



P.- 55034

417699

Case 5/548

Int. Cl.º: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

establecida en D-7950 Biberach/Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS (4-  
-BIFENILIL)-ALCOHOLES"  
(Clase Internacional C07c)

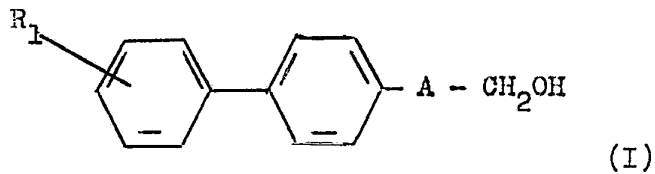
417699

22 ENF



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

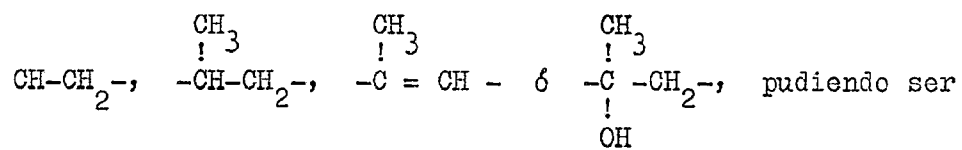
5



10 y a procedimientos para su preparación. Los compuestos  
de la fórmula general I tienen valiosas propiedades  
farmacológicas; especialmente poseen efecto antiflogís-  
tico.

En la anterior fórmula I

15 A significa uno de los radicales bifuncionales  $\overset{Z}{-C} =$

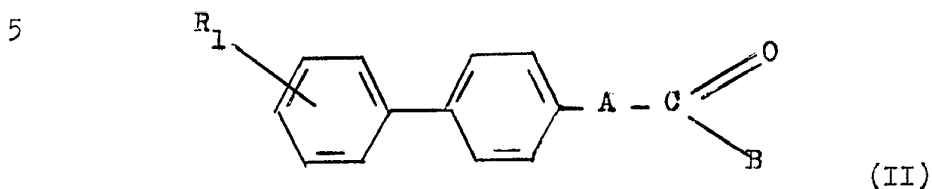


20 Z un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, y  
R<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno o, caso de que A re-  
presente el grupo  $\overset{Z}{-C} = \text{CH-CH}_2\text{-}$ , también significa un átomo  
de hidrógeno.

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



Por reducción de un compuesto de fórmula general  
II mediante hidruros complejos



10 en donde, en la fórmula II, A y  $R_1$  son como arriba se ha  
definido y B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi,  
aralcoxi, ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno.

Como hidruros complejos entran en consideración  
preferiblemente hidruro de litio y aluminio, borohidruro  
15 de litio o alcoxi-hidruros de aluminio, tales como por  
ejemplo bis-(2-metoxietoxi)-dihidroaluminato de sodio. No  
obstante, también puede utilizarse borohidruro de sodio  
juntamente con cloruro de aluminio anhidro o con trifluo-  
ruro de boro.

20 Compuestos de la fórmula general II, en que A po-  
see los significados arriba indicados y B representa un áto-  
mo de halógeno, pueden ser reducidos también con borohidru-  
ro de sodio sólo.

La reducción se efectúa en un disolvente apropiado  
25 tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter, dimetoxietano,

417699

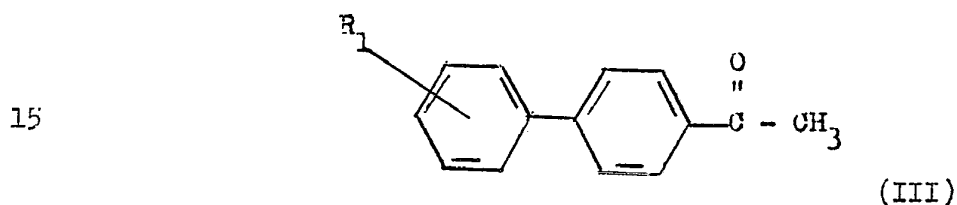


dietilenglicoldimetiléter, benceno, o en mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, preferiblemente a temperaturas entre 0° y 30°C.

