



407582

P.- 52.195

Case 5/520

407582

Int. Cl.: <u>C07C//A61K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach an der Riss, República
Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-(4-BIFENILIL)-
-BUTANOLIS "

(Clase Internacional C07c)

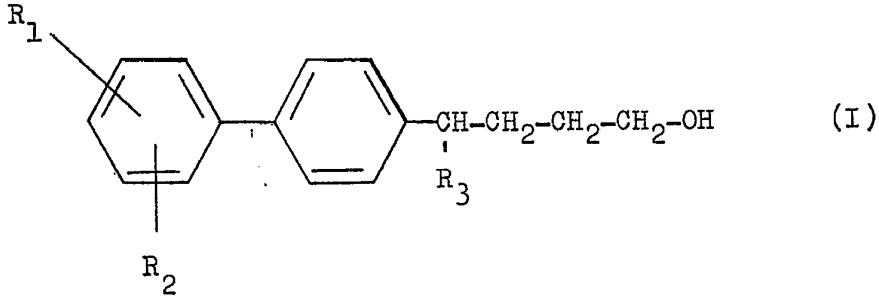
10-5-73



407582

El invento concierne a nuevos 4-(4-bifenilil)
-butanoles de la fórmula general I,

5



10

a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, si R_1 adopta el significado de un grupo amino, y a un procedimiento para su preparación.

15

En la fórmula general I anterior el radical R_1 significa un átomo de halógeno o el grupo amino, el radical R_2 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y el radical R_3 significa un átomo de hidrógeno o el grupo hidroxilo.

20

Los nuevos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

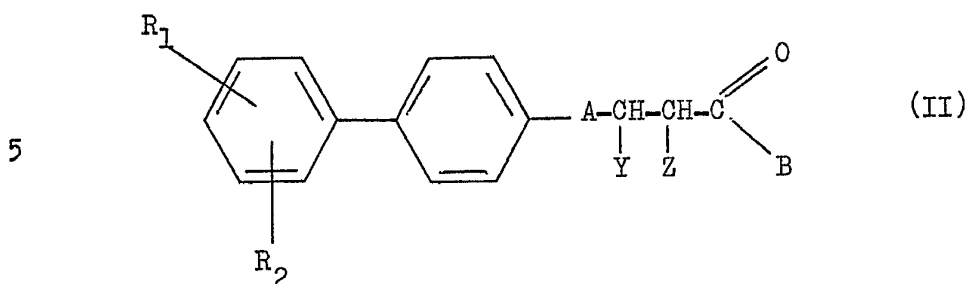
25

Por medio de reducción de compuestos de la

407582



fórmula general II



10 en la que los radicales R_1 y R_2 son como se han defini-
do anteriormente, A significa bien el grupo metileno,
en el caso de que Y y Z representen átomos de hidróge-
no y B represente el grupo hidroxilo, cualquier grupo
15 alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de ha-
lógeno, o bien A es un grupo hidroximetileno o ceto,
en el caso de que B signifique el grupo hidroxilo o cual-
quier grupo alcoxi, aralcoxi o ariloxi e Y y Z repre-
senten átomos de hidrógeno o, juntamente, un doble en-
lace, pudiendo ser B también un grupo aciloxi, en el
20 caso de que A signifique entonces el grupo ceto e Y y
Z juntos signifiquen un doble enlace.

La reducción se lleva a cabo con hidrógeno
activado catalíticamente o, en el caso de que en un com-
puesto de la fórmula general II A represente el grupo
25 metileno, B represente el grupo hidroxilo, cualquier gru-

407582

19



po alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno e Y y Z representen átomos de hidrógeno, también mediante hidruros complejos.

5 Para la reducción mediante hidrógeno activado catalíticamente son apropiados especialmente, en calidad de catalizadores, óxido de cobre y cromo u óxido de zinc y cromo. La reducción se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como por ejemplo dioxano o un hidrocarburo de elevado punto de ebullición, convenientemente a temperaturas entre 150° y 300°C y una presión de hidrógeno de 150 hasta 300 atmósferas.

10 Para la reducción mediante hidruros complejos entran en consideración preferiblemente hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, bis-(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de sodio, hidruro de sodio y aluminio o borohidruro de sodio, este último en presencia de cloruro de aluminio anhidro o de trifluoruro de boro. Compuestos de la fórmula general II, en la que B representa un átomo de halógeno, pueden ser reducidos también con borohidruro de sodio solo.

15 20 25 La reducción se efectúa en un disolvente apropiado tal como por ejemplo tetrahidrofurano, éteres, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, benceno o mezclas de los mismos, preferiblemente a la temperatura ambiente o a temperaturas hasta del punto de

407582

19



ebullición del disolvente utilizado.

De acuerdo con este procedimiento se obtienen compuestos de la fórmula general I en la que el radical R_3 es un átomo de hidrógeno. Compuestos de la fórmula general I en la que el radical R_3 es el grupo hidroxil pueden prepararse por reducción mediante hidruros complejos de compuestos de la fórmula general II en la que los radicales R_1 y R_2 tienen los significados citados inicialmente, A significa un grupo hidroximetileno o ceto, B significa el grupo hidroxil o cualquier grupo alcoxi, aralcoxi o ariloxi e Y y Z significan átomos de hidrógeno o, juntamente, un doble enlace pudiendo ser B también un grupo aciloxi, en el caso de que A sea el grupo ceto, o un átomo de halógeno, en el caso de que A represente el grupo ceto e Y y Z juntos representen un doble enlace.

