo, halo, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo en algunos casos W puede ser también un grupo sulfonyloxi, por ejemplo, metanosulfonyloxi, bencenosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi y grupos lábiles reactivos similares. La reacción se puede realizar en un disolvente inerte para la reacción como, por ejemplo, acetonitrilo y, opcionalmente en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina. Para los compuestos de fórmula (I-c-1) en la que el radical L^1 porta un radical de fórmula R^8 , R^9 o R^{10} que es hidrógeno, dependiendo de las condiciones de la reacción puede ser aconsejable proteger temporalmente dicho R^8 , R^9 o R^{10} convirtiendo R^8 , R^9 o R^{10} en un grupo protector adecuado como, por ejemplo, alquiloxi C_{1-6} -carbonilo.



Los compuestos de fórmula (I-d), definidos como compuesto de fórmula (I) en la que L^2 representa un radical de fórmula (a-6) a (a-10) en la que A^1 es alcanodiilo C_{1-6} , pueden ser preparados mediante N-alquilación de un intermedio de fórmula (VII) con un intermedio de fórmula (VI), en los que W es un grupo lábil como se definió con anterioridad.

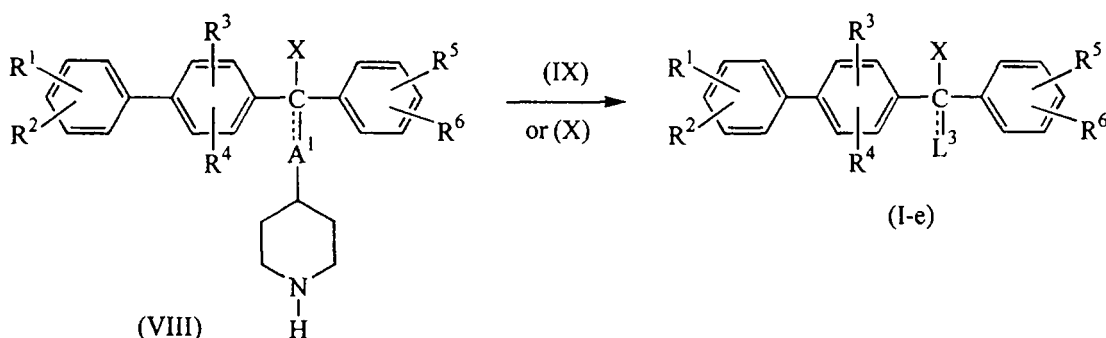


Dichos intermedios de fórmula (VII) tienen una de las siguientes estructuras:

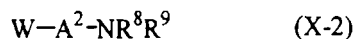
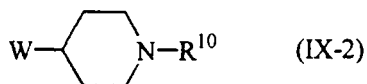
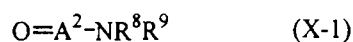
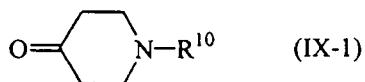


Para los intermedios de fórmula (VII) en las que el radical de fórmula R^7 , R^8 , R^9 o R^{10} es hidrógeno dependiendo de las condiciones de la reacción, puede ser aconsejable de proteger temporalmente dichos R^7 , R^8 , R^9 o R^{10} convirtiendo R^7 , R^8 , R^9 o R^{10} en un grupo protector adecuado como, por ejemplo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo.

Los compuestos de fórmula (I-e), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que L^3 representa un radical de fórmula (a-2) o (a-4) pueden ser preparados mediante N-alquilación reductora de un intermedio de fórmula (VIII) con un intermedio de fórmula (IX-1) o (X-1); o mediante N-alquilación de dicho intermedio de (VIII) con un intermedio de fórmula (IX-2) o (X-2).



Dicho intermedio de fórmula (IX) o (X) tiene la siguiente estructura:



Para los intermedios de fórmula (IX) o (X) en las que el radical de fórmula R^8 , R^9 o R^{10} es hidrógeno, dependiendo de las condiciones de la reacción puede ser aconsejable proteger temporalmente dicho R^8 , R^9 o R^{10} convirtiendo R^8 , R^9 o R^{10} en un grupo protector adecuado como, por ejemplo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos también unos en otros mediante reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R^{10} o R^{11} son hidrógeno pueden ser convertidos en compuestos de fórmula (I) en la que R^{10} o R^{11} es alquilo C_{1-6} usando procedimientos de N-alquilación conocidos en la técnica.

Los intermedios de fórmula (IV) pueden ser preparados como se describe en el ejemplo de trabajo A.7, los intermedios de fórmula (VI) pueden ser preparados como se describió en los ejemplos de trabajo A.5, A.6 y los intermedios de fórmula (VIII) pueden ser preparados como se describió en los ejemplos de trabajo A.2, A.3.

Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y están descritos en el comercio o pueden ser preparados según procedimientos convencionales de reacciones generalmente conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) preparados en los procedimientos descritos con anterioridad pueden ser sintetizados en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden ser cerrados unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los opuestos racémicos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de sales diastereómeras mediante reacción con ácido quirál adecuado. Dichas formas de sales diastereómeras son posteriormente separadas como, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados a partir de las mismas mediante un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) incluyen cromatografía líquida usando un fase estacional quirál. Dichas formas de isómeros estereoquímicos puros pueden ser privadas a partir de las correspondientes formas de isómeros estereoquímicos puros de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca con estereoespecificidad. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado mediante métodos de preparación estereoespecífico. Estos métodos emplearan ventajosamente materiales de partida enantiómeramente puros.

Las propiedades biocidas de los compuestos de fórmula (I) están ilustradas en la sección C biológica expuesta con posterioridad. En particular, los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades bactericidas como se pone de manifiesto en los ejemplo C.1 y C.2.

Además de ello, los compuestos de fórmula (I) se encontró también que eran activos contra ciertas levaduras, como se puso de manifiesto en el ejemplo C.3.

Un cierto número de compuesto de fórmula (I) tiene también propiedades algicidas.

Los compuestos de la presente invención son activos contra una amplia gama de bacterias, bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas. Como ejemplos de estas bacterias gram-positivas se pueden mencionar *Micrococcus flavus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, y similares. Como ejemplos de bacterias gram-negativas se pueden mencionar *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas sp.*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, y similares. La experiencia a mostrado que las bacterias gram-negativas (que están adicionalmente protegidas por una membrana externa en comparación con las bacterias gram-positivas), especialmente las Pseudomonades, son más resistente que las bacterias gram-positivas contra los biocidas ("Microbiocides for the protection of materials", por *Wilfried Paulus, Chapman & Hall, 1ª edición, 1993*). Por lo tanto, los compuestos que tienen propiedades bactericidas contra bacterias gram-negativas, especialmente contra Pseudomonades, son altamente deseables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados en una diversidad de aplicaciones:

- fluidos de procedimientos acuosos industriales, por ejemplo aguas de refrigeración, aguas y suspensiones de procedimientos de pasta papelera y trituración de papel, sistema secundarios de recuperación de aceite, fluidos de rotación, fluidos de tratamiento de metales y similares.

- protección en depósito/en botes e fluidos funcionales acuosos, por ejemplo, emulsiones de polímeros, pinturas y adhesivos basados en agua, pegamentos, suspensiones de almidón, soluciones espesantes, gelatina, emulsiones de ceras, tintas, abrillantadores, suspensiones de pigmentos y minerales, látex de caucho, aditivos para hormigones, lodos para perforaciones, materiales sanitarios, formulaciones cosméticas acuosas, formulaciones farmacéuticas y similares;

- tratamiento antimicrobiano de materiales que contienen finalmente poco o nada de agua en estado libre, por ejemplo, pinturas y películas adhesivas, materiales textiles, papel, cartones, plásticos, manguitos, cables, productos de caucho, cueros, madera, materiales para productos de madera y similares;

- desinfección de superficies inanimadas (por ejemplo, en hospitales, en el hogar, en establos de animales, en la industria alimentaría) y de instalaciones.

Los compuestos de fórmula (I) pueden se usados para la protección de plantas y materiales derivados de plantas de la degradación por bacterias fitopatógenas. Como ejemplos de estas bacterias citopatógenas pueden ser mencionadas *Xanthomonas campestris* pv. *phaseoli*, *Pseudomonas syringe* pv. *phaseolicola*, *Erwinia amylovora*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Clavibacter michiganense*, *Erwinia carotovora*, *Erwinia tracheiphila*, *Pseudomonas pisi*, *Pseudomonas solanacearum*, *Streptomyces scabies*, *Xylella fastidiosa*, y similares. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) poseen una actividad biocida ventajosa curativa preventiva y sistémica para proteger las plantas, en particular plantas de cultivos. Dichos compuestos de fórmula (I) pueden ser usados para proteger plantas o parte de plantas, por ejemplo, frutas, brotes, flores, hojas, tallos, raíces, tubérculos o plantas de cultivos infectadas, deterioradas o destruidas por microorganismos, en las que las partes de crecimiento tardío de las plantas son protegidas contra estos microorganismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser adicionalmente usados en la desinfección de semillas (frutas, tubérculos, granos de cereales) y para tratar trozos de plantas, así como combatir microorganismos fitopatógenos que se producen en el terrero.

Como ejemplos de la amplia diversidad de plantas de cultivo en las que pueden ser usados los compuestos de la presente invención, pueden ser mencionadas, por ejemplo, cereales, por ejemplo, trigo, cebada, centeno, avena, arroz, sorgo y similares; remolachas, por ejemplo, remolacha azucarera y remolacha para forraje, frutas con pepitas y huesos y vallas, por ejemplo, manzanas, pera, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y zarzamoras; plantas leguminosas, por ejemplo, judías, lentejas, guisantes, semillas de soja; plantas oleaginosas, por ejemplo, colza, mostaza, amapola, oliva, girasol, coco, planta de aceite de ricino, cacao, frutos secos triturados, cucurbitáceas, por ejemplo, calabazas, pepinillos, melones, pepinos, calabacines; plantas fibrosas, por ejemplo, algodón, lino, cáñamo, yute; frutos cítricos, por ejemplo, naranja, limón, uva, mandarina; verduras, por ejemplo, espinacas, lechuga, espárragos, crucíferos como coles y nabos, zanahoria, cebollas, tomates, patatas, condimentos calientes y dulces; plantas de tipo de laurel, por ejemplo, aguacate, canela, alcanfor; o plantas como maíz, tabaco, cacahuates, caña de azúcar, té, viñas, lúpulos, bananos, plantas de caucho, así como plantas ornamentales, por ejemplo, arbustos, árboles de hoja caduca y árboles de hoja perenne como coníferas. Esta enumeración de plantas de cultivo se proporciona para fines de ilustrar la invención y no para limitarla.