5 Los compuestos de la fórmula general II, utilizados como sustancias de partida, en que A significa el

grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  y B significa un radical alcoxi o aralcoxi,

10 se obtienen por ejemplo haciendo reaccionar cetonas de la fórmula general III



en que  $R_1$  posee los significados inicialmente citados, con el compuesto de zinc de un correspondiente éster de ácido halogenoacético. En este caso se trabaja por ejemplo en una solución etérea a temperaturas preferiblemente de 20 a 30°C. Mediante saponificación del éster obtenido, por ejemplo con lejía de metal alcalino, se forma la sal de metal alcalino del compuesto de la

20

25



fórmula II, en que B es el grupo hidroxilo.

Los compuestos de la fórmula general II, en

que A significa el grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C} = \text{CH}- \end{array}$  y B significa un radical hidroxilo, alcoxi, aralcoxi o ariloxi, pueden obtenerse por separación de agua desde los compuestos de

la fórmula II, en que A representa el grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C} - \text{CH}_2- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ .

En calidad de agentes separadores de agua entran en consideración, por ejemplo: sales con reacción ácida tales como las de la piridina o de las alcoholpiridinas con hidrácidos halogenados, además hidrogenosulfato potásico o sales metálicas tales como cloruro de zinc o ácidos tales como ácido para-toluensulfónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o cloruros de ácido tales como oxiclорuro de fósforo. La reacción se lleva a cabo en general en un disolvente inerte tal como tolueno, benceno o xileno a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

Los compuestos de la fórmula general II, en

que A significa el grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$ , pueden ser preparados por ejemplo por reducción de compuestos de la fórmula general II, en que A representa el grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C} = \text{CH}- \end{array}$ . La

417699

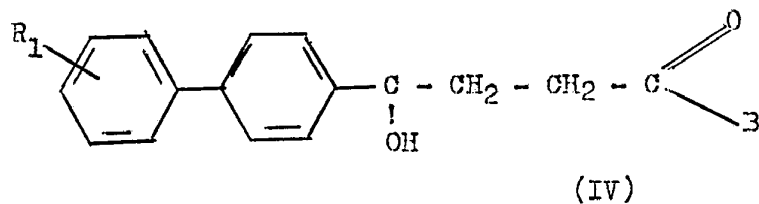
22 EN 1973



reducción puede efectuarse por ejemplo catalíticamente, utilizándose como catalizador un óxido de metal noble, tal como óxido de platino. La reacción se lleva a cabo en metanol o etanol, preferiblemente a temperaturas entre 20 y 100°C y a presión moderadamente elevada, por ejemplo a 2 hasta 10 atmósferas.

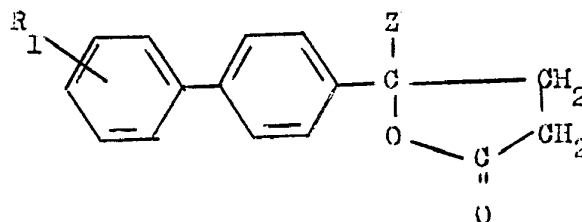
Los compuestos de partida de la fórmula general II, en que A representa el grupo  $\begin{matrix} Z \\ | \\ -C = CH-CH_2- \end{matrix}$  pueden ser preparados por separación de agua en presencia de sales de hidrácidos halogenados de bases orgánicas terciarias a partir de compuestos de la fórmula general IV

15



o a partir de lactonas de la fórmula general IVa

20



25

IVa

417699



22 ENE 1975

La separación de agua se efectúa a temperaturas entre 140 y 200°C. En calidad de bases orgánicas terciarias sirven, por ejemplo, piridina y alcoholpiridinas, y en calidad de hidrácidos halogenados sirve ácido clorhídrico.

