

434 030/221
ENE. 1975

P.- 58.539

Case 5/548 III
(Verf. 4)

Int. Cl.:	C07c//A61K
-----------	------------

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

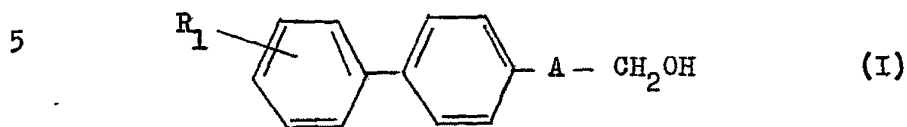
entidad alemana

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

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

(Clase Internacional C07c)

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



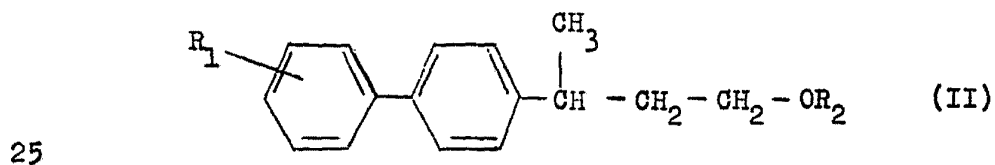
10 y a procedimientos para su preparación. Los compuestos
de la fórmula general I tienen valiosas propiedades far-
macológicas; especialmente poseen efecto antiglogístico.

En la anterior fórmula I

15 A significa un radical bifuncional $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$, y
 R_1 significa un átomo de halógeno.

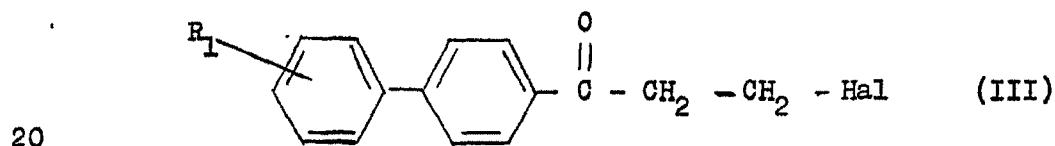
Los nuevos compuestos pueden ser pre-
parados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20 Mediante hidrogenólisis de éteres de
la fórmula general II



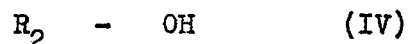
en que el radical R_1 es como arriba se ha definido y R_2 significa un radical bencilo, benzhidrilo o tritilo eventualmente sustituido. La hidrogenólisis se efectúa mediante hidrógeno activado catalíticamente en un disolvente polar. En calidad de disolvente es apropiado, por ejemplo, un alcohol tal como metanol. En calidad de catalizador sirve, por ejemplo, paladio sobre carbón activo en presencia de ácido acético glacial. La reacción discurre a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas hasta de 100°C y a una presión de hidrógeno de 1 a 50 atmósferas absolutas, preferiblemente de 5 atmósferas absolutas.

Los compuestos de partida de la fórmula general II pueden obtenerse, por ejemplo, del siguiente modo: una 4-bifenilil-3-halógeno-propiofenona de la fórmula general III

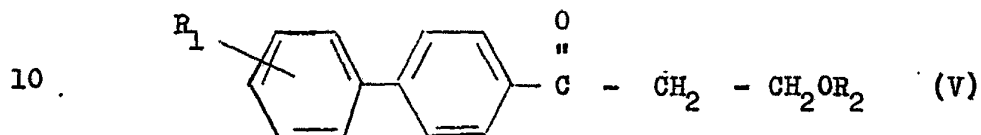


25 en la que Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o de bromo, es hecha reaccionar

con un alcohol de la fórmula general IV.

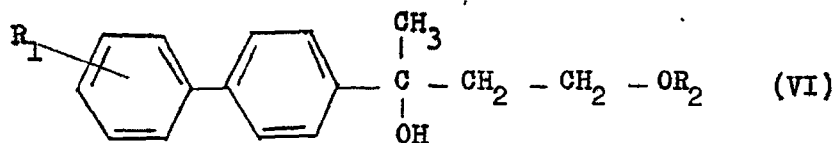


5 en donde R_2 corresponde al significado arriba definido, para formar un éter de la fórmula general V



15 La reacción se efectúa a temperaturas entre 80 y 150°C. El éter de la fórmula general V es transformado a continuación con un halogenuro de metilmagnesio, por ejemplo con yoduro de metilmagnesio, en éter absoluto a la temperatura de reflujo, en un [3-(4-bifenilil)-3-hidroxi-1-butyl]-éter de la fórmula general VI

20



25

El éter de la fórmula general VI es reducido finalmente mediante hidrógeno activado catalíticamente para formar un éter de la fórmula general II. En este caso se ha acreditado el trabajar en ácido acético glacial agregando ácido perclórico; en tal caso sirvió como catalizador paladio sobre sulfato de bario. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 20 y 80°C, preferiblemente a 30 hasta 50°C, y a una presión de 1 a 10 atmósferas, preferiblemente 5 atmósferas.

