

407583

26 MAR



407583

P.- 52.201

5/522

Int. Cl.: C07C//A61K

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)-1-BUTANOL"  
(Clase Internacional C07c)

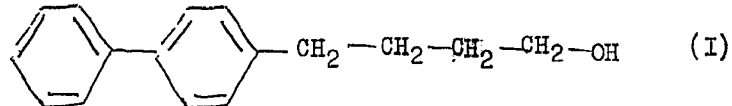
407583

407583

26 MAY 1973

El invento concierne al 4-(4-bifenilil)-1-butanol de la fórmula I

5

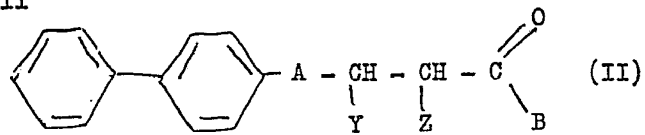


y a un procedimiento para su preparación.

El nuevo compuesto puede ser preparado de acuerdo con el siguiente procedimiento:

10

Por reducción de compuestos de la fórmula general II



15

en la que A significa bien el grupo metileno en el caso de que Y y Z representen átomos de hidrógeno y B represente el grupo hidroxilo, cualquier grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno, o bien A es el grupo hidroximetileno o ceto en el caso de que B signifique el grupo hidroxilo o cualquier grupo alcoxi, aralcoxi o ariloxi e Y y Z signifiquen átomos de hidrógeno o, juntamente, un doble enlace, pudiendo ser B también un grupo aciloxi en el caso de que A signifique entonces el grupo ceto e Y y Z signifiquen, juntamente, un doble enlace.

20

25

La reducción se efectúa con hidrógeno activado

407583



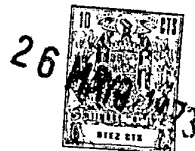
5 catalíticamente o, en el caso de que en un compuesto de la fórmula general II A signifique el grupo metileno, B signifique el grupo hidroxilo, cualquier grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno e Y y Z representen átomos de hidrógeno, también mediante hidruros complejos.

10 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 a una presión de hidrógeno de 150 hasta 300 atmósferas.

15 Para la reducción con 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, éste 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 sólo.

20  
25 La reducción se efectúa en un disolvente apropiado tal como por ejemplo tetrahidrofurano, éteres, dioxano,

407583



dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter, benceno o mez-  
clas de los mismos, preferiblemente a la temperatura am-  
biente o a temperaturas hasta del punto de ebullición del  
disolvente utilizado.

5 Los compuestos de partida de la fórmula gene-  
ral II en la que A representa el grupo metileno, Y y Z  
representa átomos de hidrógeno y B representa el grupo  
hidroxi, cualquier grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aci-  
loxi o un átomo de halógeno, se obtienen, por ejemplo,  
10 por hidrogenación catalítica de ácido 4-(4-bifenilil)-4-  
oxobutírico. Esta reducción se efectúa convenientemente  
en un disolvente polar tal como ácido acético glacial,  
en presencia de un ácido fuerte (por ejemplo ácido percló-  
rico), a temperaturas entre 0° y 50°C y a una presión de  
15 hidrógeno de 1 a 5 atmósferas. En calidad de catalizado-  
res son apropiados especialmente paladio sobre sulfato de  
bario o paladio sobre carbón animal (véase también la so-  
licitud de patente alemana P. 21 12 840.5). Los compues-  
tos de la fórmula general II así obtenidos, en la que B  
20 significa el grupo hidroxilo, pueden eventualmente ser  
esterificados a continuación o ser transformados de mane-  
ra de por sí usual en los halogenuros o anhídridos de áci-  
dos correspondientes.

25 El ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico utili-  
zado como compuesto de partida, o sus ésteres, pueden pre-

407583



pararse por reacción de bifenilo de la fórmula general

III



(III)

5 con anhídrido de ácido succínico o un halogenuro-éster  
de ácido succínico en presencia de un ácido de Lewis, por  
ejemplo cloruro de aluminio anhidro, en un disolvente tal  
como por ejemplo nitrobeneno o cloruro de metileno, a  
temperaturas entre 0° y 80°C (véase también la solicitud  
10 de patente alemana P 21 12 716.2).

