



9 SET.

P.- 51.562

Case 5/497 I

Div.

**406526**

Int. Cl.: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG

entidad alemana

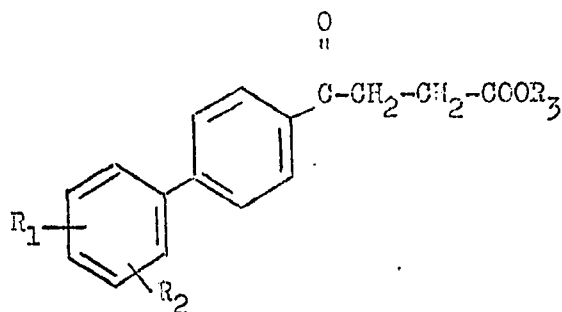
establecida en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana.

por: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS  
4-(4-BITENILIL)-4-OXOBUTIRICOS Y SUS ESTERES"  
(Clase Internacional C07c)

406526



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



10 a sus sales con bases orgánicas o inorgánicas y a sus ésteres con alcoholes alifáticos inferiores así como a procedimientos para su preparación. Los nuevos compuestos de la fórmula general I anterior poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto antiflogístico e inhibidor de la proliferación.

15 En la fórmula general I anterior el radical  $R_1$  significa un átomo de halógeno, el grupo ciano, o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono;

20 el radical  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y el radical  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono.

25 Los nuevos compuestos se pueden preparar de acuer-

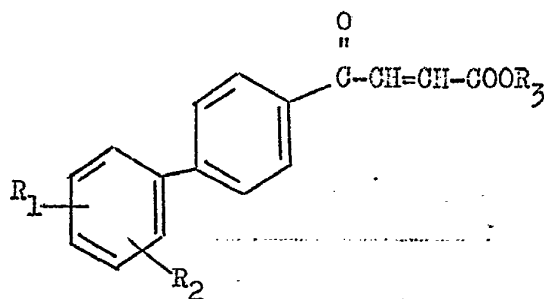
406526

79 S



do con el siguiente modo de procedimiento:

Reducción de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-cro-  
tónicos o sus ésteres de la fórmula general II



II

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  poseen los significados arriba indi-  
cados.

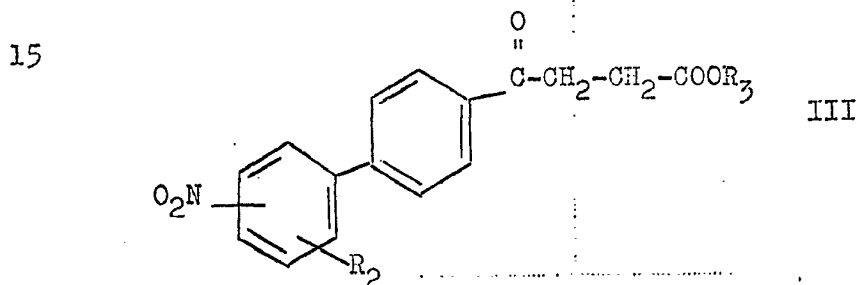
15 La reducción se efectúa por ejemplo por hidrogenación catalítica, ventajosamente en presencia de catalizadores tales como níquel Raney, cobalto Raney, paladio/carbón animal, paladio/sulfato de bario o platino y en presencia de disolventes tales como etanol o acetato de etilo. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo habitualmente a una  
20 presión de hidrógeno de 1 hasta 5 atmósferas y a una temperatura entre 0°C y 60°C, pero preferiblemente a la temperatura ambiente. La reducción se puede llevar a cabo también por acción de zinc sobre ácido acético o sobre una base tal como piridina. También se ha acreditado la reducción con ayuda de  
25 ácido fórmico en presencia de aminas terciarias. Esta se lle-



va a cabo eventualmente en un disolvente por calentamiento a temperaturas hasta del punto de ebullición de una amina terciaria utilizada, o de un disolvente, pero preferiblemente a temperaturas entre 130 y 170°C.

5 Si en la reducción resultan ésteres de ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butírico de la fórmula general I, estos pueden ser transformados en caso deseado, a continuación, en los correspondientes ácidos de la fórmula general I por hidrólisis ácida o alcalina.