En calidad de hidruros complejos entran en consideración también en este caso preferiblemente hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, bis-(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de sodio, hidruro de sodio y aluminio o borohidruro de sodio, este último en presencia de cloruro de aluminio anhidro o de trifluoruro de boro. Para esta reducción valen también las condiciones de reacción indicadas ya anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general I, en

407582

19



la que R_1 significa un grupo amino, en caso deseado pueden ser transformados a continuación, con ayuda de ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, en sus sales por adición de ácido.

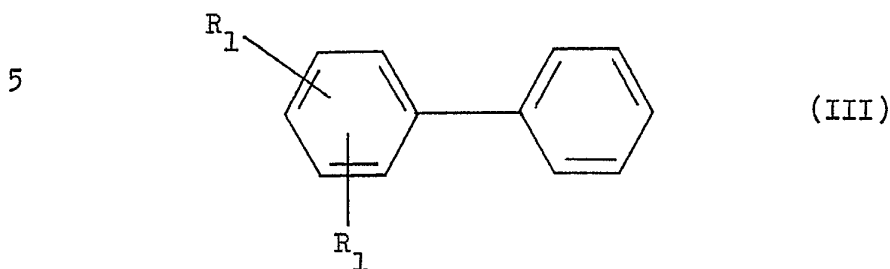
Los compuestos de partida de la fórmula general II, en la que A representa el grupo metileno, Y y Z representan átomos de hidrógeno y B representa el grupo hidroxilo, cualquier grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno, se obtienen por ejemplo mediante hidrogenación catalítica de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxobutíricos. Esta reducción se realiza convenientemente en un disolvente polar tal como ácido acético glaciar, en presencia de un ácido fuerte (por ejemplo ácido perclórico) a temperaturas entre 0° y 50°C y a una presión de hidrógeno de 1 hasta 5 atmósferas. En calidad de catalizadores son apropiados especialmente paladio sobre sulfato de bario o paladio sobre carbón animal (véase también la solicitud de patente alemana P 21 12 840.5). Los compuestos de la fórmula general II así obtenidos, en la que B significa el grupo hidroxilo pueden eventualmente ser esterificados a continuación o ser transformados de manera de por sí usual en los halogenuros o anhídridos de ácido correspondientes.

Los ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos utilizados como compuestos de partida, o sus ésteres,

407582



pueden obtenerse por reacción de un bifenilo de la fórmula general III



10

en la que R_1 y R_2 son como se han definido inicialmente, con anhídrido de ácido succínico o un halogenuro de éster de ácido succínico en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo cloruro de aluminio anhidro, en un disolvente, tal como por ejemplo nitrobenzeno o cloruro de metileno, a temperaturas entre 0 y 80°C (véase también la solicitud de patente alemana P. 21 12 716.2). Si en un compuesto de la fórmula general III R_1 es el grupo amino, éste debe ser acilado antes de la reacción; el grupo acilo es separado de nuevo después de haber tenido lugar la reacción.

15

20

Los compuestos de partida de la fórmula general II, en la que A significa el grupo hidroximetileno, Y y Z significan conjuntamente un doble enlace y B significa los grupos hidroxilo o alcoxi, se obtienen por

25

10-5-73

407582



reducción mediante isopropilato de aluminio en presen-
cia de isopropanol a partir de los compuestos de la fórmu-
la II, en que A representa el grupo ceto, Y y Z repre-
sentan un doble enlace y B representa el grupo hidroxil
o un grupo alcoxi. Estos últimos compuestos pueden ser
5 preparados de acuerdo con procedimientos conocidos en
la bibliografía, por ejemplo mediante acilación según
Friedel-Crafts de los correspondientes bifenilos con an-
hidrido de ácido maleico en presencia de cloruro de alu-
minio (véase H. G. Oddy, J. Amer. Chem. Soc. 45, 2156/
10 1923/) (véanse también las solicitudes de patente ale-
manas P 19 57 750.5, P 20 47 804.0, P 20 47 805.1,
P 20 47 802.8 y P 20 47 803.9).

Los compuestos de la fórmula general II, en
15 que A representa el grupo hidroximetileno, Y y Z repre-
sentan átomos de hidrógeno y B representa un grupo hi-
droxi, alcoxi, aralcoxi o ariloxi, pueden ser obtenidos
por reducción de un ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíri-
co adecuadamente sustituido o de sus ésteres, por ejem-
20 plo mediante isopropilato de aluminio en presencia de
isopropanol (véase solicitud de Patente alemana
P. 21 12 715.1).

Los compuestos de la fórmula general II, en
que A significa un grupo ceto, Y y Z significan un do-
25 ble enlace y B significa el grupo hidroxil, pueden ser

407582

19



transformados de manera de por sí usual en sus anhídri-
dos mixtos de ácido, por ejemplo con ácido píválico,
ácido benzoico, ácido acético, o en sus halogenuros de
ácido, y compuestos de la fórmula III, en que A repre-
5 senta el grupo ceto, Y y Z representan átomos de hidró-
geno y B representa el grupo hidroxí, pueden ser trans-
formados en sus anhídridos mixtos de ácido.

