

434041

P.-58.541

22 ENE. 1975

Case 5/548  
(Verf. 6)

Int Cl<sup>3</sup> : CO7C 33/46//A61K31/045

Int Cl<sup>3</sup> : CO7C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR.KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

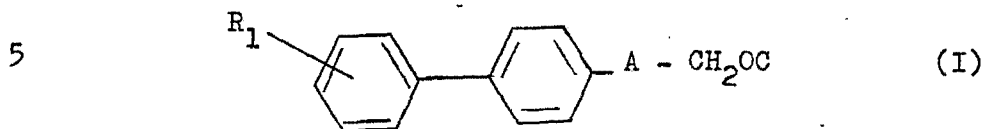
con domicilio en D-7950 Biberach/Riss, República Fede  
ral Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
(4-BIFENILIL)-ALCOHOLES". (Clase Internacional  
CO7c).

11.12.74

- 1 -

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



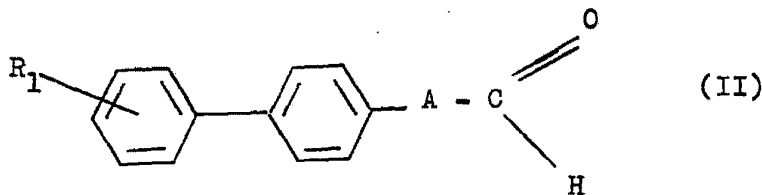
10 y a procedimientos para su preparación. Los compuestos  
de la fórmula general I tienen valiosas propiedades far  
macológicas; especialmente poseen un efecto antiflogís  
tico.

En la anterior fórmula I

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

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

20 Por reducción de aldehidos de la fórmula gene  
ral II

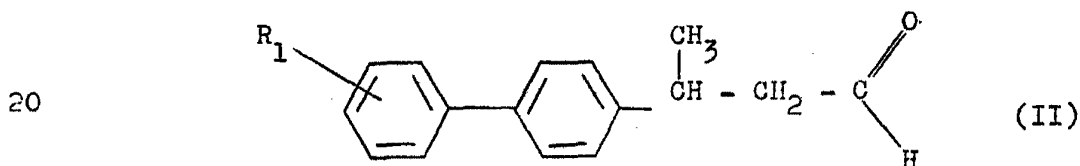


25

en que A tiene los significados arriba indicados.

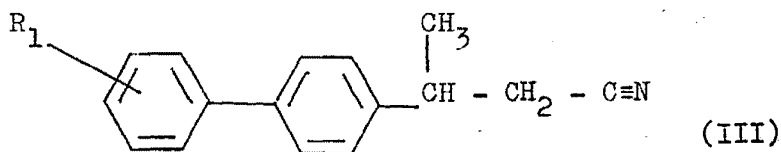
La reducción se efectúa por hidrogenación catalítica preferiblemente mediante catalizadores de platino o níquel Raney en disolventes tales como, por ejemplo, metanol o etanol a temperaturas hasta de 100°C y una presión de hidrógeno entre la presión normal y 100 atmósferas. Por otro lado, los aldehidos pueden ser reducidos ventajosamente con hidruros metálicos complejos, por ejemplo borohidruro de sodio en etanol, o hidruro de aluminio y litio en éter o tetrahidrofurano, a temperaturas desde 0°C hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado; además, puede utilizarse para la reducción también hidrógeno nascente, por ejemplo el obtenido a partir de amalgama sódica en solución acuosa o a partir de sodio de etanol. El tratamiento se efectúa de manera de por sí conocida.

Aldehidos de la fórmula general II



se obtiene de modos de por sí conocidos, por ejemplo por reducción de un nitrilo de la fórmula general III,

25



5 El nitrilo citado se reduce por ejemplo con la cantidad  
 equivalente de un hidruro complejo tal como por ejemplo  
 tri-terbutoxi-hidruro de litio y aluminio en disolventes,  
 tales como tetrahidrofurano a temperaturas entre  $-70^{\circ}$   
 y  $+20^{\circ}\text{C}$ ; por hidrólisis con agua o con ácidos diluidos  
 se pone en libertad el aldehído (véase H. C. Brown y  
 10 otros., Tetrah. Letters 3, 9 (1959)).