10 Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_1$  representa el grupo amino, se puede reducir también un compuesto de la fórmula general III,



20

en la que  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido inicialmente.

La reducción se efectúa por ejemplo mediante hidrógeno activado catalíticamente, por ejemplo con hidrógeno a 5 atmósferas de presión y a la temperatura ambiente

25 en presencia de níquel Raney.

406526



Los ácidos de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento antes descrito pueden ser transformados en caso deseado a continuación en sus ésteres de la fórmula general I. La esterificación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo de ácido sulfúrico concentrado, con un correspondiente alcohol.

Si se obtienen compuestos de la fórmula general I, en la que  $R_3$  significa un grupo alcohilo, este grupo alcohilo puede ser separado por saponificación con ácidos o bases.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I en la que  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno, pueden ser transformados en caso deseado, de acuerdo con métodos de por sí conocidos, en sus sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo en las sales de metal alcalino o alcalino-térreo o en sales con bases orgánicas. En calidad de bases orgánicas se pueden utilizar por ejemplo:

Ciclohexilamina, isobutilamina, morfolina, etanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol.

Tal como ya se ha indicado inicialmente, los compuestos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Tienen un efecto antiflogístico especialmente bueno.

El ensayo en cuanto al efecto antiflogístico se



efectuó de acuerdo con los métodos descritos por Hillebrecht (Arzneimittelforschung 4, 607-614 (1954) y por Winter y otros (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 544 - 547 (1962)), efectuándose la medición de acuerdo con el método indicado por Doepfner y Cerletti (Int. Arch. Allergy and Appl. Immun. 12, 89 - 97 (1958)).

Los ácidos bifenílil-oxo-crotónicos de la fórmula general II se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la bibliografía a partir de los correspondientes compuestos de bifenilo por reacción con anhídrido de ácido maleico, por ejemplo de acuerdo con el método de Friedel-Crafts. De este modo se obtuvieron las siguientes sustancias:

15 ácido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 175-176°C;

ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 186-188°C;

ácido 4-(2'-metil-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 160-161°C;

20 ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 191-193°C;

ácido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 181-183°C; (en acetato de etilo/benceno 1:1);

ácido 4-(2'-cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 187-188°C (con descomposición) (en acetato de etilo/éster de petróleo);

406526

9 SET



ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f.  
167°C.

5 Los ésteres de ácido bifenilil-oxo-crotónico de la fórmula general II se pueden preparar ventajosamente de acuerdo con el método de H.J. Bestmann, H. Häberlein e I. Pils (Tetrahedron 20, 2079 [1964] 7) a partir de alfa-bromocetonas y trifenilfosfin-alcoxicarbonilmetileno o por esterificación de los correspondientes ácidos oxocrotónicos de la fórmula general II. De acuerdo con este método  
10 se obtuvieron por ejemplo los siguientes compuestos:

éster metílico de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 137-138°C (en metanol);

éster etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, p. de f. 115-117°C (en metanol).

15 Los compuestos de partida de la fórmula general III se pueden preparar por nitración de ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxo-butíricos o por reacción de nitro-bifenilos con anhídrido de ácido succínico en un disolvente tal como por ejemplo cloruro de etileno de acuerdo con Friedel-Crafts  
20 con cloruro de aluminio anhidro.

Ejemplos de preparación de compuestos de partida:

Ejemplo A

25 Ester etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico

406526

1957



a) 2-bromo-4-(4-fluorofenil)-acetofenona.

A una solución de 51,7 g (0,3 moles) de 4-fluor-  
bifenilo y de 65,6 g (0,33 moles) de bromuro de bromoacetilo  
en 150 cm<sup>3</sup> de cloruro de etileno se añaden bajo agitación  
5 con sal común-hielo, en porciones, 44 g (0,33 moles) de clo-  
ruro de aluminio.