Los nuevos compuestos de la fórmula general
I tienen valiosas propiedades farmacológicas; especial-
10 mente, poseen un buen efecto antiflogístico.

Los siguientes compuestos fueron selecciona-
dos e investigados tomando en consideración su activi-
dad antiflogística absoluta y su compatibilidad:

- A = 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.
15 B = 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.
C = 1-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.
D = 1-(3'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.
E = 4-(2'-amino-4-bifenilil)-1-butanol.

Las sustancias fueron investigadas comparati-
20 vamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiex-
sudativo frente al edema del caolín y al edema de la ca-
rragenina de la pata posterior de la rata, así como en
cuanto a su ulcerogénesis y su toxicidad aguda después
de administración por vía oral a la rata.

25

10-5-73

407582

19 MAYO 1973



a) Edema del caolín de la pata posterior de la rata.

La provocación del edema se efectuó de acuerdo con las indicaciones de HILLEBRECHT (Arzneimittelforsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85% de NaCl.

La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPPNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema por sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de umbral promediados de los animales testigo tratados con sustancia de ensayo. Mediante extrapolación gráfica se determinó a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis, la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE_{35}).

b) Edema de la carragenina de la pata posterior de la rata.

Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con los datos de WINTER y otros, (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección sub-

407582



plantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema. Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de la provocación del edema. Los restantes detalles correspondían a los indicados para el caso del edema del caolín.

c). Efecto ulcerógeno.

El ensayo en cuanto a un efecto ulcerógeno se efectuó con ratas FW 49 de ambos sexos (1:1) con un peso entre 130 y 150 g.

Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días sucesivos una vez por día en forma de trituración en tilosa, administradas por sonda de garganta.

4 horas después de la última administración los animales fueron muertos. La mucosa estomacal y duodenal fue investigada en cuanto a úlceras.

A partir del porcentaje de los animales que después de las diferentes dosis tenían al menos una úlcera, se calcularon las DE_{50} de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)).

d). Toxicidad aguda.

La DL_{50} fue determinada después de adminis-

407582



5 tración por vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (por partes iguales) con un peso medio de 135 g. Las sustancias fueron administradas en forma de trituración en tilosa. El cálculo de la DL_{50} se efectuó, siempre que fue posible, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON a partir del porcentaje de los animales que murieron en el espacio de 14 días después de las diferentes dosis.

e). Indices terapéuticos

10 Los indices terapéuticos como medida de la amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente de la DE_{50} para la ulcerogénesis o la DL_{50} oral en la rata y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (ensayo del edema del caolín y del edema de la carragenina).

15 Los resultados encontrados en este ensayo se indican en las Tabla 1 y 2.

20 Los compuestos citados superan a la fenilbutazona en cuanto a su deseado efecto antiflogístico.

25 La toxicidad y ulcerogénesis de estas sustancias no es acrecentada en el grado en que se hubiera podido esperar del aumento del efecto antiflogístico. Los indices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten hacer esperar para los

407582



compuestos citados una amplitud terapéutica claramente
más favorable que la que es conocida para la fenilbu-
tazona.

407582

15



Tabla 1

Sustencia	Edema del caolín DE 35 peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE 35 peroral mg/kg	Toxicidad aguda en la rata		Ulcerogénesis de la rata DE ₅₀ peroral
			DL ₅₀ peroral mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106
A	22	16,5	1120	889 - 1411	96
B	54	60	2100	1992 - 2331	200
C	31	56	2840	2309 - 3493	>400 (#)
D	50	46	1680	1235 - 2285	165
E	27	33	800	661 - 880	74
					82 - 138
					74 - 125
					143 - 280
					111 - 246
					64 - 85

#) Después de 200 mg/kg, úlceras con 3 de 20 animales; después de 400 mg/kg, úlceras con 6 de 20 animales.

1407582



Tabla 2

Sustancia	Efecto antiexsudativo DE ₃₅ mg/kg (#)	Toxicidad aguda DL ₅₀ mg/kg	Efecto ulcerógeno DE ₅₀ mg/kg	Indice terapéutico	
				Proporción entre el efecto tóxico y el efecto antiexsudativo DL ₅₀ /DE ₃₅	Proporción entre el efecto ulcerógeno y el efecto antiexsudativo DE ₅₀ /DE ₃₅
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
A	19,3	1120	96	58,0	5,0
B	57	2100	200	36,8	3,5
C	43,5	2840	> 400	65,3	> 9,2
D	48	1680	165	35,0	3,4
E	30	800	74	26,7	2,5

(#) Media aritmética de la DE₃₅ para el edema del caolín y de la DE₃₅ para el edema de la carragenina.

407582



Los siguientes Ejemplos deben explicar el in
vento con más detalle.

Ejemplo 1

5 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol

Se mezcla una solución de 7,74 g (0,03 moles)
de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de f.
65-66°C) en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto, en por
ciones, con agitación, con 1,13 g (0,03 moles) de hi-
10 druro de litio y aluminio y se calienta a continuación
a reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento se
mezcla con agua helada, se acidifica con ácido sulfúri
co al 50% y se extrae con éter. La solución en éter es
lavada con solución de bicarbonato de sodio y con agua,
15 es secada y liberada de disolvente. El residuo remanen
te se destila en vacío y se obtienen 6,3 g (86% de la
teoría) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol de p. de
eb. 0,1 mm: 142°C. Punto de fusión: 32-34°C (en éter de
petróleo).