Los siguientes Ejemplos deben explicar con  
 más detalle el invento:

Ejemplo

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

15 A una solución de 4,85 g (0,020 moles) de 3-(2'-  
 -fluor-4-bifenilil)-butiraldehído (p. de eb.  $0,04$   $112$ -  
 $114^{\circ}\text{C}$ ) en 120 ml de etanol se añaden a la temperatura  
 ambiente, en porciones, 0,46 g (0,012 moles) de borohi-  
 druro de sodio. Se agita la mezcla durante Varias horas,  
 20 se deja reposar durante la noche, luego se mezcla con  
 porciones cada una de aproximadamente 3 ml de ácido acé-  
 tico y de acetona y después de continuar la agitación,  
 se neutraliza con ácido acético diluido. Tras concentrar  
 en vacío el residuo remanente es recogido en éter y agua;  
 25 la porción orgánica es separada, y lavada con solución

de bicarbonato de sodio y con agua. El residuo de la so-  
lución en éter seca y concentrada es destilado en alto  
vacío; se obtienen 3,5 g (72% de la teoría) del 3-(2'-  
-fluor-4-bifenilil)-1-butanol con el punto de ebulli-  
5 ción 123-125°C (0,04 Torr.)

De modo análogo se prepararon además los siguien-  
tes compuestos: 3-(2'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol, p. de  
eb.<sub>0,4</sub> 158-159°C; 3-(3'-cloro-4-bifenilil)-1-butanol,  
p. de eb.<sub>0,18</sub> 142-144°C.

10 Los nuevos compuesto 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, preferible  
15 mente de 150 a 600 mg. Naturalmente, una forma de prepa-  
rado farmacéutico puede contener también 2 o más de di-  
chas sustancias activas de la fórmula general I.

20

#### REIVINDICACIONES

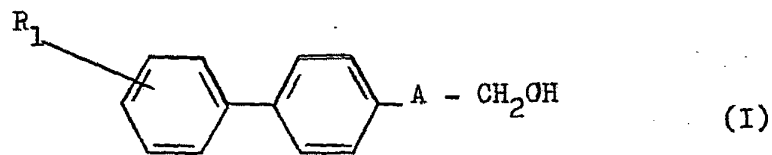
25

Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-  
tente de Invención en España, son los que se recogen en

las reivindicaciones siguientes:

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

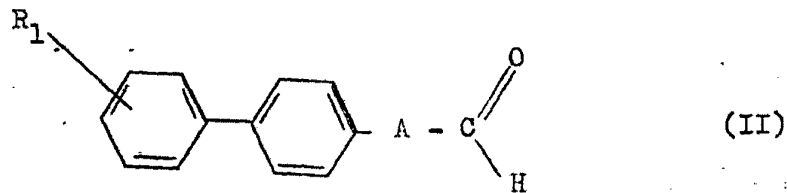
5



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, se reduce un com-  
puesto de la fórmula general II

15



en que A representa el grupo  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$ .

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque la reducción se efectúa mediante  
hidrógeno activado catalíticamente.

25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,  
caracterizado porque se utilizan catalizadores de plati  
no o níquel Raney y la reducción se lleva a cabo en un

disolvente a temperaturas hasta de 100°C y con una presión de hidrógeno hasta de 100 atmósferas.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reducción se efectúa mediante hidruros metálicos complejos.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado por la utilización de borohidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente.

10 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por la utilización de hidrógeno nascente.

7ª.- 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.

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

Madrid,  
P.A.

**22 ENE. 1975**

20

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.

25

11.12.74

DBF.