Los compuestos de fórmula (I) y las composiciones que comprenden uno o más de estos compuestos pueden ser usados también para evitar la formación de biopelículas. Las biopelículas están compuestas por millones de microorganismos (bacterias, hongos, algas y protozoos) que se acumulan en las superficies de entornos acuáticos (*Science*, vol. 273, pag. 1795-1797, 1996). Estos microbios formadores de películas segregan una sustancia de tipo pegamento que las ancla a materiales como metales, plásticos, tejidos y partículas del terreno. Una vez anclados a una superficie, los microorganismos de las biopelículas pueden llevar a cabo una diversidad de reacciones perjudiciales o ventajosas dependiendo de las condiciones circundantes. Algunos de los problemas asociados con la formación de biopelículas incluyen la biosuciedad (suciedad o contaminación asociada a la actividad microbiana), biocorrosión (especialmente de conductos industriales), agotamiento de campos petrolíferos (la reducción de sulfatos por microbios en el terreno) e infecciones provocadas por biopelículas que crecen en tejidos hospedantes o implantes médicos. Los problemas relacionados con las biopelículas cuestan billones de dólares anualmente a la industria por corrosión de conducciones, reducción de la transferencia de calor o presión hidráulica en sistemas de refrigeración industrial, taponamiento de chorros de inyección de agua y atascos de filtros de agua y atascos de filtros de agua. Además, la biopelículas provocan problemas médicos principales a través de la infección de tejidos hospedantes, bacterias portuarias que contaminan el agua potable, provocando el rechazo de implantes médicos y contaminación de dispositivos médicos que varían en la gama de lentes de contacto, catéteres urinarios o corazones artificiales.

Los compuestos de fórmula (I) son compuestos estables y no se necesitan medidas de precaución para manejarlos.

Teniendo en cuenta la actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) demostrada en los ejemplos C.1 a C.4, los compuestos objetos de la invención son útiles para reprimir, es decir, prevenir, inhibir, eliminar, combatir o erradicar microorganismos.

La invención se refiere también a composiciones biocidas que contienen uno o más materiales portadores inertes y, si se desea, otros adyuvantes y, como ingrediente activo, una cantidad eficaz como biocida de un compuesto de fórmula (I) como se definió con anterioridad adicionalmente. La invención se refiere a un método para reprimir microorganismos en particular bacterias mediante la aplicación de los nuevos compuestos a dichos microorganismos.

En el método para reprimir microorganismos según la invención, los compuestos de fórmula (I) son usados en forma sin modificarlo, preferentemente, junto con los adyuvantes convencionalmente empleados en la técnica de la formulación. Por lo tanto, son formulados siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para concentrados emulsionables, soluciones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, granulados y también encapsulaciones, por ejemplo, en sustancias polímeras. Dependiendo de la naturaleza de las composiciones, los métodos de aplicación, como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o vertido, son escogidos de acuerdo con los objetivos previstos y las circunstancias predominantes.

Las formulaciones, es decir, las composiciones, preparaciones o mezclas que contienen el compuesto (ingrediente activo) de fórmula (I) y, cuando se apropiado, un adyuvante sólido o líquido, son preparadas de una manera conocida, por ejemplo, mezclando y/o triturando homogéneamente los ingredientes activos con diluyentes, por ejemplo, disolventes, materiales portadores sólidos, y cuando sea apropiado, compuestos con actividad superficial (tensioactivos).

Los disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos, preferentemente las fracciones que contienen 8 a 12 átomos de carbono, como mezclas de alquilbencenos, por ejemplo, mezclas de dimetilbenceno o naftalenos alquilados, hidrocarburos alifáticos o alicíclicos como parafinas, ciclohexano o tetrahidro naftaleno, alcoholes como etanol, propanol o butanol, glicoles y sus éteres y ésteres como propilenglicol o dipropilenglicol-éter, cetonas como ciclohexanona, isoforona o diacetona-alcohol, disolventes fuertemente polares como N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido o agua, aceites vegetales y ésteres, como aceite de colza, ricino o soja, posiblemente también aceite de silicio.

Los vehículos sólidos usados, por ejemplo, para polvos finos polvos dispersables son normalmente materiales de carga minerales naturales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o atapulgita. Con el fin de mejorar las propiedades físicas, es posible también añadir ácido silícico altamente dispersado o polímeros absorbentes altamente dispersados. Los materiales adsorbentes granulados adecuados son de tipos porosos, por ejemplo, piedra pómez, ladrillo triturado, sepiolita o bentonita. Y los materiales portadores no absorbentes adecuados son materiales como calcita

ES 2 280 117 T3

y arena. Además, puede ser usado un gran número de materiales previamente granulados de naturaleza inorgánica u orgánica, por ejemplo, especialmente dolomita o residuos de plantas pulverizadas.

Dependiendo de la naturaleza del compuesto de fórmula (I) que va ser formulados, los compuestos con actividad superficial adecuados son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes. El termino "tensioactivos" se entiende también que comprende mezclas de tensioactivos.

Los tensioactivos aniónicos adecuados pueden ser tanto jabones solubles en agua como compuestos sintéticos con actividad superficial solubles en agua.

Los jabones adecuados son las sales de metales alcalinos, sales de metales-alcalino térreos o sales de amonio sin sustituir o sustituidas de ácidos grasos superiores (C_{10} - C_{22}), por ejemplo, las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico o mezclas de ácidos grasos naturales que pueden ser obtenidas, por ejemplo, a partir de aceite de coco o aceite de sebo. Además, pueden ser mencionadas las sales de ácidos grasos y metil-aurina.

Más frecuentemente, sin embargo, son usados los denominados tensioactivos sintéticos, especialmente sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonados o alquilaril-sulfonatos.

Los sulfonatos o sulfatos grasos están habitualmente en la forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos o sales de amonio sin sustituir o sustituidas y contienen un radical alquilo C_{8-22} que incluye también el resto alquilo de radicales acilo, por ejemplo, la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico, de dodecilsulfato o de una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos obtenidos a partir de ácidos grasos naturales. Estos compuestos pueden comprender también las sales de ésteres de ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados contiene preferentemente 2 grupos de ácido sulfónico y un radical de ácido graso contiene 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamina de ácido dodecylbenceno-sulfónico, ácido dibutilnaftalenosulfónico o un producto de condensación de ácido naftaleno sulfónico/formaldehído. También son adecuados los correspondientes fosfatos, por ejemplo, sales de éster de ácido fosfórico de un aducto de p-nonilfenol con 4 a 14 moles de óxido de etileno, o fosfolípidos.

Los tensioactivos no iónicos son preferentemente derivados de poliglicol-éter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, o ácidos grasos saturados o insaturados alquilfenoles, en que dichos derivados contienen 3 a 10 grupos de glicol-éter y 8 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarbonado (alifáticos) y 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo de los alquilfenoles.

Los tensioactivos no iónicos adecuados adicionales son los aductos solubles en agua de poli(óxido de etileno) con polipropilenglicol, etilendiamino-polipropilenglicol que contiene 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquímica, aductos que contienen 20 a 250 grupos de etilenglicol-éter y 10 a 100 grupos de propilenglicol-éter. Estos compuestos tienen habitualmente 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol.

Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonilfenolpolietoxietanoles, poliglicol-éteres de aceite de ricino, aductos de polipropileno/poli (óxido de etileno), tributilfenoxi-polietoxi etanol, polietilenglicol y octilfenixi-polietoxietanol y octifenoxi-polietoxietanol.

Los ésteres de ácidos grasos y polietileno-sorbitán, como trioleato de polioxietileno-sorbitán, son también tensioactivos no iónicos adecuados.

Los tensioactivos catiónicos son preferentemente sales de amonio cuaternario que contienen, como sustituyente en N, al menos un radical alquilo C_8 - C_{22} y, como sustituyentes adicionales, alquilo inferior sin sustituir o halogenado, radicales bencilo o hidroxialquilo inferior. Las sales están preferentemente en la forma de haluros, metilsulfatos o etilsulfatos, por ejemplo, cloruro de estearil-trimetilamonio o bromuro de bencil-di(2-cloroetil)-etilamonio.

Los tensioactivos habitualmente empleados en la técnica de la formulación se describen, por ejemplo, en las siguientes publicaciones:

"McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981; H. Stache, "Tensid-Taschenbuch", 2nd Edition, C. Hanser Verlag, Munich & Vienna, 1981, M. and J. Ash, "Encyclopedia of Surfactants", Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81.

Las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) pueden comprender adicionalmente otros ingredientes activos, por ejemplo, otros biocidas, en particular fungicidas, bactericidas, acaricidas, nematocidas, insecticidas o herbicidas, por ejemplo, con el fin de ampliar el espectro de acción o evitar la constitución de resistencias. En muchos casos, esto da lugar a efectos sinérgicos, es decir, la actividad de la mezcla sobrepasa la actividad de los componentes individuales.

Como agentes biocidas, que pueden ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden ser considerados los productos de las siguientes clases:

Fungicidas

2-aminobutano; 2-anilino-4-metil-6-ciclopropil-pirimidina; 2',6'-dibromo-2-metil-4'-trifluorometoxi-4'-trifluoro-
 metil-1,3-tiazole-5-carboxanilida; 2,6-di-cloro-N (4-trifluorometilbencil)benzamida; (E)-2-metoxiimino-N-metil-2-
 5 (2-fenoxifenil)-acetamida; 8-hidroxiquinolina sulfato; metil (E)-2-{2-[6-(2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]-fenil}-1-
 3-metoxiacrilato; metil-(E)metoximino [alfa-(o-toliloxi)-o-tolil]acetato; 2-fenilfenol (OPP), aldimorf, ampropilfos,
 anilazina, azaconazol, benalaxilo, benodanilo, benomilo, binapacril, bifenilo, bitertanol, blasticidin-S, bromucona-
 zol, bupirimato, butiobato, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxina, quinometionato, cloroneb,
 10 cloropirina, clorotalonilo, clozolinato, cufraneb, cimoxanilo, ciproconazol, ciprofuram, diclorofen, diclobutrazol, di-
 clofluamid, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, dimetirimol, dimetomorf, diniconazol, dinocap, dife-
 nilamina, dipiritiona, ditalimfos, ditianona, dodina, drazoxolona, edifenfos, epoxiconazol, etirimol, etridiazol, fena-
 rimol, fenbuconazol, fenfuram, fenitropan, fenciclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fentin acetato, fentin hidróxido,
 ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, fluoramida, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutria-
 fol, folpet, fosetil-aluminio, ftalide, fuberidazol, furalaxilo, furmeciclox, guazatina, hexaclorobenceno, hexaconazol,
 15 himexazol, imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, iprobenfos (IBP), iprodiona, isoprotiolano, kasugamicina, prepa-
 raciones de cobre como: hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre,
 oxina-cobre y mezcla Bordeaux, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronilo, metalaxilo, metconazol, me-
 tasulfocarb, metfuroxam, metiram, metsulfovax, miclobutanilo, dimetilditiocarbamato de níquel, nitotal-isopropilo,
 nuarimol, ofurace, oxadixilo, oxamocarb, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurona, fosdifen, pimarcina,
 20 piperalina, polioxina, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propinab, pirazofos, pirifenox,
 pirimetanilo, piroquilona, quintozeno (PCNB), azufre y preparaciones de azufre, tebuconazol, tecloftalam, tecnazeno,
 tetraconazol, tiabendazol, ticiofen, tiofanato-metilo, tiram, tolclofosmetilo, tolilfluamid, triadimefona, triadimenol, tria-
 zóxido, trichlamida, triciclazol, tridemorf, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicin A, vinclozolina, zinab, ziram.
 Los fungicidas particulares son tiabendazol, derivados isotia- y bencitotiazodona como, por ejemplo, 1,2-bencisotia-
 25 zolona (BIT); oxatiazinas como betoxazina (es decir, 3-(benzo [b]tien-2-il)-5,6-dihidro-1,4,2-oxatiazina, 4-óxido);
 y triazoles activos como funguicidas como, por ejemplo, azaconazol, bromuconazol, cyproconazol, difenoconazol,
 epoxiconazol, fenbuconazol, hexaconazol, metconazol, penconazol, propiconazol, tebuconazol, o triticonazol.