A partir de los compuestos de la fórmula II, en que B representa el grupo hidroxilo pueden preparar-

se luego, cuando A significa uno de los grupos  $\begin{matrix} Z \\ | \\ -CH=CH-CH_2- \end{matrix}$ ,

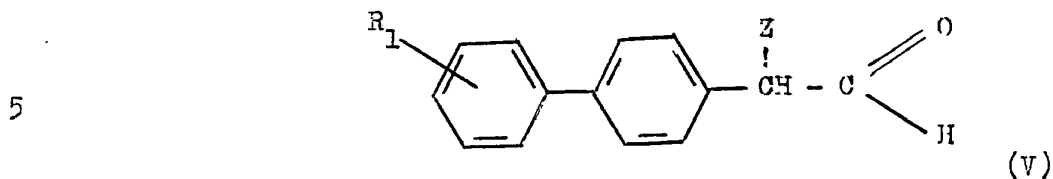
10  $\begin{matrix} CH_3 & & CH_3 \\ | & & | \\ -C=CH- & \text{ó} & -CH-CH_2- \end{matrix}$ , de manera usual los halogenuros de ácido, por ejemplo mediante tratamiento con halogenuros de fósforo o cloruro de tionilo.

15 Los compuestos de la fórmula general IV, en que Z significa el grupo metilo y B significa el grupo hidroxilo, se obtienen por ejemplo a partir de las correspondientes lactonas de la fórmula general IVa. Estas se preparan a su vez por condensación de un éster de ácido succínico con una 4-bifenilil-metilcetona adecuadamente sustituida en presencia de un alcoholato de metal alcalino y subsiguiente saponificación y descarboxilación del semiéster resultante (véase W.S. Johnson, G. H. Daub, Org. Reactions 6, 1/1951/).

25 Los compuestos de la fórmula general IV se obtienen también por condensación de un aldehído de la



fórmula general V,

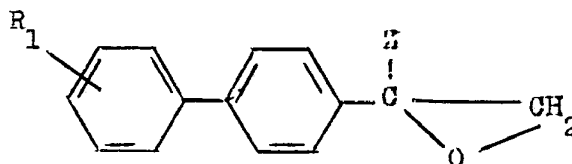


con ácido malónico en presencia de piridina o piperidina, en primer término a la temperatura ambiente, y

10 posteriormente a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición de la piridina. Los aldehidos de la fórmula general V se obtienen por ejemplo mediante condensación con éster glicidílico de acuerdo con Darzens-

15 Erlenmeyer-Claisen (véase H. Krauch y W. Kunz, "Namenreaktionen der organischen Chemie", 1ª edición, página 112, Dr. Alfred Hüthig-Verlag, GmbH, Heidelberg 1961) o, caso de que  $R_4$  sea un radical alcoholo, por isomerización de oxiranos de la fórmula general VI

20



25

(VI)

417699 22 ENE. 1975



en presencia de eterato de trifluoruro de boro. Los oxiranos de la fórmula general VI se forman por ejemplo al hacer actuar metilida de dimetilsulfonio sobre correspondiente 4-bifenilil-metilcetonas.

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

Tomando en consideración su actividad antiflogística absoluta y su toxicidad se investigaron, por ejemplo, las siguientes sustancias:

10 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol = A

y

4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol = B

15 Las sustancias fueron investigadas comparativamente con fenilbutazona en cuanto a su efecto antiexsudativo frente al edema con caolín y al edema con carragenina de la pata posterior de la rata, así como en cuanto a su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

20 a) Edema con caolín de la pata posterior de la rata:

La provocación del edema se efectuó de acuerdo con los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) mediante la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en so-

25

417699

22



lución al 0,85% de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo ayudándose de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

5 Ratas FW 49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de provocarse el edema, mediante sonda de garganta. 5 horas después de haberse provocado el edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los anima-  
10 les tratados con sustancia de ensayo con los de los animales tratados de modo simulado. Por extrapolación gráfica, a partir de los valores de inhibición porcentuales logrados con las diferentes dosis se determinó la dosis que condujo a una debilitación de 35% de la  
15 hinchazón ( $DE_{35}$ ).

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

Para la provocación del edema sirvió, de modo  
20 correspondiente a los datos de WINTER y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)), la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una solución al 1% de carragenina en solución al 0,85% de NaCl. La sustan-  
25 cias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de haberse provocado el edema.

417699



5 Para la evaluación del efecto inhibitor del edema se hizo uso del valor de medición obtenido 3 horas después de haberse provocado el edema. Los restantes detalles correspondían a los especificados para el edema con caolín.

c) Toxicidad aguda

10 La DL<sub>50</sub> se determinó 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<sub>50</sub> 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.