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 signifi-  
ca el grupo hidroxilo o alcoxi, se obtienen por reducción  
15 mediante isopropilato de aluminio en presencia de isopro-  
panol a partir de los compuestos de la fórmula II, en que  
A representa el grupo ceto, Y y Z representan un doble en-  
lace y B representa el grupo hidroxilo o un grupo alcoxi.  
Estos últimos compuestos pueden ser preparados de acuerdo  
20 con procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejem-  
plo mediante acilación según Friedel-Crafts de los bife-  
nilos correspondientes con anhídrido de ácido maleico en  
presencia de cloruro de aluminio (véase H.G. Oddy, J. Amer.  
Chem. Soc. 45, 2156/1923/) (véanse también las solicitudes  
25 de patentes alemanas 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).

407583



5 Compuestos de la fórmula genera II, en la que A representa el grupo hidroximetileno, Y y Z representan átomos de hidrógeno y B representa un grupo hidroxil, alcoxi, aralcoxi o ariloxi, pueden obtenerse por reducción de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico o de sus ésteres, por ejemplo mediante isopropilato de aluminio en presencia de isopropanol (véase la solicitud de patente alemana P. 21 12 715,1).

10 Un compuesto de la fórmula general II, en la que A significa un grupo ceto, Y y Z significan un doble enlace y B significa el grupo hidroxil, puede ser transformado de manera de por sí usual en sus anhídridos de ácido mixtos, por ejemplo con ácido pivalico, ácido benzoico, ácido acético, o en sus halogenuros de ácido; y un compuesto de la fórmula general II, en que A representa el grupo ceto, Y y Z representan átomos de hidrógeno y B representa el grupo hidroxil, puede ser transformado en sus anhídridos de ácido mixtos.

15  
20 El nuevo compuesto de la fórmula I posee varias propiedades farmacológicas; especialmente, posee un buen efecto antiflogístico.

25 El 4-(4-bifenilil)-1-butanol fue investigado tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su compatibilidad. La sustancia fue investigada comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto

407583



antiexsudativo frente al edema del caolín y al edema de la carragenina 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.

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

La provocación del edema se efectuó de acuerdo con las indicaciones de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 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.

10

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

15 Ratas FW 49 machos, con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema mediante 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 conducía a una debilitación de 35% de la hinchazón (DE 35).

20

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

407583

26



5 Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con las indicaciones de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección subplantar 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 utilizó el valor de medición obtenido 3 horas después de provocación del edema. Los restantes detalles correspondían a los indicados para el edema del caolín.

10

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.

15 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 mediante sonda de garganta.

20 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)).

25

407583



d) Toxicidad aguda.

La  $DL_{50}$  fue determinada después de administración por vía oral a ratas FW 49 machos y hembras (a 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 después de las diferentes dosis en el espacio de 14 días.

e) Indices terapéuticos:

Los índices terapéuticos, como medida de la amplitud terapéutica fueron calculados por formación del cociente entre la  $DE_{50}$  para la ulcerogénesis o de 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).

Los resultados encontrados con estos ensayos se indican en las Tablas 1 y 2.

El compuesto citado supera a la fenilbutazona en cuanto a su deseado efecto antiflogístico.

La toxicidad y la ulcerogénesis de esta sustancia no están aumentadas en el grado que se hubiera podido esperar del aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten esperar para el compuesto citado

407583



407583

una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

5

10

15

20

25

407583

26



Tabla 1

Sustancia	Edema del caolín DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Edema de la carragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Toxicidad aguda de la rata DL <sub>50</sub> peroral		Ulcerogénesis en la rata DE <sub>50</sub> peroral	
			mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad
Fenilbutazona	58	69	864	793 - 942	106	82 - 138
4-(4-bifenil-1il)-1-butanol	9,6	9,8	830	703 - 974	48,3	42,2 - 55,3

Tabla 2

Sustancia	Efecto anti-exsudativo DE <sub>35</sub> mg/kg *	Toxicidad aguda DL <sub>50</sub> mg/kg	Efecto ulcero-rógeno DE <sub>50</sub> mg/kg	Indice terapéutico	
				Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>	Proporción entre efecto ulcerógeno y efecto antiexsudativo DE <sub>50</sub> /DE <sub>35</sub>
Fenilbutazona	63,5	864	106	13,6	1,7
4-(4-bifenil-1il)-1-butanol	9,7	830	48,3	85,5	4,99

\* ) Media aritmética de la DE<sub>35</sub> para el edema del caolín y la DE<sub>35</sub> para el edema de la carragenina.