30 *Bactericidas*

Bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilina, ácido furanocarbo-
 xílico, oxitetraciclina, probenazol, streptomycin, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

35

Insecticidas/Acaricidas/Nematicidas

Abamectina, AC 303 630, acefato, acrinatrina, alanicarb, aldicarb, alfametrina, amitraz, avermectina, AZ 60541,
 azadiractina, azinfos A, azinfos M, azociclotina, *Bacillus thuringiensis*, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, beta-
 40 ciflutrina, bifentrina, BPMC, brofenprox, bromofos A, bufencarb, buprofezina, butocarboxina, butilpiridaben, cadusa-
 fos, carbarilo, carbofuran, carbofenotona, carbosulfan, cartap, CGA 157 419, CGA 184699, cloetocarb, clorotoxifos
 clorfenvinfos, clorfluazurona, cliormefos, clorpirifos, clorpirifos M, cis-resmetrina, clocitrina, clofentezina, cianofos,
 cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cihexatina, cipermetrina, ciromazina, deltametrina, demeton-M, demeton-S, de-
 meton-S-metilo, diafentiurona, diazinona, diclofentona, diclorvos, diclifos, dicrotofos, dietona, diflubenzurona, di-
 45 metoato, dimetilvinfos, dioxationa, disulfotona, edifenfos, emamectina, esfenvalerato, etiofencarb, etona, etofenprox,
 etoprofos, etrimfos, fenamifos, fenazaquina, óxido de fenbutatina, fenitrotiona, fenobucarb, fenotiocarb, fenoxicarb,
 fenpropratrina, fenpirad, fenpíroximato, fentiona, fenvalerato, fipronilo, fluazinam, flucicloxurona, flucitrinato, flufe-
 noxurona, flufenprox, fluvalinato, fonofos, formotiona, fostiazato, fubfenprox, furatiocarb, HCH, heptenofos, hexaflu-
 50 murona, hexytiazox, imidacloprid, iprobenfos, isazofos, isofenfos, isoprocarb, isoxationa, ivemectina, lambda-cihalo-
 trina, lufenurona, malationa, mecarbam, mervinfos, mesulfenfos, metaldehído, metacrifos, metamidofos, metidationa,
 metiocarb, metomilo, metolcarb, milbemectina, monocrotofos, móxidocina, naled, NC 184, NI 25, nitenpiram, ome-
 toato, oxamilo, óxidometon M, óxidoprofos, paration A, paration M, permetrina, fentoato, forato, fosadona, fosmet,
 fosfandona, foxim, pirimicarb, pirimifos M, pirimifos A, profenofos, promecarb, propafos, propoxur, protiofos, pro-
 toato, pimetozina, piraclofos, piridafentona, piresmetrina, piretrum, piridaben, pirimidifen, piriproxifen, quinalfos,
 55 RH 5992, salitiona, sebufos, silafluofen, sulfotep, sulprofos, tebufenozid, tebufenpirad, tebupirimifos, teflubenzurona,
 teflutrina, temefos, terbam, terbufos, tetraclovinfos, tiafenox, tiodicarb, tiofanox, tiometona, tionazina, turingiensina,
 tralometrina, triaraton, triazofos, triazurona, triclorfona, triflumurona, trimetacarb, vamidotona, XMC, xililcarb,
 zetametrina.

60 Otros agentes biocidas que pueden ser usados en combinación de la presente invención pueden ser considerados
 productos de las siguientes clases: derivados de fenol como 3,5-diclorofenol, 2,5-diclorofenol, 3,5-dibromofenol, 2,5-
 dibromofenol, 2,5-(resp. 3,5)-dicloro-4-bromofenol, 3,4,5-triclorofenol, hidrodifenil-éteres clorados como, por ejem-
 plo, 2-hidroxi-3,2'4'-triclorodifenil-éter, fenilfenol, 4-cloro-2-fenilfenol, 4-cloro-2-bencilfenol, diclorofeno, hexaclor-
 ofeno; aldehídos como formaldehído, glutaraldehído, salicilaldehído; alcoholes como fenoxietanol; ácidos carboxí-
 65 licos con actividad microbiana y sus derivados; compuestos organometálicos como compuestos de tributiltin-estaño;
 compuestos de yodo como yodóforos, compuestos de yodonio; mono-, di- y poli-aminas como dodecilamina o 1,10-di-
 (n-heptil)-1,10-diaminodecano; compuestos de sulfonio- y fosfonio; mercapto compuestos así como sus sales de me-
 tales alcalinos, alcalino-térreos y pesados, 2-mercaptopiridina-N-óxido y su sal de sodio y zinc, 3-mercaptopiridazin-

ES 2 280 117 T3

2-óxido, 2-mercaptoquinoxalina-1-óxido, 2-mercaptoquinoxalina-di-N-óxido, así como los disulfuros simétricos de dichos mercapto-compuestos; ureas como tribromo- o triclorocarbonilida, diclorotrifluorometil-difenilurea; tribromo-salicilanilida; 2-bromo-2-nitro-1,3-dihidroxiopropano; diclorobenzoxazolona; y clorohexidina.

- 5 Las composiciones biocidas que son preferentemente empleadas en el método de la invención contienen habitualmente 0,1 a 99%, preferentemente 0,1 a 95% de un compuesto de fórmula (I), 1 a 99% de un adyuvante sólido o líquido y 0 a 25% preferentemente 0,1 a 25% de un tensioactivo. Las formas comerciales de dichas composiciones biocidas son ventajosamente concentrados que pueden ser fácilmente diluidos por el usuario final.
- 10 Las composiciones pueden contener también aditivos adicionales, como, estabilizantes, por ejemplo, aceites vegetales opcionalmente etoxilados (aceite de coco, colza o soja etoxilados), desespumantes, por ejemplo, aceite de silicio, conservantes, reguladores de la viscosidad, materiales aglutinantes, materiales de carga u otros materiales para fines especiales.
- 15 La presente invención se refiere también a composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) y otro ingrediente activo, como los anteriormente citados, en cantidades que produzcan un efecto sinérgico, y un material portador. En particular, están previstas composiciones sinérgicas de un compuesto de fórmula (I) con otro bactericida y/o otro fungicida.
- 20 Las formulaciones preferidas están compuestas en particular, por los siguientes constituyentes (% = porcentaje en peso):

Concentrados emulsionables

- 25 Ingrediente activo 1 a 9%, preferentemente 2 a 5%
5 a 30%, preferentemente 10 a 20%
- 30 Material portador líquido: 5 a 94%, preferentemente 70 a 85%

Polvos finos

- 35 Ingrediente activo 0,1 a 10%, preferentemente 0,1 a 1%
Material portador sólido: 99,9 a 90%, preferentemente 99,9 a 99%

Concentrados en suspensión

- 40 Ingrediente activo 5 a 75%, preferentemente 10 a 50%
- Agua: 94 a 24%, preferentemente 88 a 30%
- 45 Tensioactivo: 1 a 40%, preferentemente 2 a 30%

Polvos humectables

- 50 Ingrediente activo 0,5 a 90%, preferentemente 1 a 80%
- Tensioactivo: 0,5 a 20%, preferentemente 1 a 15%
- 55 Material portador: 5 a 95%, preferentemente 15 a 90%

Granulados

- 60 Ingrediente activo 0,5 a 30%, preferentemente 3 a 15%
- Material portador sólido: 99,5 a 70%, preferentemente 97 a 85%

- 65 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención.

Parte Experimental

En los procedimientos descritos con posterioridad se usaron las siguientes abreviaturas: “ACN” representa acetoni-
trilo; “THF” que representa tetrahidrofurano; “DCM” representa diclorometano; “DIPE” representa diisopropil-éter;
“EtOAc” representa acetato de etilo; “NH₄OAc” representa acetato de amonio; “HOAc” representa ácido acético;
“MIK” representa metil-isobutil-cetona.

Para algunos productos químicos se usó la forma química, por ejemplo, NaOH para hidróxido de sodio, K₂CO₃
para carbonato de potasio, H₂ para hidrógeno gaseoso, MgSO₄ para sulfato de magnesio, CuO·Cr₂O₃ para cromito de
cobre, N₂ para nitrógeno gaseoso, CH₂Cl₂ para diclorometano, CH₃OH para metanol, NH₃ para amoníaco, HCl para
ácido clorhídrico, NaH para hidruro de sodio, CaCO₃ para carbonato de calcio, CO para monóxido de carbono y KOH
para hidróxido de potasio.

De algunos compuestos de fórmula (I) no se determinó la configuración estereoquímica absoluta. En los casos la
forma de isómero estereoquímico que se aisló primero es indicada como “A” y la segunda “B”, sin referencia
adicional a la configuración estereoquímica real.

A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A.1

a) Una mezcla de hidrocloreto de (4-fluorofenil)-(4-piperidinil)metanona (1:1) (0,38 moles) y éster etílico de ácido
4-oxo-1-piperidinocarboxílico (0,38 moles) en metanol (700 ml) se hidrogenó a 50°C con paladio sobre carbono activa-
do (5 g) como catalizador en presencia de acetato de potasio (50 g) y solución de tiofeno (5 ml). Después de una adsor-
ción de hidrógeno (2 equivalentes), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió
en DCM se lavó con H₂O, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en 2-propanol, se sepa-
ró por filtración y se seco, produciendo 78 g de hidrocloreto de (4-fluorofenil)-(4-piperidinil)metanona (interm. 1).

b) Una solución de 4-bromo-1,1'-bifenilo (0,1 mol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de
magnesio (0,1 mol) en THF (50 ml). Se formó el complejo Grignard. La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante
30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de intermedio (1) (0,05 moles) en THF (50 ml). La mezcla se agitó y
se llevó a reflujo durante 6 horas, seguidamente se enfrió, se vertió en una solución de NH₄Cl y se extrajo con tolueno.
La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por
cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Las fracciones puras se recogieron y el
disolvente se evaporó, produciendo 31 g de (±)4-[(1,1'-bifenil)-4-il](4-fluorofenil)hidroximetil](1,4'-bipiperidina)-
1'-carboxilato de etilo (interm. 2).