15 d) El índice terapéutico, como medida de la amplitud terapéutica, se calculó por formación del cociente entre la DL<sub>50</sub> oral en la rata y la DE<sub>35</sub> determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el valor del ensayo del edema con caolín y el valor del ensayo del edema con carragenina).

20 Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla. Los compuestos citados superan a la fenilbutazona conocida en cuanto a su efecto antiflogístico deseado.

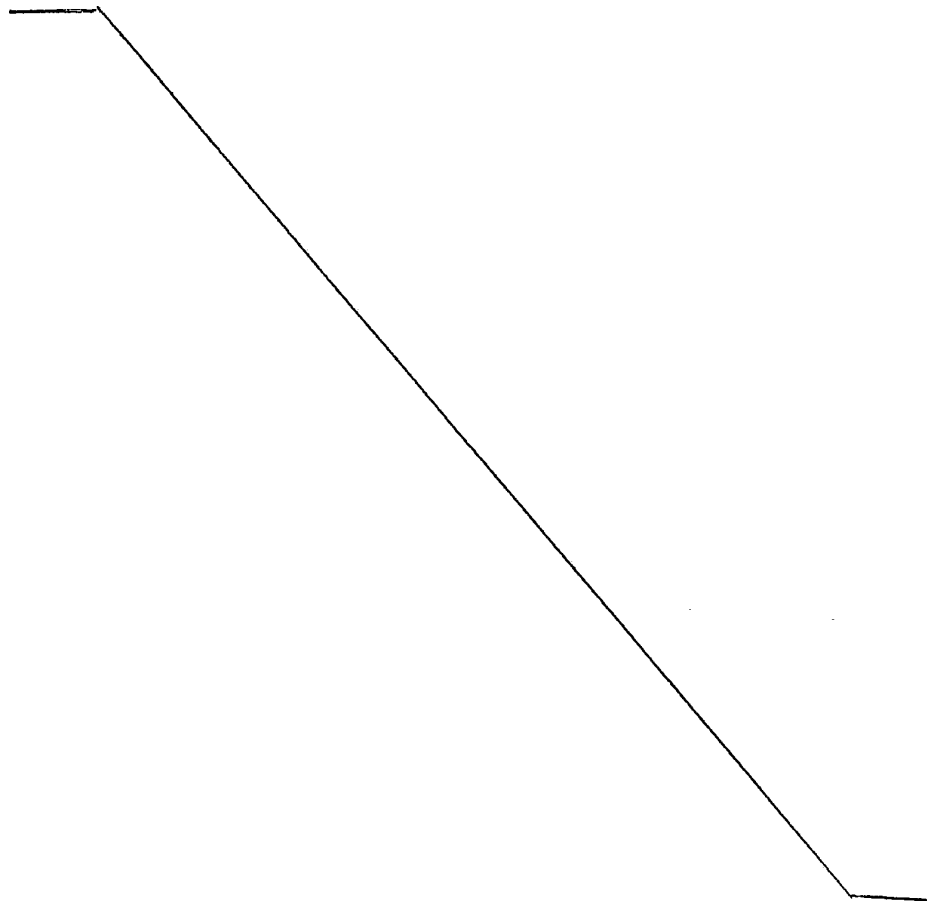
417699



22 ENE. 1975

Dado que la toxicidad no experimenta un aumento paralelamente al efecto antiflogístico, los compuestos reivindicados superan a la fenilbutazona en cuanto a su índice terapéutico en un factor de 2 o mayor.

5



10-12-74

-13-

Sustancia	Edema con Ceo- lín DE <sub>35</sub> pero- ral mg/kg	Edema con ca- rragenina DE <sub>35</sub> peroral mg/kg	Valor me- dio DE <sub>35</sub> mg/kg	Toxicidad aguda en la rata mg/kg	límites de confian- za con 95% de pro- babilidad	Indice terapéutico Proporción entre el e- fecto tóxico y el efec- to antiexsudativo DL <sub>50</sub> / DE <sub>35</sub>
Fenilbu- tazona	58	69	63,5	864	793 - 942	13,6
A	44	19	31,5	1770	1341 - 2326	56,2
B	42	50	46	2000	1)	43,5

1) Después de 2000 mg/kg por vía oral murieron 0 de 10 animales.