Después de agitar durante dos horas a la tempe-  
ratura ambiente se descompono con hielo y ácido clorhídrico,  
se separa la fase orgánica, se lava, se seca y se concentra  
10 por evaporación. El residuo es recristalizado en 250 cm<sup>3</sup>  
de tetracloruro de carbono, rendimiento: 53 g (60% de la  
teoría). Punto de fusión: 102-103°C.

b) Ester etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-  
-4-oxo-crotónico

15 18,5 g (0,0538 moles) de trifenil-carboetoxi-me-  
tilenfosforano son calentados a ebullición en 260 cm<sup>3</sup> de ben-  
ceno absoluto, son mezclados con 7,6 g (0,026 moles) de 2-bro-  
mo-4'-(4-fluorofenil)-acetofenona y son puestos en ebullición  
bajo agitación durante 2 horas. Luego se filtra con succión  
20 del bromuro de trifenilcarboetoximetilfosfonio separado, se  
mezcla el filtrado transparente para la fijación de la tri-  
fenilfosfina con 4,35 g (0,026 moles) de éster etílico de  
ácido bromoacético y se pone nuevamente en ebullición duran-  
te 2 horas.

25 Después del enfriamiento se filtra, se concentra

406526

19 37.



el filtrado y se recristaliza el residuo en metanol y luego en ciclohexano. Rendimiento: 4,2 g (54% de la teoría). Punto de fusión: 115-117°C.

5 Los siguientes ejemplos describen la preparación de los productos finales.

Ejemplo 1

Acido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

10 5 g de ácido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico son hidrogenados a la temperatura ambiente y a presión normal en un aparato sacudidor en 60 ml de etanol con adición de 6 g de níquel Raney en calidad de catalizador. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra con succión el catalizador y se separa el disolvente por destilación en vacío. El residuo sólido remanente es 15 recristalizado en acetato de etilo. De este modo se obtiene el ácido 4-(2',3'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, de punto de fusión 171°C.

20 La sal de ciclohexilamina precipitada en acetato de etilo y recristalizada en acetato de etilo con adición de etanol absoluto funde a 136-137°C con descomposición.

Ejemplo 1a

Acido 4-(2',4'-difluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 1 con un ren-

406526



dimiento de 86%. Punto de fusión 136-137°C.

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina  
140-142°C (en acetato de etilo/metanol 1:1).

5

Ejemplo 1b

Acido 4-(2'-cloro-4'-fluo-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 1, con un  
rendimiento de 73%. Punto de fusión 161-162°C (en benceno/ace-  
tona 9:1).

10

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina:  
131-132°C (en acetona).

Ejemplo 2

Acido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

15

10 g de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-  
-oxo-crotónico son suspendidos en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético  
glacial y son mezclados bajo agitación, gradualmente, con  
10 g de polvo de zinc. La temperatura sube espontáneamente  
y es mantenida en 50°C por medio de calentamiento externo.

20

Después de 20 minutos se filtra con succión sobre Celite  
y se mezcla el filtrado con 150 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico  
2 N. El precipitado es filtrado con succión, lavado, secado  
y recristalizado en acetato de etilo. Rendimiento: 5,6 g  
(56% de la teoría) punto de fusión 152-153°C.

25

406526

9 SEP



Ejemplo 3

Ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico. Punto de fusión 159-161°C.

5

Ejemplo 4

Ácido 4-(2'-metil-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 2 a partir de ácido 4-(2'-metil-4'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico. El producto de reducción es recristalizado en benceno. Punto de fusión 154°C.

10

Rendimiento: 40% de la teoría.

15

Ejemplo 5

a) Éster metílico de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

α) Con polvo de zinc y ácido acético glacial.

8,5 g de éster metílico de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico son suspendidos en 50 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y son mezclados a 40°C, en porciones, con 10 g de polvo de zinc en total. Después de 20 minutos se filtra con succión y el filtrado se mezcla con 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1 N. El precipitado es filtrado con succión y recristalizado en metanol.

20

25



Rendimiento: 6,4 g (75,3% de la teoría);  
punto de fusión: 91-92,5°C.

β) Por hidrogenación catalítica.

Se obtiene el mismo compuesto si se hidrogenan 8 g de éster metílico de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico en acetato de etilo en presencia de níquel Raney a la temperatura ambiente y bajo la presión atmosférica. Una vez terminado la absorción de hidrógeno se separa por filtración del catalizador, se concentra por evaporación el filtrado y se recristaliza el residuo en metanol. Rendimiento: 6,7 g (84% de la teoría); punto de fusión: 91-92,5°C.

b) Acido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado a partir del precedente éster metílico de ácido 4-(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico por hidrólisis alcalina.