Ejemplo A.2

a) se añadieron por partes 12,5 g de cloruro de acetil-4-piperidinocarbonilo a una mezcla de 10 g de 4-fluoro-1,1'-
bifenilo, 17,5 g de cloruro de aluminio (III) y 60 g de 1,2-dicloroetano. Tras completarse, se continuó la agitación
durante 1 hora a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hilo triturado y ácido
clorhídrico. El producto se extrajo con DCM. El extracto se secó, se filtró y evaporó. El residuo se cristalizó en 2-pro-
panol. El producto se separó por filtración y se secó, produciendo 15 g (80,8%) de 1-acetil-4-[(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-
4-il]carbonil]piperidina (interm. 3).

b) Una mezcla de 15 g de intermedio (3) y una solución de HCl (6 N, 100 ml) se agitó durante 3 horas a la tempera-
tura de reflujo. Después de enfriar, el producto precipitado se separó por filtración y se puso en suspensión en agua. La
base se liberó de una manera convencional con hidróxido de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó,
se filtró y se evaporó, produciendo 11 g (84,3%) de (4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)(4-piperidinil)-metanona (interm. 4).

c) A una mezcla agitada de 11 g de intermedio (4), 4,5 g de N,N-dietiletanamina y 150 g de triclorometano se
añadieron gota a gota 5 g de carbonohidrocloreto de etilo. Tras completar la adición, se continuó la agitación durante
una hora a la temperatura de reflujo. Después de enfriar, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó, se filtró y se
evaporó, produciendo 13 g (91,4%) de 4-[(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbonil]-1-piperidina-carboxilato (interm. 5).

d) Una solución de bromobenceno (0,118 moles) en THF (50 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de magnesio
(0,118 moles) en THF (10 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 30 minutos y seguidamente se enfrió. Se
añadió gota a gota una solución de intermedio (5) (0,059 moles) en THF (140 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo
durante una noche, seguidamente se enfrió, se vertió en una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con tolueno. La
capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre
gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂, 100%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se
evaporó, produciendo 27 g (100%) de (±)4-[(4'-fluoro (1,1'-bifenil)-4-il]hidroxifenilmetil]-1-piperidinacarboxilato
de etilo (interm. 6).

e) Una mezcla de intermedio (6) (0,0062 moles) en HBr (48%, 250 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 4 horas.
El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se alcalinizó con NH₄OH y se extrajo con DCM. La capa
orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, produciendo 19 g (89%) 4-[[4-fluoro
(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetileno]piperidina (interm. 7).

ES 2 280 117 T3

f) Una mezcla de intermedio (7) (0,055 moles) y ácido 4-oxo-1-piperidinocarboxílico y éster etílico (0,055 moles) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 50°C con paladio sobre carbono activado (2 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de una absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, produciendo 25,5 g (90%) de 4-[[4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetileno](1,4'-bipiperidina)-1'-carboxilato de etilo (interm. 8).

Ejemplo A.3

a) una mezcla de 1,1'-bifenilo (0,3 moles) y cloruro de aluminio (III) (0,6 moles) en 1,2-dicloroetano (500 ml) se agitó. Se añadió gota a gota una mezcla de 4-(clorocarbonil)-1-piperidinocarboxilato de etilo (0,3 moles) en 1,2-dicloroetano (100 ml) durante un período de 30 minutos (elevación exotérmica de la temperatura a 30°C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, se vertió en hielo y HCl y se extrajo con DCM. Se añadió CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 42 g de 4-(4-fenilbenzoi)-1-piperidino-carboxilato de etilo (inter. 9).

b) Una mezcla de 1-bromo-4-metoxibenceno (0,053 moles) en THF (150 ml) se añadió gota a gota bajo flujo de nitrógeno a una mezcla en agitación de magnesio (0,053 moles) y unos pocos cristales de I₂ en THF (50 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante una hora. Se añadió gota a gota una mezcla de intermedio (9) (0,044 moles) en THF (300 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante una hora, se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (300 ml) y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó una vez con H₂O y una vez con una solución saturada de NaCl, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. Esta fracción se cristalizó en CH₃OH/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 13,2 g (67%) de (±)-4-[[[(1,1'-bi-fenil)-4-il](4-metoxifenil)hidroximetil]-1-piperidinocarboxilato de etilo (interm. 10).

c) Una mezcla de intermedio (10) (0,029 moles) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 50°C con paladio sobre carbono activado (2 g) como catalizador. Después de una absorción de hidrógeno (1 equivalente) el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, produciendo 12,5 g (100%) de (±)-4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il](4-metoxifenil)metil]-1-piperidinocarboxilato de etilo (interm. 11).

d) Una mezcla de intermedio (11) (0,029 moles) e hidróxido de potasio (20 g) en 2-propanol (200 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante cuatro horas y seguidamente se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en H₂O (250 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con H₂O y una vez con una solución saturada de NaCl, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente 1: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 95/5, eluyente 2: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo 8,2 g (79%) de (±)-4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il](4-metoxifenil)metil]piperidina (interm. 12).

Ejemplo A.4

a) Una mezcla de bromobenceno (0,2 moles) en dietil-éter (200 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de magnesio (0,2 moles) en dietil-éter (20 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante una hora. Se añadió gota a gota una mezcla de intermedio (9) (0,1 mol) en dietil-éter (800 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante una hora, se enfrió, se vertió en una solución de NH₄Cl y se extrajo con tolueno. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE, se separó por filtración y se secó, produciendo 30 g de (±)-4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]hidroxifenilmetil]-1-piperidinocarboxilato de etilo (interm. 13).

b) Una mezcla de intermedio (13) (0,0722 moles) en una mezcla de 2-propanol y HCl (50 ml) y tolueno (500 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante cuatro horas usando un separador de agua. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La solución orgánica se lavó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó produciendo 31 g de 4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetileno]-1-piperidinocarboxilato de etilo (interm. 14).

c) Una mezcla de intermedio (14) (0,078 moles) en metanol (250 ml) se hidrogenó a 50°C durante 2 días con paladio sobre carbono activado (2 g) como catalizador. Después de una absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, produciendo 27 g de (±)-4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil]-1-piperidina-carboxilato de etilo (interm. 15).

d) Una mezcla de intermedio (15) (0,023 moles) e hidrógeno-sulfito de sodio (1 g) en ácido bromhídrico (48%) (250 ml) se agitó y selló a reflujo durante 6 horas, seguidamente se enfrió y se dejó cristalizar. El precipitado se separó por filtración y se secó produciendo 5,29 g (69%) de producto. Esta fracción se separó en sus enantiómeros por HPLC (eluyente: hexano/etanol 40/60; columna: CHIRALPAK AD 5 cm). Se recogieron dos fracciones puras y sus disolventes se evaporaron, produciendo 2,4 g de fracción 1 y 2,2 g de fracción 2.

La fracción 1 se recogió en una solución de HBr (0,5 ml). El disolvente se evaporó. Se añadió tolueno dos veces y se evaporó nuevamente. El residuo se cristalizó en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó produciendo (-)-4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil]-piperidina; [α]_D²⁰ = -7.62° (c = 0.5% en CH₃OH)(interm. 16). La fracción 2 se recogió en solución de HBr (0,5 ml). El disolvente se evaporó. Se añadió tolueno dos veces y se evaporó

ES 2 280 117 T3

nuevamente. El residuo se cristalizó en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó produciendo ($\pm$)-4-[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil]piperidina; $[\alpha]^{20}_D = +6.22^\circ$ ($c = 0.5\%$ en CH_3OH)(interm. 26).

- 5 e) Una mezcla de intermedio (16) (0,0046 moles) y éster 1,1-dimetiletílico de ácido 4-oxo-1-piperidinocarboxílico, (0,0048 moles) en metanol (150 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente con paladio sobre carbono activado (10%) (1 g) como catalizador en presencia de acetato de potasio (2 g) y una solución de tiofeno en metanol (4%) (1 ml). Después de una absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se convirtió en la base libre y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 a 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo 1 g de (A)-4-[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil](1,4'-bipiperidina)-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (interm. 17).

Ejemplo A.5

- 15 a) Una dispersión de hidruro de sodio en un aceite mineral (60%) (0,22 mol) se trató con hexano bajo flujo de N_2 para separar el aceite y seguidamente se suministró en THF (100 ml) bajo flujo de N_2 . Se añadió gota a gota (dietilfosfono)acetato de etilo (0,22 moles). La mezcla se agitó durante 30 minutos hasta que cesó el desprendimiento gaseoso. Se añadió gota a gota una mezcla de (1,1'-bifenil)-4-ilfenilmetanona (0, 2 moles) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguidamente se agitó a reflujo durante 17 horas, se enfrió, se vertió en HCl al 10% y hielo y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó una vez con solución saturada de K_2CO_3 , dos veces con H_2O y una vez con una solución saturada de NaCl, seguidamente se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ /hexano 1/1/98). Se recogieron dos fracciones puras y sus disolventes se evaporaron. La fracción 2 se cristalizó en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó. La capa madre se evaporó y se combinó con la fracción 1, produciendo 45 g 3-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-fenil-2-propenoato de etilo (interm. 18).

- 25 b) una mezcla de intermedio (18) (0, 137 moles) en metanol (500 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente bajo una presión de 1 atm con paladio sobre carbono activado (10%) (4 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (1 ml). Después de una absorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Esta fracción se cristalizó en CH_3OH . El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 28 g (62%) de ($\pm$)-3-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-fenil-propenoato de etilo (interm. 19).

- 35 c) Se agitó hidruro de litio-aluminio (0,057 moles) en THF (200 ml) a la temperatura de reflujo. Se añadió gota a gota una solución de intermedio (19) (0,057 moles) en THF (300 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó y se llevó a reflujo durante 3 horas, seguidamente se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se descompuso con agua (5 ml), seguidamente se acidificó con H_2SO_4 4N. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH_2Cl_2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo 14 g de ($\pm$)- γ -fenil (1,1'-bifenil)-4-propanol (interm. 20).

- 40 d) Una mezcla de intermedio (20) (0,048 moles) en DCM (150 ml) y piridina (150 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,06 moles) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La solución orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró bajo DIPE, se separó por filtración y se secó, produciendo 5,5 g de metanosulfonato de ($\pm$)- γ -fenil (1,1'-bifenil)-4-propanol (éster) (interm. 21).

Ejemplo A.6

- 50 Una mezcla de ((1,1'-bifenil)-4-il)fenilmetanona (0.01 mol) en THF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N_2 . Se añadió gota a gota cloruro de vinil-magnesio (0,011 moles; solución 1 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con DIPE. La capa orgánica se separó, se lavó una vez con una solución saturada de K_2CO_3 , dos veces con H_2O y una vez con una solución saturada de NaCl seguidamente se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. Esta fracción se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /hexano/EtOAc 50/30/20). Se recogieron dos fracciones puras y sus disolventes se evaporaron produciendo 8,8 g (29%) de 4-(3-cloro-1-fenil-1-propenil)(1,1'-bifenil) (interm. 22).

Ejemplo A.7

- 60 a) Una mezcla de bromobenceno (0,3 moles) en THF (300 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de magnesio (0,32 moles) en THF (20 ml). la mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora. Se añadió gota a gota una mezcla de 4-bifenilcarboxaldehído (0,3 moles) en THF (500 ml). la mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en 1 solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó tres veces, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en hexano, se separó por filtración y se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH_2Cl_2 100%). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró en DIPE, se separó por filtración y se secó, produciendo 31 g de ($\pm$)- α -fenil(1,1'-bifenil)-4-metanol (interm. 23).

b) Una mezcla de intermedio (23) (0,08 moles) en ácido clorhídrico (50 ml) y DCM (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en hexano. El precipitado se separó por filtración y se secó produciendo 20 g de (±)-4-(clorofenilmetil)(1,1'-bifenilo) (interm. 24).

Ejemplo A.8

El intermedio (16) se convirtió en la base libre y se agitó acrilonitrilo (0,02 moles) en metanol (50 ml) y se llevó a reflujo durante una noche. Se añadió acrilonitrilo (0,09 moles). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante una noche. Se añadió K_2CO_3 . La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La solución orgánica se lavó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,8 g de (A)-4-[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil-1-piperidina-propanonitrilo (interm. 25), 25 $[\alpha]^{20}_D = -8,29^\circ$ (c = 24,73 mg/5 ml en DMF), PF. $106^\circ C$). Análogamente, pero partiendo de intermedio (26), se preparó (B)-4-[(1,1'-bifenil)-4-il]-fenilmetil-1-piperidinopropanonitrilo (interm. 27, $[\alpha]^{20}_D = +8,23^\circ$ (c = 24,923 mg/5 ml en DMF), PF. $92^\circ C$).