41769922 ENE. 1975



417699 22



Los siguientes Ejemplos deben explicar con más detalle el invento:

Ejemplo 1

4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol.

5 Con agitación, a la temperatura ambiente, se añade gota a gota a 1,0 g (0,026 moles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter absoluto una solución de 6,0 g (0,025 moles) de ácido 4-(4-bifenilil)-3-butenico (p. de f. 188°C) en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto, se agita durante 2 horas más, luego se añaden sucesivamente 1 ml de agua, 2 ml de lejía de sosa 2 N y nuevamente 5 ml de agua y se filtra con succión del precipitado resultante. A partir del producto filtrado se separa luego el disolvente por destilación, quedando un residuo sólido, que se recristaliza en ciclohexano/acetato de etilo. El rendimiento de 15 4-(4-bifenilil)-3-buten-1-ol de p. de f. 142°C es de 3,8 g (68% de la teoría).

20 De igual modo, a partir de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenico (p. de f. 142-144°C) se obtuvo el 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-butenol de p. de f. 79-80°C. Rendimiento: 73% de la teoría.

Ejemplo 2

4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-buten-1-ol

25 A una suspensión de 2,85 g (0,075 moles) de

417593



22 FEB. 1975

borohidruro de sodio en 100 ml de 1,2-dimetoxietano se  
añade gota a gota, con agitación a 10-15°C, una solu-  
ción de 13,75 g (0,05 moles) de cloruro de ácido 4-(2'-  
-fluor-4-bifenilil)-3-butenico en 100 ml de 1,2-dime-  
5 toxietano, luego se prosigue la agitación durante dos  
horas más a la temperatura ambiente y seguidamente se  
incorpora la mezcla de reacción, con agitación, en 400  
ml de agua. El aceite precipitado es recogido en éter,  
la solución en éter es lavada con amoníaco y con agua,  
10 es secada y es liberada del disolvente. El residuo re-  
manente es mezclado con 20 ml de ciclohexano/éter de  
petróleo (1:1). Después de algún reposo se inicia cris-  
talización. Los cristales formados son filtrados con  
succión y recristalizados en ciclohexano/éter de petró-  
15 leo (1:1). Se obtiene el 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-  
-buten-1-ol de punto de fusión 76-78°C, con un rendi-  
miento de 1,3 g (10,7% de la teoría).

### Ejemplo 3

#### 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-penten-1-ol

20 A una suspensión de 1 g (0,026 moles) de hi-  
druro de litio y aluminio en 50 ml de éter absoluto  
se añade gota a gota en 1/2 hora una solución de 6,1 g  
(0,021 moles) de éster etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-  
-bifenilil)-3-pentenoico bruto en aproximadamente 500  
25 ml de éter absoluto. Después de agitar durante 2 ho-

417699

22 EN. 1976



ras a la temperatura del laboratorio se calienta a re-  
flujo durante 2 1/2 horas más. Después del enfriamiento  
se añaden gota a gota cuidadosamente, para efectuar  
la descomposición, primero 1 ml de agua, luego 1 ml  
5 de lejía de sosa 15% y después nuevamente 2 ml de agua.  
Se agita durante 1 1/2 horas y se filtra. A partir del  
producto filtrado, después de concentrar y recristali-  
zar subsiguientemente en ciclohexano, se obtienen 3,8 g  
(83,7%) de 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-penten-1-ol de  
10 p. de f. 102-102,5°C.

Ejemplo 4

4-(4-bifenilil)-3-penten-1-ol.

Por reducción de éster etílico de ácido 4-  
-(4-bifenilil)-3-pentenoico, igual que en el preceden-  
15 te Ejemplo se obtuvo 4-(4-bifenilil)-3-penten-1-ol  
(punto de fusión 109-110,5°C).