20 Ejemplo 2.

4-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

Preparado a partir de ácido 4-(4'-fluoro-4-bi-
fenilil)-butírico (p. de f. 119-120°C) e hidruro de li-
25 tio y aluminio análogamente al Ejemplo 1. En este caso



407582

se obtiene 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol de p. de eb. 0,2 mm : 143-145°C y p. de f. 73°C (en ciclohexano/éter de petróleo) con un rendimiento de 80% de la teoría).

5

Ejemplo 3.

4-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol.

A una suspensión de 3,8 g (0,1 moles) de hidruro de litio y aluminio en 300 ml de éter absoluto se añade gota a gota con agitación a la temperatura ambiente una solución de 25 g (0,0912 moles) de ácido 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico (p. de f.: 61-62°C) en 100 ml de éter absoluto. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 2 horas más, se descompone luego el hidruro de litio y aluminio en exceso mediante adición de acetato de etilo, se incorpora en agua la mezcla de reacción y se acidifica con ácido sulfúrico al 50%. La fase orgánica es separada, lavada con agua, secada y liberada del disolvente. El aceite obtenido es destilado en vacío y de este modo se obtienen 16 g (67,5% de la teoría) de 4-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol de p. de eb. 0,1 mm : 160°C.

10

15

20

Ejemplo 4.

4-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol.

25

Preparado a partir de ácido 4-(4'-cloro-4-bi

407582



fenilil)-butírico (p. de f. 136-137°C) análogamente al
Ejemplo 3. (Disolvente : éter y 10% de tetrahidrofurano).
De este modo se obtiene 4-(4'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol de p. de eb. 0,15 mm : 170°C y p. de f. 97-98°C con
5 un rendimiento de 69% de la teoría. Se logra el mismo
resultado si en lugar de éter se utiliza tetrahidrofurano en calidad de disolvente.

Ejemplo 5.

10 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

Se disuelven 7 g de éster etílico de ácido 4-
-(2'-fluoro-4-bifenilil)-butírico en 50 ml de dioxano,
se añaden 3,0 g de catalizador de óxido de cobre y cromo y se reduce a 250°C y a una presión de hidrógeno de
15 250 atmósferas hasta que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Luego se separa por filtración, se
elimina el disolvente en vacío y se calienta el residuo durante una hora con 10 ml de lejía de sosa al 20%. Después del enfriamiento se extrae con éter y se concentra
20 por evaporación. El residuo obtenido es destilado en vacío y de este modo se obtienen 3 g de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol de p. de eb. 0,1 mm : 142-143°C. Punto de fusión: 32-34°C.

25

407582



Ejemplo 6.

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

15 g de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-
-bifenilil)-4-oxo-butírico (p. de f. 56-58°C) son mezcla
5 dos en 100 ml de dioxano con 15 g de catalizador de óxi
do de cobre y cromo y se hidrogena a 230°C y 300 atmós-
feras. La absorción de hidrógeno está terminada después
de 1½ horas. Después de ello se filtra con succión el
catalizador, se libera al producto filtrado del disolven
10 te y se recoge el residuo en éter. La fase orgánica se
agita con lejía de sosa al 10%, luego, a fondo, con agua,
y se la libera del disolvente. En la destilación del re
siduo se obtienen 7 g (57,4% de la teoría) del carbinol
arriba citado de p. de eb. $0,4 \text{ mm}$: 152°C. Punto de fu-
15 sión: 32-34°C.

Ejemplo 7.

4-(2'-amino-4-bifenilil)-1-butanol.

A 2,3 g (0,062 moles) de hidruro de litio y
20 aluminio en 200 ml de éter anhidro se añaden gota a go
ta a la temperatura ambiente, con agitación, 8 g (0,0313
moles) de ácido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-butírico en 50
ml de éter anhidro y se calienta a continuación duran
te 3 horas a reflujo. Después del enfriamiento se aña-
25 de algo de acetato de etilo, se vierte la carga sobre

407582

19



5 agua helada, se acidifica luego con ácido sulfúrico al 50%, se alcaliniza mediante lejía de sosa al 30% y se extrae tres veces por agitación con éter. Las soluciones en éter son reunidas, secadas sobre sulfato de sodio y liberadas del disolvente. El residuo remanente es destilado y de este modo se obtienen 4 g de producto destilado de p. de eb. $0,3 \text{ mm}$: 179-180°C, que solidifica y es recristalizado en ciclohexano/acetato de etilo. P. de f. 70-72°C. El clorhidrato funde a 205°C (con descomposición).

10

Ejemplo 8.

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

15 14,2 g de éster metílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico (p. de f. 76-77°C) son disueltos en 100 ml de dioxano anhidro, son mezclados con 14 g de catalizador de óxido de cobre y cromo y son reducidos a 230°C y 300 atmósferas de presión de hidrógeno hasta que se ha absorbido después de aproximadamente una hora la cantidad calculada de hidrógeno. El ulterior tratamiento se efectúa de modo análogo al Ejemplo 6.