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B.1

Una mezcla de intermedio (2) (0,06 moles) en ácido bromhídrico (48%) (250 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 4 horas y seguidamente se enfrió. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 25,2 g de producto. Parte de esta fracción (5 g) se convirtió en la base libre y se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanol y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:2) a partir de 2-propanol/HCl. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 4,2 g de 2-propanoato de dihidrocloruro de 4-[(1,1'-bifenil)-4-il](4-fluorofenil)metileno(1,4'-bipiperidina) (1:1) (comp. 2).

Ejemplo B.2

Una mezcla de intermedio (8) (0,051 moles) e hidróxido de potasio (40 g) en 2-propanol (400 ml) se agitó y se llevó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en H_2O (500 ml) y se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó una vez con NH_4Cl (10%), dos veces con H_2O y una vez con una solución saturada de NaCl, seguidamente se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, produciendo 19 g (87%) de 4-[[4'-fluoro-(1,1'-bifenil)-4-il]fenil-metileno]-(1,4'-bipiperidina) (comp. 4).

Ejemplo B.3

Una mezcla de compuesto (4) (0,029 moles) en ácido acético (250 ml) se hidrogenó a $20^\circ C$ con paladio sobre carbono activado (2 g) como catalizador. Después de una absorción de hidrógeno (1 eq.) el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Se añadió una solución saturada de K_2CO_3 (100 ml). La mezcla se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó dos veces H_2O y una vez con una solución saturada de NaCl, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. Esta fracción se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 95/5). Se recogieron dos fracciones puras y sus disolventes se evaporaron, produciendo 3,5 g de fracción 1 y 3,5 g de fracción 2. La fracción 2 se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:2) a partir de 2-propanol/HCl. El precipitado se separó por filtración y se secó produciendo momohidrato de dihidrocloruro de (±)-4-[[4'-fluoro(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil](1,4'-bipiperidina) (comp. 7).

Ejemplo B.4

Una mezcla de 4-[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetileno-(1,4'-bipiperidina)-1'-carboxilato de etilo (0,0083 moles) en metanol (150 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono (10%, 2 g) como catalizador. Después de una absorción de hidrógeno (1 equivalente) el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. Se añadió al residuo una mezcla de hidróxido de potasio (20 g) en 2-propanol (200 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (500 ml). La mezcla se lavó tres veces con H_2O y una vez con una solución saturada de NaCl se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:2) con 2-propanol/HCl. El precipitado se separó por filtración y se secó produciendo 2,7 g (69,7%) de momohidrato de dihidrocloruro de (±)-4-[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil(1,4'-bipiperidina) (comp. 10).

Ejemplo B.5

Se agitó paladio o platino sobre carbono activado (0,100 g), como catalizador, en metanol (2 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Se añadió una solución de tiofeno en metanol (1 ml). Se añadió acetato de potasio (0,100 g). Se añadió butanol (0,100 g) ± (0,0003 moles). Se añadió compuesto (20) (0,0003 moles) en metanol (3 ml) y la mezcla de reacción se hidrogenó durante el fin de semana a $50^\circ C$. Después de una adsorción de hidrógeno (1 equivalente) el catalizador se separó por filtración. El compuesto deseado se aisló y se purificó por cromatografía líquida de alta resolución sobre

ES 2 280 117 T3

una columna Prochrom D. A. C. (D. I.: 5 cm) con sílice Kromasil Spherical Si60 (100 g, 5 μ m; gradiente eluyente: CH₂Cl₂/(CH₂Cl₂/CH₃OH 9/1)/CH₃OH (0 minuto)100/0/0, (10,31 minutos) 0/100/0, (10,32 minutos) 50/0/50, (13,02 minutos) 0/0/100, (13,33-18,32 minutos) 100/0/0). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0,040 g de ($\pm$)-4-[[1,1'-bifenil]-4-il]fenilmetil]-1'-butil (1,4'-bipiperidina)(comp. 14).

Ejemplo B.6

Una mezcla de intermedio (21) (0,00027 moles) N,N,N'-trimetil-1,3-propanodiamina (0,100 g) y carbonato de sodio (0,100 g) en N,N-dimetilformamina (1 ml) se agitó durante una noche a 90°C. El compuesto deseado se aisló y se purificó por cromatografía líquida de alta resolución sobre Hyperprep "BDS" HS C18 (55 g, 8 μ m, 100 Å; gradiente de eluyente: [(0,5% NH₄OAc en H₂O)/CH₃CN 90/10]/CH₃OH/CH₃CN (0 minuto) 75/25/0, (10,31 minutos) 0/50/50, (16,32 minutos) 0/0/100, (16,33 minutos-final) 75/25/0). Las fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó produciendo 0,020 g de ($\pm$)-N-[3-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-fenilpropil]-N,N,N'-trimetilpropanodiamina (comp. 38).

Ejemplo B.7

Una mezcla de N,N'-dimetil-N-[(3-metilamino)propil]-1, 3-propanodiamina (0,0248 moles) en DMF (75 ml) se agitó a 60°C. Se añadió gota a gota una mezcla de intermedio (24) (0,01 mol) en DMF (75 ml) la mezcla se agitó a 60°C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante 1 noche. El disolvente se evaporó. Se añadió H₂O (100 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó dos veces con H₂O y una vez con una solución saturada de NaCl, seguidamente se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/(CH₃OH/NH₃) 92/4/4). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:3) con 2-propanol HCl. El precipitado se separó por filtración, produciendo trihidrocloruro de ($\pm$)-N-[[1,1'-bifenil]-4-il]fenilmetil]-N,N'-dimetil-N'-[3-(metilamino)propil]-1,3-propanodiamina trihidrocloruro (comp. 52).

Ejemplo B.8

La reacción de Grignard se comenzó con magnesio (0,08 moles) y unos pocos ml de una mezcla de 4-bromobifenilo (0,08 moles) en THF (150 ml). Seguidamente se añadió gota a gota el resto de la mezcla de 4-bromobifenilo en THF. La mezcla de reacción resultante se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora y seguidamente se enfrió. Se añadió gota a gota dihidrocloruro de 1-(2,4-diclorofenil)-3-[4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperidinil]-1-propanona (0,023 moles) disuelta en dietil-éter (50 ml). La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 1 hora, seguidamente se enfrió, se descompuso con NH₄Cl al 10% y se agitó. Se añadió una solución acuosa diluida de HCl. La mezcla se agitó durante un rato. La capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó y se filtró. El filtrado se saturó con HCl/2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se cristalizó en CH₃OH y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó produciendo 1,05 g (7,8%) de dihidrocloruro de ($\pm$)- α -[(1,1'-bifenil)-4-il]- α -(2,4-diclorofenil)-4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperidina-propanol (comp. 34).

Ejemplo B.9

Una mezcla de ($\pm$)-N-[3-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-fenilpropil]-N'-metil-N'-(fenil-metil)-1,2-etanodiamina (0,006 moles) en metanol (150 ml) se hidrogenó temperatura ambiente con paladio sobre carbono (10%, 1 g) como catalizador. Después de una adsorción de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó, proporcionando un residuo que se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:2) con HCl/2-propanol, proporcionando 2,76 g de dihidrocloruro de ($\pm$)-N-[3-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-fenilpropil]-N'-metil-1,2-etanodiamina dihidrocloruro (comp. 56).

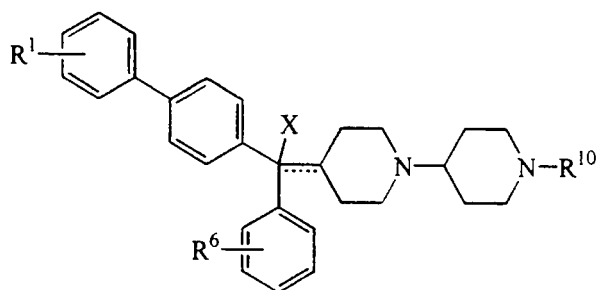
Ejemplo B.10

Una mezcla de intermedio (25) (0,003 moles) en una mezcla de metanol saturado con NH₃ (200 ml) se hidrogenó a 20°C con níquel-Raney (1 g) como catalizador. Después de una adsorción de hidrógeno (2 equivalentes) el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanol y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:2) con 2-propanol/HCl. El disolvente se evaporó. El residuo se trituró en dietil-éter, se separó por filtración y se secó produciendo 1,4 g de tetrahidrato de dihidrocloruro de (A)-4 [[1,1'-bifenil]-4-il]fenilmetil]-1-piperidinopropanamina dihidrocloruro tetrahidrato (comp. 78).

Las tablas F-1 a F-5 recogen los compuestos que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores. Se usaron las siguientes abreviaturas en las tablas: C₄H₆O₅ representa la sal del ácido 2-hidroxibutanodioico (sal de ácido málico), C₂H₂O₄ representa la sal de etanodioato, C₄H₆O₄ representa la sal de butanodioato, C₄H₆O₆ representa la sal de ácido [R-(R*,R*)]-2,3-dihidroxi-butanedioico (sal de ácido L-tartárico), (E)-C₄H₄O₄ representa la sal de ácido (E)-2-butenodioico (sal de ácido fumárico), (Z)-C₄H₄O₄ representa la sal de ácido (Z)-2-butenodioico (sal de ácido maléico), C₆H₈O₇ representa 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (sal de ácido cítrico), y, BIT representa la sal de 1,2-bencisotiazolin-3-ona.