Ejemplo 5

3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol

Se añade gota a gota con agitación, a una  
20 suspensión de 0,95 g (0,025 moles) de hidruro de litio  
y aluminio en 100 ml de éter absoluto a la temperatura  
ambiente, una solución de 5 g (0,02 moles) de ácido  
3-(2'-fluor-4-bifenilil)-butírico (p. de f. 98-99°C),  
en 25 ml de éter absoluto, se continúa agitando duran-  
25 te 15 minutos más y luego se agregan sucesivamente 1



417699

22 ENE. 1975

ml de agua, 1 ml de lejía de sosa 2 N y nuevamente 3 ml de agua. El precipitado formado es filtrado con succión y desechado. A partir de la solución en éter, que se extrae por agitación con agua y se seca, y se separa por destilación el disolvente. Quedan 3 g (61,5% de la teoría) de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol incoloro de p. de eb. 0,1 143-144°C (p. de f. : 56-57°C en éter de petróleo).

Del mismo modo se obtiene:

10 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol

de p. de eb. 0,4 158-159°C, a partir de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-butírico (p. de f. : 128-129°C) con un rendimiento de 77% de la teoría.

Ejemplo 6

15 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-1,3-butandiol

Se añaden 14,5 g (0,05 moles) de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico (p. de f. 103-104°C), en porciones, con agitación, a una suspensión de 2,28 g (0,06 moles) de hidruro de litio y aluminio en 300 ml de éter absoluto, enfriándose a aproximadamente 0°C. Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante dos horas a la temperatura ambiente y luego durante 30 minutos más a reflujo. Seguidamente se agregan de modo sucesivo 3 ml de agua, 3 ml de lejía de sosa 2 N y nuevamente 9 ml de agua. El

417699

22 FEB 1975



precipitado que se separa en tal caso es filtrado con succión y desechado. El producto filtrado en éter es lavado con agua, secado y liberado del disolvente. El residuo sólido remanente se recristaliza en ciclohexano y se obtienen 5,2 g (37,6% de la teoría) de 3-(2'-

5 -cloro-4-bifenilil)-1,3-butandiol de p. de f. 108-109°C.

De igual modo se obtiene:

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

de p. de eb. 0,1 170°C, a partir de éster etílico de

10 ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-hidroxi-butírico (p. de f. 73-75°C) con un rendimiento de 76% de la teoría.

Ejemplo 7

3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-buten-1-ol

Se añade gota a gota con agitación a la temperatura ambiente, a una suspensión de 1,7 g (0,045

15 moles) de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de éter absoluto una solución de 8,5 g (0,03 moles) de éster etílico de ácido 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-2-butenico (p. de f. 52-54°C) en 50 ml de éter absoluto.

20 Una vez terminada la adición se prosigue la agitación durante 90 minutos más a la temperatura ambiente, luego se agregan sucesivamente 2 ml de agua, 4 ml de lejía de sosa 2 N y nuevamente 10 ml de agua y se filtra con succión el precipitado formado, que es desechado.

25 El producto filtrado es lavado con agua, secado y libe-

417699



22 ENE. 1975

rado del disolvente.

Quedan 6,2 g (85,2% de la teoría) de 3-(2'-  
-fluor-4-bifenilil)-2-buten-1-ol de p. de f. 91°C.

Ejemplo 8

5 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-butenol

A una suspensión de 1,9 g (0,05 moles) de hidru-  
ro de litio y aluminio en 200 ml de éter absoluto  
se añade, gota a gota con agitación y enfriamiento a  
0-10°C, una solución de 15 g (0,05 moles) de éster etí-  
lico de ácido 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-2-butenico (p.  
10 de f. 77-80°C) en 50 ml de éter absoluto. Una vez ter-  
minada la adición se prosigue la agitación con enfria-  
miento durante 10 minutos más y después se agregan su-  
cesivamente 2 ml de agua, 2 ml de lejía de sosa 2 N y  
15 nuevamente 6 ml de agua. El precipitado resultante es  
filtrado con succión y desechado. A partir del produc-  
to filtrado se evapora el disolvente. El aceite rema-  
nente se purifica sobre una columna cargada con 200 g  
de gel de sílice (0,2-0,5 mm) utilizando cloruro de  
20 etileno en calidad de disolvente. El residuo que que-  
da al evaporar el cloruro de etileno es destilado y  
se obtienen 5 g (39% de la teoría) de 3-(2'-cloro-4-  
-bifenilil)-2-butenol de p. de eb. 170-172°C.  
0,2