407583



Ejemplo 1.

4-(4-bifenilil)-1-butanol

5 Se mezcla una solución de 7,21 g (0,03 moles) de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico (p. de f. 118-119°C) en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto, en porciones, con agitación, con 1,13 g (0,03 moles) de hidruro de litio y aluminio y a continuación se calienta durante 4 horas a reflujo. Después del enfriamiento se mezcla con agua helada, se acidifica con ácido sulfúrico al 50% y se extrae con éter. La solución en éter es lavada con solución de bicarbonato de sodio y con agua, es secada y liberada del disolvente. El residuo remanente se destila en vacío y se obtienen 6,1 g (90% de la teoría) de 4-(4-bifenilil)-1-butanol de p. de eb. 0,1 mm: 147-148°C. Punto de fusión: 75-76°C. (en éter de petróleo).

15 Ejemplo 2.

4-(4-bifenilil)-1-butanol

20 En una suspensión de 1,8 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter anhidro se incorpora en porciones, con agitación, una suspensión de 12 g de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico (p. de f. 117-119°C), en 50 ml de éter anhidro, se calienta a continuación a reflujo durante 5 horas, se añade algo de acetato de etilo, se incorpora en agua helada, luego se acidifica con ácido sulfúrico, se alcaliniza con lejía de sosa y se separa la solución en éter. La porción saliente acuosa es extraída de nuevo dos veces más por

407583



agitación cada vez con 50 ml de éter. Las soluciones en éter reunidas se lavan a neutralidad y se evapora luego el disolvente.

5 El residuo (10g) se recristaliza en éter de petróleo. El 4-(4-bifenilil)-1-butanol incoloro tiene el p. de f. 75-76°C y el p. de eb<sub>0,1 mm</sub> : 148-149°C.

Ejemplo 3.

4-(4-bifenilil)-1-butanol

10 Se disuelven 7,1 g de éster etílico de ácido 4-(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 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 calien  
15 ta el residuo durante una hora con 10 ml de lejía de sosa al 20%. Después del enfriamiento se extrae con éter y se concentra por evaporación. El residuo obtenido es destilado en vacío y de esta manera se obtienen 3,2 g de 4-(4-bifenilil)-1-butanol de p. de eb. <sub>0,1 mm</sub> : 148-149°C. Punto de fusión: 75-  
20 76°C. en éter de petróleo).

Ejemplo 4.

4-(4-bifenilil)-1-butanol

25 15,3 g (0,054 moles) de éster etílico de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico (p. de f.: 80-81°C) son mezclados en 100 ml de dioxano con 15 g de catalizador de óxido

407583

26 MAY 1973

de cobre y cromo y se hidrogena a 230°C y 300 atmósferas. La absorción de hidrógeno está terminada después de aproximadamente 1½ horas. Después de esto se filtra con succión el catalizador, se libera de disolvente al producto filtrado y se recoge en éter el residuo. La fase orgánica se agita con lejía de sosa al 10%, luego se agita a fondo con agua, y se la libera de disolvente. En la destilación del residuo se obtienen 7,4 g (60% de la teoría) del carbinol arriba citado de p. de eb. 0,4 mm: 159°C. Punto de fusión: 75-76°C (en éter de petróleo).

Ejemplo 5.

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

13,8 g (0,049 moles) de éster etílico de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónico (p. de f.: 78-80°C) son disueltos en 100 ml de dioxano anhidro, son mezclados con 14 g de catalizador de óxido de cobre y cromo y reducidos a 230°C y 300 atmósferas de presión de hidrógeno hasta que está absorbida, después de alrededor de una hora, la cantidad calculada de hidrógeno. El tratamiento ulterior se efectúa de modo análogo al Ejemplo 4. Rendimiento: 7,8 g (70% de la teoría) de p. de eb. 0,1 mm: 148-149°C. Punto de fusión: 75-76°C.

Ejemplo 6.

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

A una solución de 5,37 g (0,02 moles) de éster

407583



5 etílico de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico en 50 ml de dimetoxietano se añaden con agitación y enfriamiento 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.

10 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 2,51 g (55% de la teoría) de cristales incoloros del 4-(4-bifenilil)-1-butanol de p. de f. 75-76°C.

Ejemplo 7.