Punto de fusión: 152-153°C.

Ejemplo 6

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Se disuelven 2 g de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico en 15 ml de piridina anhidra, se agregan 10 g de polvo de zinc y se calienta durante 2 horas bajo reflujo. Después de este tiempo se separa por decantación, la solución en piridina se mezcla con agua, se la

406526

9



neutraliza por adición de ácido clorhídrico al 15% y luego se extrae por agitación con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es lavada con agua y liberada del disolvente. El residuo remanente es recristalizado en benceno.

5 Se obtienen 1,2 g de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de fusión 161-162°C.

#### Ejemplo 7

#### Acido 4-(2'cloro-4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

10 5,0 g (0,0164 moles) de ácido 4-(2'-cloro-4-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico, 3,68 g (0,080 moles) de ácido fórmico y 4,98 g (0,0493 moles) de trietilamina son mezclados y calentados durante 3 horas a una temperatura de 145-150°C. La mezcla de reacción es incorporada con

15 agitación en 100 ml de agua, es acidificada por adición gota a gota de ácido clorhídrico al 5% y es extraída hasta agotamiento con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo son secados sobre sulfato de sodio, son filtrados y concentrados por evaporación en vacío. El residuo que so-

20 lidifica en forma cristalina, de color pardo amarillo, se recristaliza una vez en benceno y una vez en una mezcla de benceno/acetona (9:1) y se obtienen 1,07 g de cristales incoloros de punto de fusión de 160-161°C. La sal de ciclohexilamina funde a 131-132°C (en acetona).

25

406526



Ejemplo 8

Acido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

20 g de sal sódica de ácido 4-(2'-fluor-4-bife-  
nilil)-4-hidroxi-crotónico fueron disueltos en agua. Por  
5 adición de ácido fórmico se puso en libertad el ácido, se  
filtró con succión, se disolvió en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético  
glacial y se mezcló con 30 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concen-  
trado. La solución, inicialmente transparente, dejó separar-  
se en el transcurso de 5 días 16 g (83% de la teoría) de  
10 ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico de punto de  
fusión 157-161°C. Después de recristalización en ácido acé-  
tico glacial: 14,7 g (80% de la teoría) de punto de fusión  
161-163°C.

15

Ejemplo 9

Acido 4-(2'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

6 g (0,02 moles) de ácido 4-(2'-nitro-4-bifenilil)-  
-4-oxo-butírico son hidrogenados en un autoclave de Parr a  
la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión en 100 ml  
20 de etanol con 2 g de níquel Raney en calidad de catalizador.  
Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno,  
se filtra con succión el catalizador y se separa el disolven-  
te por destilación en vacío. El aceite remanente es disuelto  
en acetato de etilo, es filtrado sobre carbón animal y por  
25 medio de ciclohexilamina se precipita la sal ciclohexilamí-

9 SET. 1972

406526



nica de ácido 4-(2'-amino-4'-bifenilil)-4-oxo-butírico. Esta sal, después de la recristalización en acetato de etilo/isopropanol funde a 150-152°C (con descomposición). El rendimiento es de 3 g.

5

#### Ejemplo 10

Acido 4-(4'-amino-2'-fluor-4'-bifenilil)-4-oxo-butírico.

4,5 g de ácido 4-(2'-fluor-4'-nitro-4'-bifenilil)-4-oxo-butírico son hidrogenados en 200 ml de etanol con adición de 2,5 g de níquel Raney en calidad de catalizador en un autoclave de Parr a la temperatura ambiente y 5 atmósferas de presión. Después de absorción de la cantidad calculada de hidrógeno, se filtra con succión el catalizador y se concentra el disolvente hasta 1/4 del volumen. Los cristales separados al enfriar de ácido 4-(4'-amino-2'-fluor-4'-bifenilil)-4-oxo-butírico son filtrados con succión y recristalizados en etanol. Funden a 184-185°C con descomposición.

La sal de ciclohexilamina recristalizada en etanol absoluto funde con descomposición a 169-170°C.