ES 2 280 117 T3

TABLA F-1

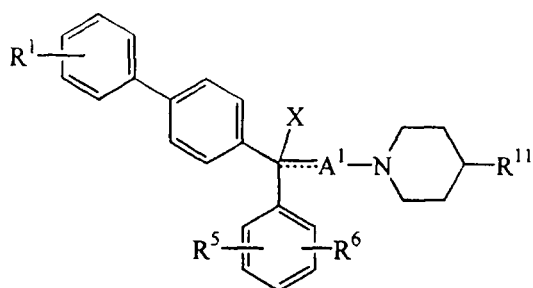


Comp. n°	Ej. n°	X	-----	R¹	R⁶	R¹⁰	datos físicos
1	B.2	e.d.	doble	4-F	4-F	H	.(E)-C₄H₄O₄ (1:2)
2	B.1	e.d.	doble	H	4-F	H	.HCl (1:2) .2-propanolato(1:1)
3	B.1	e.d.	doble	H	H	H	.HCl (1:2)
4	B.2	e.d.	doble	4-F	H	H	-
5	B.2	e.d.	doble	4-F	H	H	.HCl (1:1) .H₂O (1:1)
6	B.2	H	sencillo	4-F	4-F	H	.HCl (1:2)
7	B.3	H	sencillo	4-F	H	H	.HCl (1:2) .H₂O (1:1)
8	B.2	H	sencillo	4-F	4-Cl	H	.HCl (1:2)
9	B.2	H	sencillo	4-F	4-CH₃	H	.HCl (1:2)
10	B.1	H	sencillo	4- SO₂OH	4- SO₂OH	H	-
11	B.4	H	sencillo	H	4-F	H	.HCl (1:1) .H₂O (1:2)
12	B.1	H	sencillo	H	4- OCH₃	H	.HBr (1:2)
13	B.1	H	sencillo	H	4-OH	H	.HCl (1:2) .H₂O (1:3)
14	B.5	H	sencillo	H	H	(CH₂)₃CH₃	-
15	B.5	H	sencillo	H	H	(CH₂)₃N(CH₃)₂	.HCl (1:3) .H₂O (1:5)
16	B.4	H	sencillo	H	H	(CH₂)₃NH₂	.H₂O(1:1)
17	B.5	H	sencillo	H	H	(CH₂)₉CH₃	-
18	B.5	H	sencillo	H	H	CH₂CH₃	.HCl(1:2)
19	B.5	H	sencillo	H	H	CH₃	-
20	B.4	H	sencillo	H	H	H	.HCl(1:2) .H₂O(1:1)
21	B.1	H	sencillo	H	H	H	.HBr(1:2)

ES 2 280 117 T3

Comp. n°	Ej. n°	X	-----	R ¹	R ⁶	R ¹⁰	datos físicos
22	B.1	H	sencillo	H	H	H	(A); .HCl(1:2) .H ₂ O(1:1) [α] ^{20,D} = +5,08° (c = 0,05% en CH ₃ OH)
23	B.1	H	sencillo	H	H	H	(B); .HCl(1:2) .H ₂ O(1:1) [α] ^{20,D} = -2,14° (c = 0,05% en CH ₃ OH)
e.d.: enlace doble							

TABLA F-2

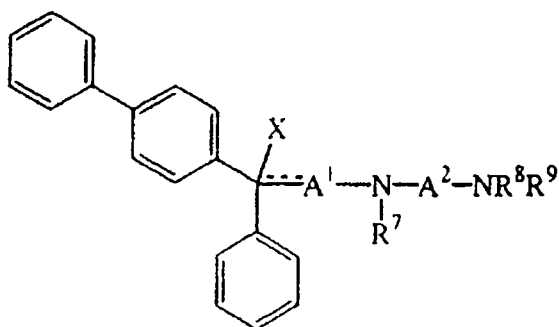


Comp. n°	Ej. n°	X	-----A ¹	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ¹¹	datos físicos
24	B.7	e.d.	=CH-CH ₂	H	H	H	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	.HCl(1:2)
25	B.1	e.d.	=CH-CH ₂	H	H	H	-(CH ₂) ₂ NH ₂	.(COOH) ₂ (1:2)
26	B.1	e.d.	=CH-CH ₂	H	H	H	-CH ₂ NH ₂	.(COOH) ₂ (1:2) .H ₂ O(1:1)
27	B.1	e.d.	=CH-CH ₂	H	H	H	NH ₂	.(COOH) ₂ (1:2) .H ₂ O(1:1)
28	B.4	H	-(CH ₂) ₂	H	H	H	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	.HCl(1:2)
29	B.1	H	-(CH ₂) ₂	H	H	H	-(CH ₂) ₂ NH ₂	.HCl(1:2) .2-propanolato(1:1)
30	B.1	H	-(CH ₂) ₂	H	H	H	-CH ₂ NH ₂	.HCl(1:2) .2-propanolato(1:1)
31	B.1	H	-(CH ₂) ₂	H	H	H	-NH ₂	.HCl(1:2) .2-propanolato(1:1)
32	B.7	H	-(CH ₂) ₂	H	H	H	-N(CH ₃) ₂	-

ES 2 280 117 T3

Comp. n°	Ej. n°	X	---A^1	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ¹¹	datos físicos
33	B.7	H	$-(\text{CH}_2)_2$	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-
34	B.8	OH	$-(\text{CH}_2)_2$	H	2- Cl	4- Cl	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	.HCl (1:2)
55	B.6	e.d.	$=\text{CH}-\text{CH}_2$	H	H	H	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-

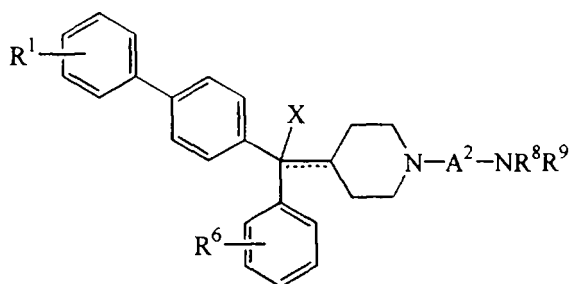
TABLA F-3



Comp. n°	Ej. n°	X	---A^1	R ⁷	$-\text{A}^2-\text{NR}^8\text{R}^9$	datos físicos
35	B.7	e.d.	$=\text{CH}-\text{CH}_2-$	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-
36	B.7	e.d.	$=\text{CH}-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-
37	B.7	e.d.	$=\text{CH}-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-
38	B.6	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-
39	B.6	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-
40	B.4	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	.HCl (1:2)
56	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_3)$	.HCl (1:2)
57	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	.HCl (1:2)
58	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$	.HCl (1:2)
59	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	-
60	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_3)$	.(COOH) ₂ (1:2)
61	B.10	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	CH ₃	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	.(COOH) ₂ (2:5) .H ₂ O (1:1)
62	B.1	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	.HCl (1:2)
63	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	.C ₄ H ₆ O ₄ (1:2)
64	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	.(E)-C ₄ H ₄ O ₄ (1:2)
65	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	.(COOH) ₂ (1:2)
66	B.9	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	.4-metilbenceno-sulfonato (1:2)

Comp. n°	Ej. n°	X	---A^1	R ⁷	-A ² -NR ⁸ R ⁹	datos físicos
67	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.sulfamato (1:2)
68	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.C ₆ H ₈ O ₇ (3:4)
69	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	(+)-; .C ₄ H ₆ O ₆ (2:3)
70	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.H ₂ SO ₄ (2:3) .H ₂ O (1:1)
71	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₃)	.HCl (1:1)
72	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	-(CH ₂) ₂ NH ₂	.(COOH) ₂ (1:2)
73	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	-(CH ₂) ₂ NH ₂	.BIT (1:1)
74	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	-(CH ₂) ₂ NH ₂	.BIT (1:2)
75	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	(A); .HCl (1:2); PF. 260°C; [α] _D ²⁰ = -8.83° (c = 18.68 mg/5 ml en DMF)
76	B.9	H	-CH ₂ -CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	(B); .HCl (1:2); [α] _D ²⁰ = +7.77° (c = 19.31 mg/5 ml en DMF)
77	B.9	H	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.HCl (2:1)

TABLA F-4

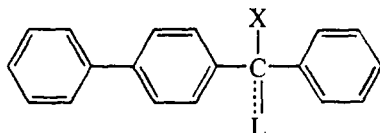


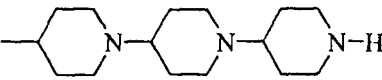
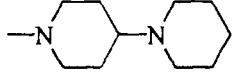
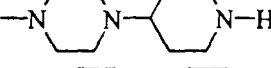
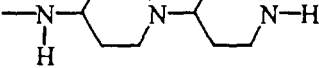
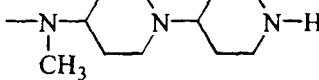
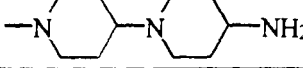
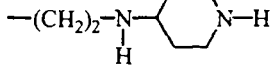
Comp. n°	Ej. n°	X	---	R ¹	R ⁶	-A ² -NR ⁸ R ⁹	datos físicos
41	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	-
42	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.HCl (1:2) .H ₂ O (1:1)
43	B.5	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	.HCl (1:2)
78	B.10	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	(A); .HCl (1:2) .H ₂ O (1:4)

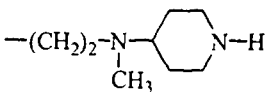
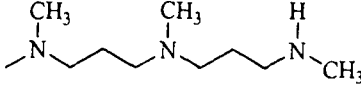
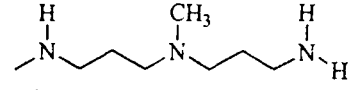
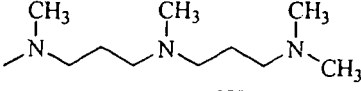
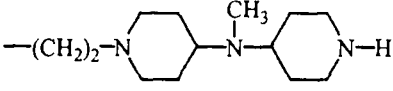
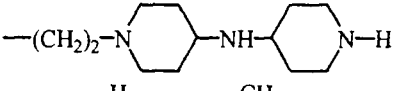
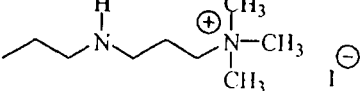
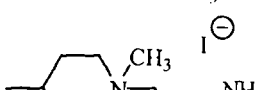
ES 2 280 117 T3

Comp. n°	Ej. n°	X		R ¹	R ⁶	-A ² -NR ⁸ R ⁹	datos físicos
79	B.10	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	(B); .HCl (1:2) .H ₂ O (1:1)
80	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.C ₄ H ₆ O ₄ (1:2)
81	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	(E)-C ₄ H ₄ O ₄ (2:3)
82	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.(COOH) ₂ (1:2) .H ₂ O (1:1)
83	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.C ₆ H ₈ O ₇ (3:5) .H ₂ O (1:1) .2-propanolato (1:1)
84	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	(+)- .C ₄ H ₆ O ₆ (2:3) .H ₂ O (1:1)
85	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.H ₂ SO ₄ (2:3)
86	B.10	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₂ NH ₂	.HCl (1:2) .H ₂ O (1:1)
87	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.BIT (1:1)
88	B.4	H	sencillo	H	H	-(CH ₂) ₃ NH ₂	.BIT (1:2)

TABLA F-5



Comp. n°	Ej. n°	X		datos físicos
44	B.1	H		.HCl (1:3) .H ₂ O (1:1) .2-propanolato (1:1)
45	B.7	H		.HCl (1:1)
46	B.2	H		.HCl (1:3)
47	B.2	H		-
48	B.2	H		.H ₂ O (1:2)
49	B.1	H		.HCl (1:3)
50	B.1	H		.HBr (1:2)

Comp. n°	Ej. n°	X		datos físicos
51	B.1	H		.HBr (1:2)
52	B.7	H		.HCl (1:3)
53	B.7	H		.C2H2O4 (1:3)
54	B.5	H		.HCl (1:3) .H2O (1:1)
89	B.1	H		.HCl (1:3) .H2O (1:3)
90	B.9	H		.HCl (1:3) .H2O (1:1)
91		H		-
92		H		-

C. Ejemplos biológicos

C.1 Selección de bacterias primarias

Las soluciones madres con los compuestos del ensayo fueron pipeteadas en placas de pocillos múltiples y mezcladas agar de caldo de triptosa (2,6%) con el fin alcanzar una concentración del compuesto del ensayo de 500 μ mol. El medio se dejó enfriar y posteriormente se inoculó con las bacterias. Los pocillos se colocaron en un incubador a 27°C y una humedad relativa de 70%. Después de un crecimiento suficiente de los cultivos sin tratar, se evaluó el ensayo.

Bacterias del ensayo:

Pseudomonas aeruginosa

Escherichia coli

Sistema de puntuación:

3: inhibición completa del crecimiento bacteriano.