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

Los siguientes Ejemplos deben explicar con más detalle el invento:

15

Ejemplo 1.

3-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-butanol

20

a) Bencil-3-(2'-flúor-4-bifenilil)-3-oxo-1-propil-éter.

25

Se calientan a 120°C en baño de aceite con agitación 39,3 g (0,15 moles) de 4'-2-fluor-fenil)-3-cloro-propiofenona (p. de f. 102°C) con 170 ml de alcohol bencílico, durante 2 horas. A continuación se separa

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

17,5 g (0,05 moles) de bencil- \int 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-3-hidroxi-1-butyl \int -éter son hidrogenados a 40°C y 5 atmósferas de presión en 100 ml de ácido acético glacial con adición de 1 ml de ácido perclórico con 3 g de Pd sobre BaSO₄ (al 5%) en calidad de catalizador. Después de haberse absorbido la cantidad calculada de hidrógeno se filtra con succión el catalizador y se se para el disolvente por destilación.

10 El residuo remanente, que consiste en el éter bencílico de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol, es disuelto, para la hidrogenólisis del grupo bencilo, en 50 ml de ácido acético glacial y 100 ml de metanol y con adición de 2,5 g de Pd sobre carbón (al 10%) es hidrogenado a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. Después de filtrar con succión el catalizador, se concentra hasta aproximadamente 1/4 del volumen, se incorpora en agua y se extrae con éter. La solución en éter
15 es lavada con agua, secada y liberada del disolvente. El residuo remanente consta casi exclusivamente del éster de ácido acético del 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol. El desdoblamiento del éster se efectúa calentando en baño María durante una hora con 7 ml de lejía de sosa al 30%
20 en 30 ml de etanol. A continuación la solución es diluí-

da con agua y extraída con éter. El residuo oleoso que queda después de evaporar el éter es destilado en vacío.

Se obtienen 5 g (42% de la teoría) de 3-(2'-fluor-4-bifenilil)-1-butanol de p. de eb._{0,2} 145°C.

5

De modo análogo se prepararon los siguientes compuestos:

3-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol, p. de eb._{0,4} 158-159°C;

3-(3'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol, p. de eb._{0,18} 142-144°C.

10

Los nuevos compuestos de la fórmula 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, 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.

15

20

REIVINDICACIONES

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

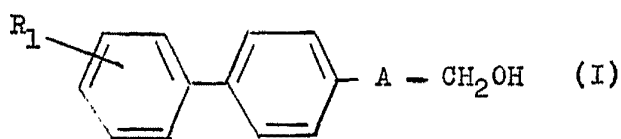
25

12.12.74

los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

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

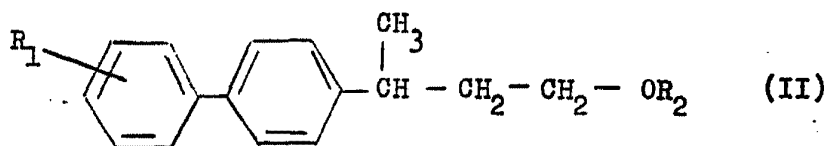
5



10

en la que A representa el radical bifuncional $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$, y R_1 representa un átomo de halógeno caracterizado porque se desdobra por hidrogenólisis un éter de la fórmula general II

15



20

en que el radical R_1 es como arriba se ha definido y R_2 significa un radical bencilo, benzhidrilo, o tritilo.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la hidrogenólisis se efectúa mediante hidrógeno activado catalíticamente en un di-

25

solvente polar.

3^a.- Procedimiento según la reivindi-
cación 2^a, caracterizado porque en calidad de catalizador
se utiliza paladio sobre carbón activo en presencia de
5 ácido acético glacial.

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

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

10 Esta Memoria consta de diez hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

22 ENE. 1975

15
Oscar de Elzaburo
Por Poder.

20

25

12.12.74

TM