20

Rendimiento: 8 g de p. de eb. $0,1 \text{ mm}$: 144-145°C.

Punto de fusión: 32-34°C.

25

10-5-73

407582



Ejemplo 9.

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

A una suspensión de 5,7 g (0,15 moles) de hidru
ro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofura-
no absoluto se añaden, con agitación, en porciones,
5 20,4 g (0,075 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-
-4-oxo-butírico (p. de f.: 161-162°C) y a continuación
se calienta a reflujo durante 4 horas. Después del en-
friamiento se descompone con acetato de etilo el hidru
10 ro de litio y aluminio en exceso, se incorpora la carga
de reacción en agua helada, se acidifica con ácido sul-
fúrico al 50% y se extrae con éter. La solución en éter
es lavada con agua, secada y liberada del disolvente.
El residuo remanente se separa por destilación en vacío
15 y de este modo se obtienen 15,5 g (79,5% de la teoría)
de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol de p. de
eb. 0,1 mm : 196°C. Al recrystalizar en ciclohexano/ace
tato de etilo se obtienen cristales de p. de f. 88-
-89°C.

20

Ejemplo 10

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

A una solución de 5,72 g (0,02 moles) de és-
ter etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico
25 en 50 ml de dimetoxietano se añaden con agitación y en

407582



friamiento a 10-15°C, sucesivamente, 0,48 g (0,0125 moles) de borohidruro de sodio y en porciones 0,56 g (0,0042 moles) de cloruro de aluminio.

5 A continuación se prosigue la agitación durante 1½ horas a la temperatura ambiente, se incorpora la carga de reacción en una mezcla de 350 ml de agua helada y 25 ml de ácido clorhídrico concentrado y se recoge el carbinol separado en 250 ml de éter. La fase orgánica es separada, lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y liberada del disolvente. El residuo solidifica y es recristalizado en éter de petróleo con adición de un poco de acetato de etilo. Se obtienen 2,4 g (49% de la teoría) de cristales incoloros del 4-(2'-fluoro-4-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 32-34°C.

10

15

Ejemplo 11.

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

A una suspensión de 1.9 g (0,05 moles) de borohidruro de sodio en 50 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden gota a gota con agitación, a 15-20°C, 13,85 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 4-(2'-fluoro-4-bifenilil)-butírico en 30 ml de 1,2-dimetoxietano. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 2 horas más a la temperatura ambiente y luego se vierte la carga de reacción sobre una mezcla de 400 g de hielo y 50 ml

20

25

10-5-73

407582



de ácido clorhídrico concentrado. La sustancia oleosa que se separa de este modo es recogida en 300 ml de éter. Se lava a neutralidad el extracto en éter, se le seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente. El residuo solifica. Se le recrystaliza en éter de petróleo con adición de ciclohexano y se obtienen 8,6 g (70% de la teoría) de cristales incoloros del carbí-
nol arriba citado de p. de f. 32-34°C.

Ejemplo 12

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

A una solución de 12 g (0,04 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluoro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 80 ml de dimetoxietano se añaden con agitación y enfriamiento a 15°C, 1,89 g (0,05 moles) de borohidruro de sodio y luego, en porciones, 2,22 g (0,016 moles) de cloruro de aluminio y se agita posteriormente a 15-20°C durante 1½ horas. Luego se vierte la carga en una mezcla de 50 ml de ácido clorhídrico concentrado y 500 ml de agua helada, se filtra con succión el producto precipitado, se lava posteriormente con agua, se le disuelve en éter, se seca sobre sulfato de sodio y se filtra sobre carbón. Después de la expulsión del disolvente, el residuo es recrystalizado en ciclohexano/acetato de etilo. Se obtienen 9,2 g (88,2% de la teoría) de crista-

407582



les incoloros del carbinol arriba citado de p. de f.
87-88°C.

Ejemplo 13.

5 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

Preparado a partir de ácido 4-(2'-cloro-4-bi-
fenilil)-4-oxo-butírico (p. de f. 172-174°C) análoga-
mente al Ejemplo 9, pero calentándose a reflujo sólo du-
rante una hora. Rendimiento: 78% de la teoría, p. de f.
10 88-89°C. (en ciclohexano/acetato de etilo).

Ejemplo 14.

1-(4'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

Preparado a partir de ácido 4-(4'-cloro-4-bi-
15 fenilil)-4-oxo-butírico (p. de f. 188°C) análogamente
al Ejemplo 9. Rendimiento: 80% de la teoría, p. de f.:
121-122°C (en ciclohexano/acetato de etilo).

Ejemplo 15

20 1-(4'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

Preparado a partir de ácido 4-(4'-fluoro-4-bi-
fenilil)-4-oxo-butírico (p. de f. 177-178°C) análoga-
mente al Ejemplo 9.

P. de eb. $0,2 \text{ mm}$: 190-192°C, p. de f. 112-
25 114°C. (diisopropiléter). Rendimiento: 58% de la teo-

407582



ría.

Ejemplo 16

1-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

5 Preparado a partir de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (p. de f.: 152-153°C)

Análogamente al Ejemplo 9.

Rendimiento: 60% de la teoría, p. de f.: 98°C.

10

Ejemplo 17.