Ejemplo 9

25 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol

417699

22 ENE 1975



5 En el espacio de una hora se añade gota a gota una solución de 8,5 g (0,028 moles) de éster etílico de ácido 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-butírico (p. de eb. 0,05 148-151°C) en alrededor de 300 ml de éter absoluto a una  
10 suspensión de 0,8 g (0,02 moles) de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter y luego se calienta a reflujo durante 7 1/2 horas. Después del enfriamiento se añaden gota a gota sucesivamente primero 0,8 ml de agua, luego 0,8 ml de NaOH al 15% y finalmente de nuevo 2,4 ml de  
15 agua. Se agita durante 1 1/2 horas y se filtra. La solución en éter es secada y concentrada; a partir del residuo se obtienen en la destilación en alto vacío 7,2 g de 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol (p. de eb. 0,18 142-144°C; rendimiento casi cuantitativo).

15 Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados para la administración farmacéutica 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,  
20 preferiblemente de 150 a 600 mg. Naturalmente, una forma de preparado farmacéutico puede contener también 2 o más de dichas sustancias activas de la fórmula general I.

25 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 17 de Agosto de 1972, bajo el Número P 22 40 440.6, se acoge a los bene-

417699



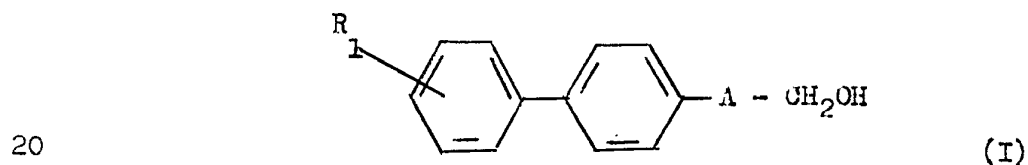
ficios del artículo 51 del bigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

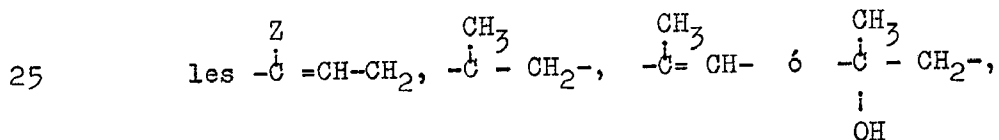
## REIVINDICACIONES

10 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:

15 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos (4-bifenilil)-alcoholes de la fórmula general I



en la que A representa uno de los radicales bifunciona-



mCe

10-12-74

417699

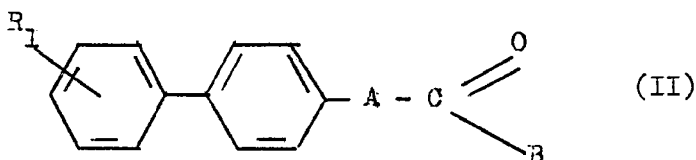
22 ENE. 1975



pudiendo ser Z un átomo de hidrógeno o el grupo metilo,  
y R<sub>1</sub> representa un átomo de halógeno, o caso de que A

5 signifique el grupo  $\begin{matrix} Z \\ | \\ -C=CH-CH_2 \end{matrix}$ , también representa un  
átomo de hidrógeno, caracterizado porque se reduce me-  
diante hidruros metálicos complejos un compuesto de la  
fórmula general II,

10



15

en que A y R<sub>1</sub> son como se han definido arriba y B sig-  
nifica el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, aralcoxi,  
ariloxi o aciloxi o un átomo de halógeno.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque en calidad de hidruros complejos  
se utilizan hidruro de litio y aluminio, borohidruro de  
litio, alcoxi-hidruros de aluminio o borohidruro de sodio,  
este último junto con cloruro de aluminio anhidro o con tri-  
fluoruro de boro.

25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque se reduce con borohidruro de sodio

10-12-74

-22-

41769922



un compuesto de la fórmula general II, en que A posee los significados arriba indicados y B representa un átomo de halógeno.

5 4a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1a, 2a ó 3a, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente.

5a.- Procedimiento para la preparación de nuevos (4-bifenilil)-alcoholes.

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

Esta Memoria consta de ventitres hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 22 ENE. 1975

P.A.

Oscar de Elizaburo  
Por Poder

*ME*