2: crecimiento bacteriano parcialmente reprimido

1: crecimiento bacteriano comparable al no tratado

ES 2 280 117 T3

TABLA C.1

5	Comp. n°	<i>E. coli</i>	<i>P. aeru- ginosa</i>	Comp. n°	<i>E. coli</i>	<i>P. aeru- ginosa</i>
	1	3	1	38	1	1
	2	3	1	39	3	1
10	3	1	1	40	3	3
	4	2	1	42	3	3
15	5	3	3	43	1	2
	6	3	3	44	~~13~~	~~21~~
	7	3	3	45	1	1
20	8	3	2	46	1	3
	9	3	2	46	1	3
	10	1	1	47	3	1
25	11	3	3	48	1	1
	12	3	2	49	3	1
	13	3	3	50	3	1
30	14	1	3	51	3	1
	15	1	1	52	3	1
	16	3	3	53	3	1
35	18	1	2	54	3	1
	19	1	1	56	3	1
	20	3	3	63	3	3
40	22	3	1	64	3	3
	23	1	3	65	3	3
45	24	1	1	66	3	3
	25	3	1	67	3	2
	26	3	1	68	3	1
50	27	3	1	69	3	1
	28	1	1	70	3	1
	29	3	1	73	3	3
55	30	3	1	78	3	3
	31	3	1	81	3	3
	32	1	1	82	3	3
60	33	1	1	83	3	3
	34	1	1	84	3	3
	35	3	1	85	3	3
65	36	1	1	89	3	1
	37	1	1			

C.2. Selección de bacterias secundarias

Un cierto de número de compuesto de fórmula (I) fueron ensayados también en una selección secundaria frente a una diversidad de bacterias. Las condiciones del ensayo son las mismas que las descritas en el ejemplo biológico C.1.

La concentración del compuesto del ensayo era también de 500 μmol , y el sistema de puntuación usado fue también el mismo.

Bacterias del ensayo

Bacteria	n°	Bacteria	n°
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	1	<i>Pseudomonas testosteroni</i>	10
<i>Bacillus cereus mycoides</i>	2	<i>Brevibacterium ammoniagenes</i>	11
<i>Flavobacterium sp.</i>	3	<i>Cellulomonas flavigena</i>	12
<i>Streptomyces albus</i>	4	<i>Corynebacterium oortii</i>	13
<i>Shewanella putrefaciens</i>	5	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	14
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	6	<i>Proteus vulgaris</i>	15
<i>Pseudomonas oleovorans</i>	7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16
Bacteria	n°	Bacteria	n°
<i>Alcaligenes faecalis</i>	8	<i>Providencia rettgeri</i>	17
<i>Citrobacter freundii</i>	9	<i>Pseudomonas putida</i>	18

TABLA C.2

	Ensayo de bacterias																	
Comp. n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
6	3	3	3	3	2	3	3	1	3	3	3	2	3	3	2	2	2	3
7	3	3	3	3	2	3	3	1	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3
9	3	3	3	3	1	3	3	1	3	3	3	1	3	3	1	3	1	2
11	3	3	3	3	2	3	3	1	3	3	3	2	3	3	2	3	2	2
12	3	3	3	3	1	3	3	2	3	3	3	1	3	3	1	3	1	3

ES 2 280 117 T3

Comp. n°	Ensayo de bacterias																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
13	3	3	3	3	1	3	3	1	3	3	3	1	3	3	1	1	1	3
16	3	3	3	3	1	3	3	1	3	3	3	1	3	3	1	1	1	3
18	3	3	3	3	1	3	3	1	1	3	3	1	3	3	1	1	1	1
20	3	3	3	3	2	3	3	1	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3
22	3	3	3	3	1	2	3	1	3	3	3	1	3	3	1	3	1	2
23	3	3	3	3	1	3	3	1	3	3	3	1	3	3	1	3	1	3
25	3	3	3	3	1	1	3	1	3	3	3	1	3	3	1	2	1	3
26	3	3	3	3	1	1	3	1	3	3	3	1	3	3	1	3	1	3
27	3	3	3	3	1	1	3	1	3	3	3	1	3	3	1	3	1	3
29	3	3	3	3	1	1	3	1	3	3	3	1	3	3	1	1	1	3
30	3	3	3	3	1	1	3	1	3	3	3	1	3	3	1	3	1	3
31	3	3	3	3	1	1	3	2	3	3	3	1	3	3	1	3	1	3
33	3	3	3	3	2	2	2	1	3	3	3	2	3	3	2	2	2	2
39	3	3	3	3	2	1	2	1	3	3	3	2	3	3	2	3	2	1
40	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3
42	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3
43	3	3	3	3	2	3	3	1	3	3	3	2	3	3	2	2	2	2
46	3	3	3	3	1	3	1	1	1	3	3	1	3	3	1	1	1	1
47	3	3	3	3	1	1	3	1	3	3	3	1	3	3	1	3	1	3
49	3	3	3	3	2	3	3	1	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3
50	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3
51	3	3	3	3	2	2	3	1	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3
52	3	3	3	3	2	2	3	1	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3

C.3. Selección frente a levaduras

Un cierto número de compuesto de fórmula (I) fueron ensayados también en una selección frente a ciertas levaduras. Las condiciones del ensayo con las mismas que las descritas que en el ejemplo biológico C.1. La concentración del compuesto del ensayo fue también de 500 μmol y el sistema de puntuación usado fue también el mismo.

Levaduras del ensayo:

Debaryomices hansenii (19)

Rhodotorula rubra (20)

Sporobolomices roseus (21)

TABLA C.3

	Ensayo de leva- duras				Ensayo de leva- duras				Ensayo de leva- duras		
Comp. n°	(19)	(20)	(21)	Comp. n°	(19)	(20)	(21)	Comp. n°	(19)	(20)	(21)
6	3	3	3	23	3	3	3	42	3	3	3
7	3	2	3	25	3	1	3	43	3	2	3
9	3	3	3	26	3	2	3	46	3	1	3
11	3	1	3	27	3	1	3	47	3	3	3
12	3	2	3	29	3	3	3	49	3	2	3
13	3	1	3	30	3	1	3	50	3	3	3
16	3	3	3	31	3	1	3	51	3	3	3
18	3	1	3	33	3	3	3	52	3	3	3
20	3	3	3	39	3	1	3				
22	3	1	3	40	3	3	3				

C.4 Efecto sinérgico en combinaciones con BIT

La actividad biocida frente al crecimiento bacterias/levaduras se determinó con el ensayo de placa de venenos. Para obtener las concentraciones requeridas del compuesto del ensayo, se pipetearon cantidades calculadas de soluciones madres de (DMSO) en placas de pocillos múltiples. Se añadió asépticamente agar de triptosa (excepto para *Rhodotorula*: PDA) y se obtuvo una distribución uniforme por agitación. Cada placa fue inoculada con una suspensión de bacterias/levaduras. Después de una incubación a 27°C y 70% de humedad relativa, durante un período suficientemente largo para permitir el crecimiento completo de testigo, se puntuó el porcentaje de actividad en comparación con el testigo.

La posible sinergia se investigó usando la fórmula de Limpel (Richter, D. L., Pestic. Sci. 1987, 19: 309-315):

$$E_c = X + Y - \frac{X \cdot Y}{100}$$

en la que E_c es la respuesta aditiva esperada o actividad calculada, X es el porcentaje de testigo observado cuando el compuesto A es aplicado solo e Y es el porcentaje de testigo observado cuando el compuesto B es aplicado solo. Se considera que se produce una sinergia cuando el efecto observado, o actividad medida, o combinación de los dos compuestos, era mayor que el correspondiente valor de E_c .

Las tablas C.4 a C.6 siguientes recogen las actividades medidas y calculadas de BIT y compuestos 20, 42 y 40 cuando son ensayados como un único compuesto del ensayo o como una combinación frente a *Rhodotorula rubra* o *Cellulomonas flavigena*. La BIT (1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona) es un bactericida bien conocido y fue ensayado a una concentración de 25 y 50 μmol . Los compuestos 20, 40 y 42 fueron ensayados a una concentración de 25, 50 y 75 μmol . Cuando se observó un efecto sinérgico, la actividad “medida” y “calculada” se indican con letras de tipo negrita.

ES 2 280 117 T3

TABLA C.4

Porcentaje de actividad de BIT, compuesto 20 y su combinación (concentración de BIT y Comp. n° 20 expresada en μmol)

<i>Rhodotorula rubra</i>				<i>Cellulomonas flavigena</i>			
BIT	Comp. n° 20	Actividad medida	Actividad calculada	BIT	Comp. n° 20	Actividad medida	Actividad calculada
0	0	0		0	0	0	
25	0	0		25	0	0	
50	0	0		50	0	100	
0	25	0		0	25	0	
0	50	0		0	50	0	
0	75	0		0	75	0	
25	25	0	0	25	25	0	0
25	50	100	0	25	50	100	0
25	75	100	0	25	75	95	0
50	25	100	0	50	25	100	100
50	50	100	0	50	50	100	100
50	75	100	0	50	75	100	100

TABLA C.5

Porcentaje de actividad de BIT, compuesto 42 y su combinación (Concentración de BIT y Comp. n° 42 expresada en μmol)

<i>Rhodotorula rubra</i>				<i>Cellulomonas flavigena</i>			
BIT	Comp. n° 42	Actividad medida	Actividad calculada	BIT	Comp. n° 42	Actividad medida	Actividad calculada
0	0	0		0	0	0	
25	0	0		25	0	0	
50	0	0		50	0	100	
0	25	0		0	25	0	
0	50	0		0	50	0	
0	75	0		0	75	0	
25	25	0	0	25	25	100	0
25	50	90	0	25	50	100	0
25	75	100	0	25	75	100	0
50	25	100	0	50	25	100	100
50	50	100	0	50	50	100	100
50	75	100	0	50	75	100	100

ES 2 280 117 T3

TABLA C.6

Porcentaje de actividad BIT, compuesto 40 y su combinación (concentración de BIT y co n° 40 expresada en μmol)

<i>Rhodotorula rubra</i>				<i>Cellulomonas flavigena</i>			
BIT	Comp. n° 40	Actividad medida	Actividad calculada	BIT	Comp. n° 40	Actividad medida	Actividad calculada
0	0	0		0	0	0	
25	0	0		25	0	0	
50	0	0		50	0	100	
0	25	90		0	25	0	
0	50	100		0	50	0	
0	75	100		0	75	0	
25	25	100	90	25	25	100	100
25	50	100	100	25	50	100	100
25	75	100	100	25	75	100	100
50	25	100	90	50	25	100	100
50	50	100	100	50	50	100	100
50	75	100	100	50	75	100	100

Las tablas C.7 y C.8 siguientes recogen las actividades medidas o calculada de BAC y compuestos 20, 42 y 40 cuando son ensayados como un único del ensayo o como una combinación frente a *Providencia rettgeri*. El BAC (cloruro de benzalconio) es un bactericida bien conocido y fue ensayado a una concentración de 40 y 80 μmol . Los compuestos 20, 40 y 42 fueron ensayados a una concentración de 10, 20, 40, 80 y 160 μmol . Cuando se observo un efecto sinérgico, la actividad “medida” y “medida calculada” se indican con un tipo de letra en negrita.