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

15 A una suspensión de 5,7 g (0,15 moles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade gota a gota con agitación una solución de 27,2 g (0,1 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-crotónico (p. de f.: 109-111°C) en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se calienta durante una hora a reflujo. Después del enfriamiento se descompone por adición de acetato de etilo el hidruro de litio y aluminio en exceso, se incorpora la mezcla de reacción en agua helada, se acidifica con ácido sulfúrico al 50% y se extrae con éter. La solución en éter es lavada con agua, secada y liberada del disolvente. El residuo oleoso remanente es destilado en va-

20

25

407582



cío. El carbinol obtenido (p. de eb. $0,3 \text{ mm} : 200^{\circ}\text{C}$) es recristalizado en ciclohexano/acetato de etilo y de este modo se obtiene 41% de la teoría de 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol de p. de f. $87-88^{\circ}\text{C}$.

5

Ejemplo 18.

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

Se añade gota a gota, con agitación, a una suspensión de 7,6 g (0,2 moles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto, una solución de 27 g (0,1 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico (p. de f. 167°C) en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se calienta a reflujo durante 4 horas. El destilado obtenido análogamente al Ejemplo 19 es luego extraído por ebullición tres veces cada vez con 50 ml de ciclohexano para efectuar purificación adicional. Se desechan las soluciones en ciclohexano. El residuo que ahora se ha vuelto sólido, se recristaliza en un poco de acetato de etilo con adición de ciclohexano y de este modo se obtiene 1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol de p. de f. 87°C con un rendimiento de 25% de la teoría.

10

15

20

Ejemplo 19.

25

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

407582

19 MAY 1973



A una suspensión de 3,8 g (0,1 moles) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter absoluto se añade gota a gota con agitación una solución de 15 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-
5 -bifenilil)-4-oxo-butírico (p. de f. 56-58°C) en 50 ml de éter absoluto y a continuación se calienta a reflujo durante 4 horas. El tratamiento se efectúa de manera análoga al Ejemplo 19 y de este modo se obtiene 1-(2'-
-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol de p. de f. 88-89°C
10 con un rendimiento de 77% de la teoría.

Ejemplo 20.

1-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

En una suspensión de 3,8 g (0,1 moles) de hidruro de litio y aluminio en 250 ml de tetrahidrofurano
15 se incorporan en porciones, con agitación, 16,2 g (0,05 moles) de ácido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (p. de f. 174°C) y se calienta a reflujo durante una hora. El tratamiento se efectúa de modo análogo al
20 Ejemplo 9. El residuo oleoso obtenido de este modo se disuelve en un poco de acetato de etilo, y a la temperatura de ebullición se añade éter de petróleo hasta en turbiamiento. Al enfriar se separan 13 g (84% de la teoría) del carbinol arriba citado en forma de cristales
25 incoloros de p. de f. 87-89°C.

407582

19 MAY 1973



Ejemplo 21.

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

A 1,5 g (0,04 moles) de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de éter anhidro se añaden con agitación a la temperatura ambiente, en porciones 11 g (0,04 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-hidroxi-butírico (p. de f. 120°C) y se calienta durante 2 horas a reflujo. Después del enfriamiento se descompone hidruro de litio y aluminio en exceso por adición de acetato de etilo. La mezcla de reacción es incorporada luego en agua helada, es acidificada con ácido sulfúrico y extraída con éter. La solución en éter es lavada y concentrada por evaporación. El residuo sólido se recristaliza en ciclohexano/acetato de etilo y se obtienen 8,5 g (81,7% de la teoría) del carbinol arrica citado en forma de cristales incoloros de p. de f. 88-89°C.

Ejemplo 22.

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

A una solución de 6 g (0,02 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 100 ml de tetrahydrofurano anhidro se añaden gota a gota, con agitación, 15,9 g (0,06 moles) de bis(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminato de sodio (al 70% en benceno) y se agita durante dos horas más. A continua-

407582



5 ción se concentra por evaporación, se mezcla el residuo con 200 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico al 15%. El aceite separado es recogido en éter y lavado con agua a neutralidad. El residuo que queda después de la evaporación del éter es recristalizado en ciclohexano con adición de un poco de acetato de etilo. De este modo se obtienen 4,9 g (94,3% de la teoría) del carbinol arriba citado en forma de cristales incoloros de p. de f. 88°C.

10

Ejemplo 23.

1-(3'-cloro-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

15 A una suspensión de 10,4 g (0,274 moles) de hidruro de litio y aluminio en 185 ml de tetrahydrofurano absoluto se añaden en pequeñas porciones 35,0 g (0,121 moles) de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxobutírico (p. de f. 146-147°C) y a continuación se agita durante 4 horas a una temperatura interna de 40°C. Luego se añaden gota a gota 10 ml de acetato de etilo, 20 se agita durante 1 hora a 40°C, se evapora el disolvente en vacío en su mayor parte y se lleva a disolución el precipitado resultante mediante adición de 250 ml de ácido sulfúrico al 10%. A continuación se extrae con éter, se lavan los extractos sucesivamente con agua, 25 con solución saturada de bicarbonato de sodio y con

407582

19



agua. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra el producto filtrado en vacío. El residuo de color pardo claro que cristaliza es cromatografiado sobre 2 kg en total de gel de sílice con acetato de etilo/benceno (5:1). Los eluatos reunidos son concentrados, el residuo remanente es recristalizado una vez en benceno y una vez en tetraclorometano, utilizando en cada caso carbón activo. De este modo se obtienen 25,0 g (74% de la teoría) de cristales incoloros de p. de f. 99,5-100,5°C.