4-(4-bifenilil)-1-butanol

20 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, 12,93 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico en 30 ml de 1,2-dimetoxietano. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 2 horas más a la temperatura ambiente y luego se vierte la carga de reacción sobre una  
25 mezcla de 400 g de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico con-

407583



5 centrado. La sustancia 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 solidifica. Se le recrystaliza en éter de petróleo con adición de ciclohexano y se obtienen 8,3 g (73% de la teoría) de cristales incoloros del carbinol arriba citado de p. de f. 75-76°C.

Ejemplo 8.

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

10 A una solución de 5,37 g (0,02 moles) de éster etílico de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico en 100 ml de tetra hidrofurano anhidro se añaden gota a gota, con agitación, 10,6 g (0,04 moles) de bis-(2-metoxi-etoxi)-dihidroaluminato de sodio (al 70% en benceno) y se continúa agitando durante 15 2 horas más. A continuación 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 recrystalizado 20 en ciclohexano con adición de un poco de acetato de etilo. De este modo se obtienen 4,18 g (92% de la teoría) del carbinol arriba citado en forma de cristales incoloros de p. de f. 75-76°C.

Ejemplo 9.

25 4-(4-bifenilil)-1-butanol.

407583

26



5 A una solución de 13,42 g (0,05 moles) de éster  
etilico de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico en 125 ml de éter  
absoluto se añaden en porciones 8,18 g (0,0375 moles) de  
borohidruro de litio y a continuación se pone en ebulli-  
ción a reflujo durante 24 horas, separándose una masa muy  
viscosa. A continuación se mezcla con ácido sulfúrico 2 N  
y se separa la capa en éter, se extrae con éter la fase acu-  
sa y los extractos en éter reunidos se lavan con agua, con  
solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La  
10 fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se elimina  
el disolvente en vacío. El residuo cristalino incoloro  
obtenido es recrystalizado en ciclohexano con utilización  
de carbón activo.

15 Rendimiento: 9,44 g (83% de la teoría), p. de  
f. 75-76°C.

Ejemplo 10.

4-(4-bifenilil)-1-butanol

12,02 g (0,05 moles) de ácido 4-(4-bifenilil)-  
butírico son disueltos en una mezcla de 75 ml de tetrahidro-  
20 furano absoluto y 5,05 g (0,05 moles) de trietilamina abso-  
luta, 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 de agua.  
25 En esta solución se incorporan en pequeñas porciones, con

407583

26



5 exclusión de la humedad, 4,35 g (0,20 moles) de borohidru-  
de litio. Se agita durante dos horas a la temperatura am-  
biente, a continuación se pone en ebullición durante 48  
horas a reflujo 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, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra.  
10 El residuo, un aceite de color amarillo pálido, es desti-  
lado en alto vacío (p. de eb.  $0,1$  mm:  $150-151^{\circ}\text{C}$ ) y luego  
es cromatografiado sobre 700 g en total de gel de sílice  
con utilización de benceno para la elución. Por tratamien-  
to de los eluatos se obtiene 4-(4-bifenilil)-1-butanol puro  
15 de p. de eb.  $0,1$  mm:  $148-149^{\circ}\text{C}$  y p. de f.  $75-76^{\circ}\text{C}$  (en ciclo-  
hexano-acetato de etilo).

Rendimiento: 7,65 g (68% de la teoría).

Ejemplo 11.

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

20 Una solución de 20,0 g (0,078 moles) de éster  
metílico de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico (p. de eb.  $0,07$  mm:  
145-148°C) en 100 ml de éter absoluto se añade gota a gota  
a aproximadamente  $10^{\circ}\text{C}$ , con agitación, a una suspensión de  
5,9 g (0,156 moles) de hidruro de litio y aluminio en 400  
25 ml de éter absoluto. Se agita la mezcla durante 15 horas

407583



5 a la temperatura del laboratorio, se pone en ebullición a  
reflujo durante 2 horas, se descompone hidruro en exceso  
por adición de algo de acetato de etilo, se mezcla con  
agua al tiempo que se enfría y se acidifica con ácido sul-  
fúrico 5 N. La solución en éter es separada, es lavada a  
neutralidad juntamente con otros extractos en éter, se seca  
y se concentra. El residuo cristalino proporciona, al re-  
cristalizar en éter de petróleo, 15,7 g (89% de la teoría)  
de 4-(4-bifenilil)-1-butanol de punto de fusión 75-76°C.