TABLA C.7

Porcentaje de actividad de BAC, compuesto 20 o compuesto 40 y su combinación (concentración de BAC y comp. n° 20 o 40 expresada en μmol)

<i>Providencia rettgeri</i>				<i>Providencia rettgeri</i>			
BAC	Comp. n° 20	Actividad medida	Actividad calculada	BAC	Comp. n° 40	Actividad medida	Actividad calculada
0	0	0		0	0	0	
40	0	0		40	0	50	
80	0	100		80	0	100	
0	10	0		0	10	0	
0	20	0		0	20	0	
0	40	30		0	40	90	
0	80	90		0	80	100	
0	160	100		0	160	100	
40	10	50	0	40	10	100	50
40	20	50	0	40	20	100	50
40	40	100	30	40	40	100	95
40	80	100	90	40	80	100	100
40	160	100	100	40	160	100	100
80	10	100	100	80	10	100	100
80	20	100	100	80	20	100	100
80	40	100	100	80	40	100	100
80	80	100	100	80	80	100	100
80	160	100	100	80	160	100	100

ES 2 280 117 T3

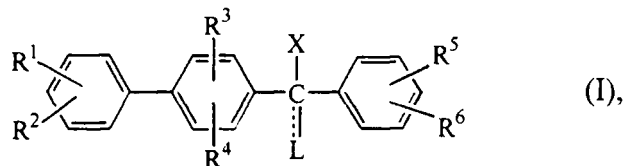
TABLA C.8

Porcentaje de actividad de BAC, compuesto 42 y su combinación (concentración de BAC y comp. n° 42 expresada en μmol)

<i>Providencia rettgeri</i>			
<u>BAC</u>	Comp. n° 42	Actividad medida	Actividad calculada
0	0	0	
40	0	0	
80	0	100	
0	10	0	
0	20	0	
0	40	30	
0	80	90	
0	160	100	
40	10	50	0
40	20	50	0
40	40	100	30
40	80	100	90
40	160	100	100
80	10	100	100
80	20	100	100
80	40	100	100
80	80	100	100
80	160	100	100

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



una forma de isómero estereoquímico del mismo, una sal por adición de ácidos o bases del mismo, un N-óxido del mismo o un derivado de metilamonio cuaternario del mismo,

en la cual

la línea de puntos es un enlace opcional;

X está ausente cuando la línea de puntos representa un enlace, o

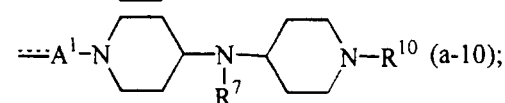
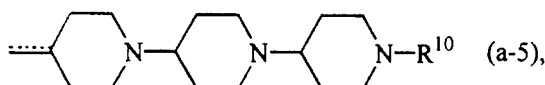
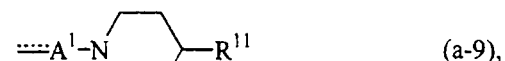
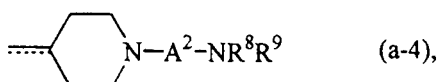
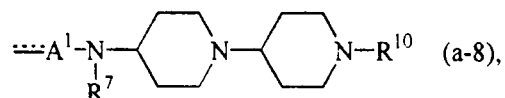
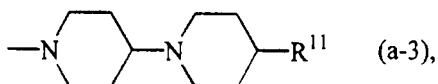
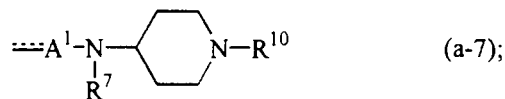
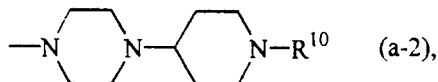
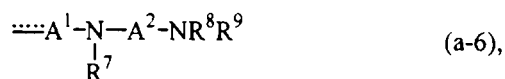
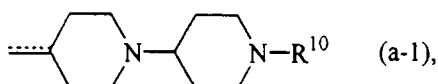
X es hidrógeno o hidroxilo, cuando la línea de puntos no representa un enlace;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo-
xi C₁₋₄, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C₁₋₆-carbonilo, hidroxycarbonilo, alquilo-
xi C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, di
(alquil C₁₋₄)aminosulfonilo, o -SO₃H;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo-
xi C₁₋₄, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, o trifluorometoxi;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independiente entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo-
xi C₁₋₄, nitro, amino, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil C₁₋₆-carbonilo, hidroxycarbonilo, alquilo-
xi C₁₋₆-carbonilo, aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, di(alquil C₁₋₄)
aminosulfonilo, o -SO₃H;

L es un radical de fórmula



en las cuales

A¹ es un enlace directo o alcanodiilo C₁₋₆;

5 A² es alcanodiilo C₂₋₆;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo;

10 R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆ o mono- o di(alquilo C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆ o mono- o di(alquilo C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆; y

15 R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆ o mono- o di(alquilo C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆;

con la condición de que está excluido α -[1,1'-bifenil]-4-il- α -fenil-1-piperidinopropanol.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que L es un radical de fórmula (a-1), (a-2), (a-3), (a-5), (a-7), (a-8) o (a-10), en la que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o di(alquilo C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que L es un radical de fórmula (a-3) o (a-9) en la que R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, amino, amino-alquilo C₁₋₆ o di(alquilo C₁₋₄) amino-alquilo C₁₋₆.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que L es un radical de fórmula (a-4) o (a-6) en la que R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o amino-alquilo C₁₋₆.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto es

30 4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil](1,4'-bipiperidina);

4-[[[(1,1'-bifenil)-4-il]fenilmetil]-1-piperidinopropanamina; y

35 N-[3-[(1,1'-bifenil)-4-il]-3-fenilpropil]-1,3-propanodiamina; y las sales por adición de ácidos o bases, las formas esteroisómeras, los N-óxidos o los derivados de metilamonio cuaternario del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que las sales por adición de ácidos son sales de 1,2-bencisotiazolona (BIT).

40 7. Una composición biocida que comprende uno o más materiales portadores inertes y, si se desea, otros adyuvantes, y como ingrediente activo una cantidad eficaz como biocida de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

45 8. Una composición biocida según la reivindicación 7, que comprende adicionalmente uno o más de otros ingredientes activos seleccionados entre bactericidas, fungicidas, insecticidas, acaricidas, nematocidas o herbicidas.

9. Un procedimiento para preparar una composición biocida según la reivindicación 7 ó 8, **caracterizado** porque los ingredientes activos son íntimamente mezclados con el material portador.

50 10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para reprimir microorganismos.

11. Un método para reprimir microorganismos mediante la aplicación de uno o más compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 a dichos microorganismos.

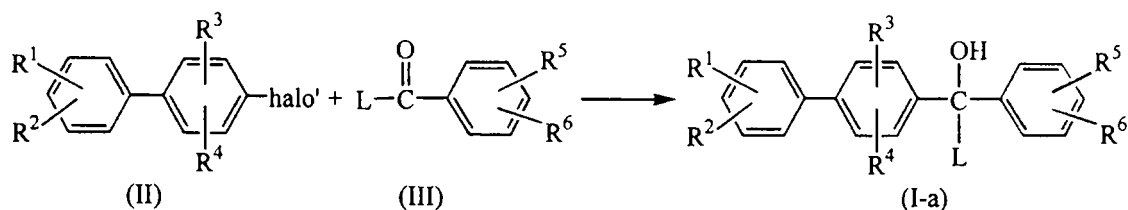
55 12. Una composición, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y otro ingrediente activo, en cantidades que producen un efecto sinérgico, y un material portador.

13. Una composición según la reivindicación 12, en la que el otro ingrediente activo es un fungicida o un bactericida.

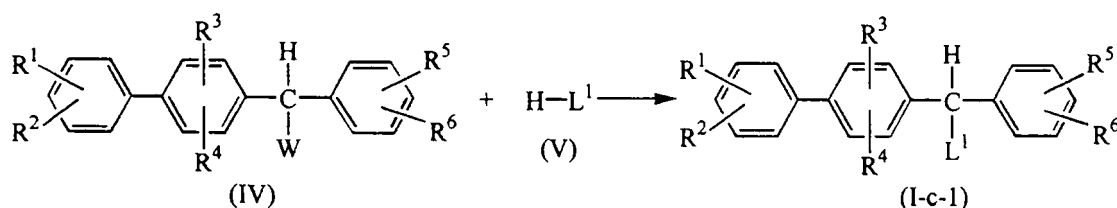
60 14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), en el cual

a) un derivado organometálico de un intermedio de fórmula (II), en la que halo representa cloro, bromo o yodo, se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (III), produciendo compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que X es hidroxilo y la línea de puntos no representa un enlace; o

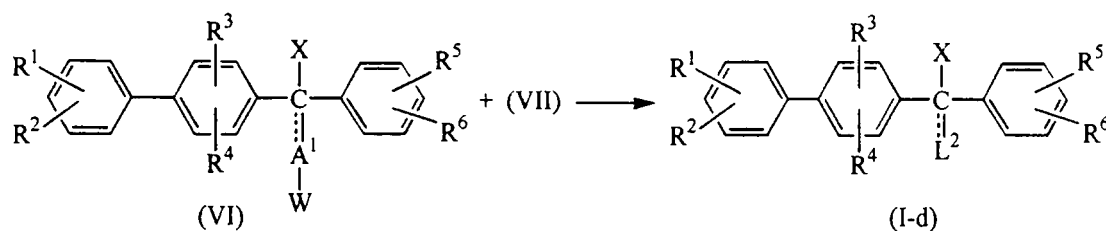
65



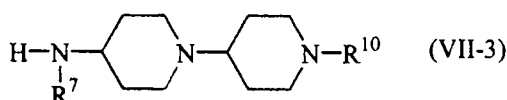
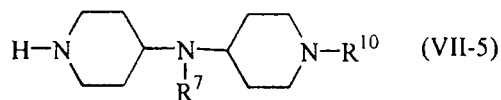
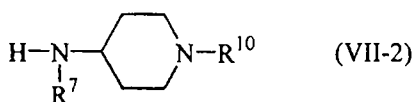
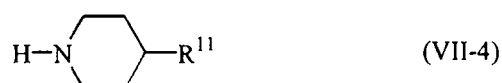
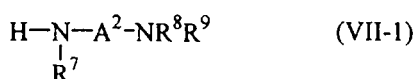
b) un intermedio de fórmula (V) es N-alkilado con un intermedio de fórmula (IV) en un disolvente inerte para la reacción y, opcionalmente en presencia de una base adecuada, produciendo compuesto de fórmula (I-c-1), definidos como compuestos de fórmula (I) en la X es hidrógeno y la línea de puntos no representa un enlace y L¹ representa un radical de fórmula (a-2), (a-3), (a-6) a (a-10) en la que A¹ es un enlace directo; o



c) un intermedio de fórmula (IV) se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (VII) en un disolvente inerte para la reacción, produciendo compuestos de fórmula (I-d), definidos como compuestos de fórmula (I) en la que L² representa un radical de formulas (a-6) a (a-10) en la que A¹ es alcanodiilo C₁₋₆; o



y dicho intermedio de fórmula (VII) tiene una de las siguientes estructuras:



en donde en los esquemas de reacciones anteriores los radicales L, R¹ a R¹⁰ son como se definieron en la reivindicación 1 y W es un grupo lábil apropiado;

d) o los compuestos de fórmula (I) son convertidos en otros siguiendo reacciones de transformación conocidas en la técnica o, si se desea, un compuesto de fórmula (I) es convertido en una sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, o inversamente un sal por adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I) es convertido en una forma de base libre con un álcali, si se desea, se preparan sus formas de isómeros estereoquímicos.