Ejemplo 24.

1-(2'-fluor-4-bifenilil)-1,4-butandiol.

A una solución de 15,0 g (0,0498 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico en 125 ml de éter absoluto se añaden, en porciones, 10,83 g (0,0498 moles) de borohidruro de litio y a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 24 horas, separándose una masa muy viscosa. A continuación se mezcla con ácido sulfúrico 2 N y se separa la capa etérea, se extrae con éter la fase acuosa y los extractos en éter reunidos se lavan con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y el disolvente es eliminado en vacío. El residuo cristalino inco

407582

19



loro obtenido es recristalizado en benceno con utilización de carbón activo. Rendimiento: 10,0 g (77% de la teoría), p. de f.: 88-89°C.

Ejemplo 25.

5

4-(3'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol.

Se suspenden 4,55 g (0,120 moles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto, se añade gota a gota con agitación la solución de 30,0 g (0,109 moles) de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil) butírico (p. de f. 80-81°C) en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y a continuación se mantiene durante 4 horas a 40°C, luego se añaden gota a gota 10 ml de acetato de etilo, se agita nuevamente durante una hora a 40°C, se evapora el disolvente en su mayor parte en el vacío de trompa de agua y se lleva a disolución el residuo remanente por adición de 100 ml de ácido sulfúrico al 10%. Se extrae con éter hasta agotamiento, los extractos etéreos se lavan sucesivamente con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se filtran. Los productos filtrados son concentrados en vacío, el residuo remanente es destilado en alto vacío.

10

15

20

25

P. de eb. $0,1 \text{ mm}$: 162-165°C, rendimiento: 75% de la teoría. Aceite incoloro, que solidifica en forma

407582

19



cristalina al enfriar.

P. de f.: 23-24°C. $n_D^{20} = 1,6031$ (masa fundida subenfriada).

Ejemplo 26.

5

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol.

12,9 g (0,05 moles) de ácido 4-(2'-fluoro-4-bifenilil)-butírico son disueltos en una mezcla de 75 ml de tetrahidrofurano absoluto y 5,05 g (0,05 moles) de trietilamina absoluta y son mezclados a -20 hasta -30°C, lentamente y con intensa agitación, con 5,40 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Después de 15 minutos se filtra con succión del cloruro de trietilamonio, con exclusión del agua. En esta solución, con exclusión de la humedad, se incorporan en pequeñas porciones 4,35 g (0,20 moles) de borohidruro de litio. Se agita durante dos horas a la temperatura ambiente, a continuación se pone en ebullición a reflujo durante 48 horas y finalmente se separa por destilación la mayor parte del disolvente. Después de la descomposición con ácido sulfúrico 2 N se extrae con éter hasta agotamiento. Los extractos en éter son lavados sucesivamente con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados. El residuo, un aceite de co

10

15

20

25

407582

19



lor amarillo pálido, es destilado en alto vacío (p. de eb. $0,2$ mm : $158-162^{\circ}\text{C}$), y luego es cromatografiado sobre 700 g en total de gel de sílice utilizando benceno para la elución. Mediante tratamiento de los eluatos se obtiene 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol puro de p. de eb. $0,1$ mm : $145-146^{\circ}\text{C}$ y p. de f. $32-34^{\circ}\text{C}$. (en ciclohexano-acetato de etilo).

Rendimiento: 8,2 g (67% de la teoría).

Ejemplo 27.

4-(2'-bromo-4-bifenilil)-1-butanol.

En una suspensión de 1,5 g (0,04 moles) de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de éter absoluto se incorpora gota a gota, con agitación a la temperatura ambiente, una solución de 9,6 g (0,03 moles) de ácido 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 63°C) en 50 ml de éter absoluto. Una vez terminada la adición se continúa agitando durante 2 horas más, luego se agregan sucesivamente 2 ml de agua, 2 ml de lejía de sosa 2 N y nuevamente 6 ml de agua y se filtra con succión el precipitado formado. La solución en éter es secada y el disolvente es separado por destilación. El aceite remanente es destilado en vacío y de este modo se obtienen 7,5 g (82% de la teoría) de 4-(2'-bromo-4-bifenilil)-1-butanol de p. de eb. $0,6$ $180-182^{\circ}\text{C}$.