10 Ejemplo 12.

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

15 Una solución de 20,0 g (0,078 moles) de éster  
metílico de ácido 4-(4-bifenilil)-butírico (p. de eb. 0,07 mm:  
145-148°C) en 100 ml de éter absoluto se añade gota a gota  
a aproximadamente 10°C, con agitación, a una suspensión de  
5,9 g (0,156 moles) de hidruro de litio y aluminio en 400  
ml de éter absoluto. La mezcla se agita durante 15 horas  
a la temperatura del laboratorio, se pone en ebullición a  
reflujo durante 2 horas, se descompone hidruro en exceso  
20 por adición de algo de acetato de etilo, se mezcla con agua  
al tiempo que se enfría, y se acidifica con ácido sulfúrico  
5 N. La solución en éter es separada, lavada a neutralidad  
junto con otros extractos en éter, se seca y se concentra.  
El residuo cristalino proporciona, al recrystalizar en éter  
25 de petróleo, 15,7 g (89% de la teoría de 4-(4-bifenilil)-1-

407583



butanol de punto de fusión 75-76°C.

5 El nuevo compuesto de la fórmula I puede ser incorporado, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 10 a 200 mg, preferiblemente de 50 a 150 mg, y la dosis diaria es de 50 a 500 mg, preferiblemente de 70 a 300 mg.

10 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federa Alemana, el 15 de Octubre de 1971, bajo el número P 21 51 312.2 (parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre la 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 indican en las reivindicaciones siguientes:

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

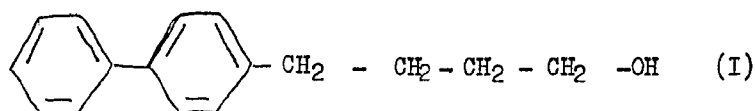
25

24-MAY-73

- 20 -

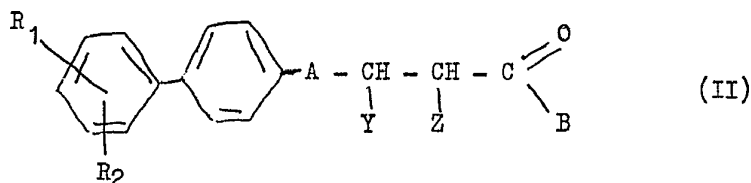
407583

26



caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II

5



10

15

20

25

en la que A significa, bien el grupo metileno en el caso de que Y y Z representen átomos de hidrógeno y B represente el grupo hidroxilo, cualquier grupo alcoxi, aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno, o bien A es el grupo hidroximetileno o ceto en el caso de que B represente el grupo hidroxilo o cualquier grupo alcoxi, aralcoxi o ariloxi e Y y Z representen átomos de hidrógeno o, juntamente, un doble enlace, pudiendo ser B también un grupo aciloxi 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 enlace es reducido en un disolvente con hidrogeno activado catalíticamente o, en el caso de que A 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, es reducido, en un disolvente, también mediante hidruros complejos.

407583

26



5 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque para la reducción de compuestos de  
la fórmula general II se utilizan, en calidad de hidruros  
complejos, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de lí-  
tio, bis-(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de sodio, hidruro  
de sodio y aluminio, borohidruro de sodio en presencia de  
cloruro de aluminioanhidro o de trifluoruro de boro o, caso  
de que en un compuesto de la fórmula general II B represen-  
te un átomo de halógeno, también borohidruro de sodio.

10 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones  
1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizado por la utilización de tetrahidrofu-  
rano éteres, dioxano, dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter,  
benceno o mezclas de ellos, en calidad de disolvente.

15 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>,  
caracterizado porque para la reducción de compuestos de  
la fórmula general II con hidrógeno activado catalíticamen-  
te se utilizan, en calida de catalizadores, óxido de cobre  
y cromo u óxido de zinc y cromo.

20 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4<sup>a</sup>,  
caracterizado porque la reducción se lleva a cabo en pre-  
sencia de óxido de cobre y cromo u óxido de zinc y cromo  
a 150 hasta 300°C y a una presión de hidrógeno de 150 hasta  
300 atmósferas.

25 6<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de  
4-(4-bifenilil)-1-butanol.

25.5.73  
MCM

407583

26



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

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

26 MAYO 1973

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizburu  
F. de P. de

25.5.73  
MCM

- 23 -