407582



Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg, la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 15 de Octubre de 1971, bajo el Nº P 21 51 311.1 (parcial), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes

25

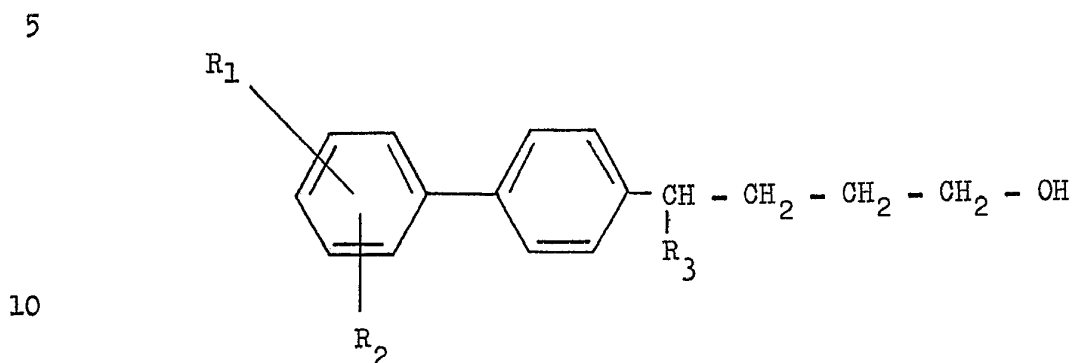
10-5-73

407582



tes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de
4-(4-bifenilil)-butanoles de la fórmula general I

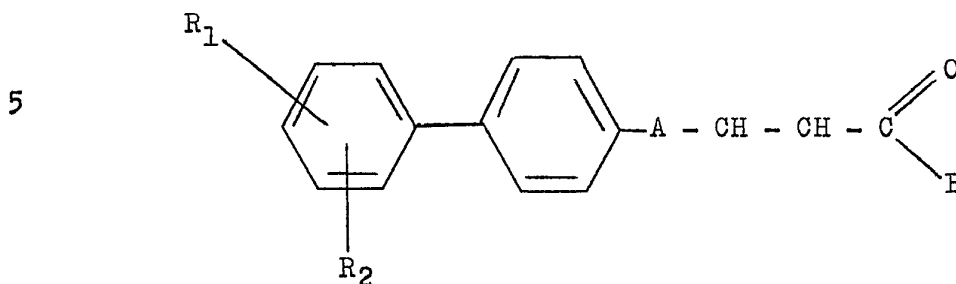


15 en la que el radical R₁ significa un átomo de halógeno o el grupo amino, el radical R₂ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno y el radical R₃ significa un átomo de hidrógeno o el grupo hidroxilo, y de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos en el caso de que R₁ represente un grupo amino, caracterizado porque para la preparación de compuestos de la fórmula general I en la que R₃ representa un átomo de hidrógeno, un compuesto de la fórmula general II

20

25

10-5-73



en la que los radicales R_1 y R_2 son como antes indica-
 dos, A significa bien el grupo metilo en el caso de que
 Y y Z representen átomos de hidrógeno y B represente el
 grupo hidroxilo, cualquier grupo alcoxi, aralcoxi, arilo-
 xi o aciloxi o un átomo de halógeno, o bien A es un gru-
 po hidroximetileno o Z en caso de que B represente el
 grupo hidroxilo o cualquier grupo alcoxi, aralcoxi o ari-
 loxi e Y y Z significan átomos de hidrógeno o juntamen-
 te un doble enlace, pudiendo ser B también un grupo aci-
 loxi en el caso de que A sea entonces el grupo ceto, o
 un átomo de halógeno en el caso de que A signifique el
 grupo ceto e Y y Z signifiquen juntamente un doble enla-
 ce es reducido con hidrógeno activado catalíticamente
 o, en el caso de que Z represente el grupo metileno, B
 represente el grupo hidroxilo, cualquier grupo alcoxi,
 aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno e Y
 y Z representen átomos de hidrógeno, también mediante

Ah

407582

19



hidruros complejos en un disolvente; o, para la preparación de un compuesto de la fórmula general I en la que el radical R_3 significa el grupo hidroxilo, un compuesto de la fórmula general II en la que R_1 y R_2 son
5 como inicialmente definidos y A significa un grupo hidroximetilo o ceto, B significa el grupo hidroxilo o cualquier grupo alcoxi, aralcoxi o ariloxi e Y y Z significan átomos de hidrógeno o, juntamente, un doble enlace, pudiendo ser B también un grupo aciloxi en el caso de
10 que A sea el grupo ceto, o un átomo de halógeno en el caso de que A signifique el grupo ceto e Y y Z signifiquen juntamente un doble enlace, es reducido mediante hidruros complejos en un disolvente, y, en caso deseado, un compuesto obtenido de la fórmula general I en
15 la que R_1 significa un grupo amino es transformado a continuación, mediante ácidos inorgánicos u orgánicos, en su sal por adición de ácido.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la reducción de compuestos de
20 la fórmula general II se utilizan, en calidad de hidruros complejos, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, bis-(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de sodio, hidruro de sodio y aluminio o borohidruro de sodio en presencia de cloruro de aluminio anhidro o de
25 trifluoruro de boro o, en el caso en que un compuesto

407582



de la fórmula general II B represente un átomo de halógeno, también borohidruro de sodio.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado por la utilización de tetrahydrofurano, éteres, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicol-dimetiléter, benceno o mezclas de los mismos en calidad de disolventes.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la reducción de compuestos de la fórmula general II con hidrógeno activado catalíticamente se utilizan óxido de cobre y cromo u óxido de zinc y cromo en calidad de catalizadores.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo en presencia de óxido de cobre y cromo u óxido de zinc y cromo a temperaturas entre 150 y 300°C y a una presión de hidrógeno de 150 a 300 atmósferas.

6ª.- Procedimiento para la preparación de 4-(4-bifenilil)-butanoles"

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

19 MAYO 1973

407582

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 MAYO 1973
P.A.

Alberto de Eizaburu
Per Fedels
Alte