#### Ejemplo 11

Acido 4-(4'-amino-4'-bifenilil)-4-oxo-butírico

10 g (0,0334 moles) de ácido 4-(4'-nitro-4'-bifenilil)-4-oxo-butírico son disueltos en 200 ml de metanol y son hidrogenados a la temperatura ambiente y



5 atmósferas de presión con adición de 3 g de níquel Raney en calidad de catalizador. Una vez ha sido absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, se agrega dioxano, se disuelven los cristales separados con ligero calentamiento, se filtra con succión el catalizador y se separa el disolvente por destilación en vacío.

Se obtienen 8,5 g de ácido 4-(4'-amino-4-bifenilil)-4-oxo-butírico (descomposición a partir de 234°C). Para la transformación en su sal de ciclohexilamina, el ácido es disuelto en dioxano y es mezclado con la cantidad calculada de ciclohexilamina. El precipitado separado se recristaliza en etanol. Este funde a 192°C con descomposición.

15

Ejemplo 12

Ester etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

Preparado análogamente al Ejemplo 5 por hidrogenación catalítica de 4,2 g de éster etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico en acetato de etilo con níquel Raney en calidad de catalizador. Punto de fusión 99-100°C (en metanol).

20

Rendimiento: 2,2 g (52% de la teoría).

25

406526



Ejemplo 13

Acido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

5 1,0 g (3,3 milimoles) de éster etílico de ácido 4-(4'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico son puestos en ebullición durante 2 horas en 10 cm<sup>3</sup> de metanol en presencia de 0,2 g de hidróxido de sodio en 1 cm<sup>3</sup> de agua. A continuación se concentra, se diluye con agua, se pone en libertad el ácido por adición de ácido clorhídrico y se recristaliza en ácido acético glacial.

10 Punto de fusión 176-178°C.

Ejemplo 14

Acido 4-(4'-cloro-2'-ciano-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

15 Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(4'-cloro-2'-ciano-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico de punto de fusión 208-210°C. Rendimiento: 84% de la teoría.

Punto de fusión: 208-209°C. (en acetato de etilo/acetona: 1:1).

20

Ejemplo 15

Ester etílico de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico.

25 La mezcla de 15,0 g (0,0552 moles) de ácido 4-(2'-fluor-4-bifenilil)-4-oxo-butírico, 150 ml de etanol

406526



y 2,25 ml de ácido sulfúrico concentrado se pone en ebullición bajo reflujo durante 5 horas. Se incorpora la mezcla de reacción, con agitación, en 1 kg de agua helada y se extrae hasta agotamiento con 500 ml de éter en total. Los extractos en éter son lavados con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, son secados sobre sulfato de sodio y concentrados por evaporación en vacío. El residuo, después de la recristalización en éter de petróleo funde a 53°C.

5

10 Rendimiento: 11,55 g (70% de la teoría).

Ejemplo 16

Acido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-butírico

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido 4-(3'-cloro-4-bifenilil)-4-oxo-crotónico de punto de fusión 167-169°C. Después de dos recristalizaciones en benceno/acetato de etilo (1:1) y otra recristalización más en acetato de etilo, el compuesto funde a 146-147°C. Rendimiento: 47% de la teoría.

15

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamina: 156-157°C (en acetato de etilo con adición de metanol).

20

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden incorporar para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias

25

406526



activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 hasta 400 mg, preferiblemente de 80 hasta 300 mg, y la dosis diaria es de 100 hasta 1000 mg.

5                   Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana el 17 de Marzo 1971, con el nº P 21 12 716.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

15

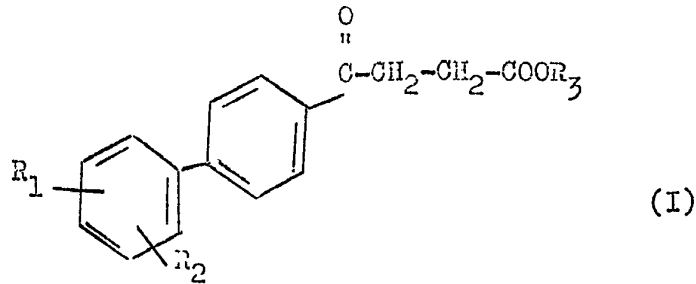
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de In-  
20      vención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxobutíricos y sus ésteres de la fórmula general I

*Res*

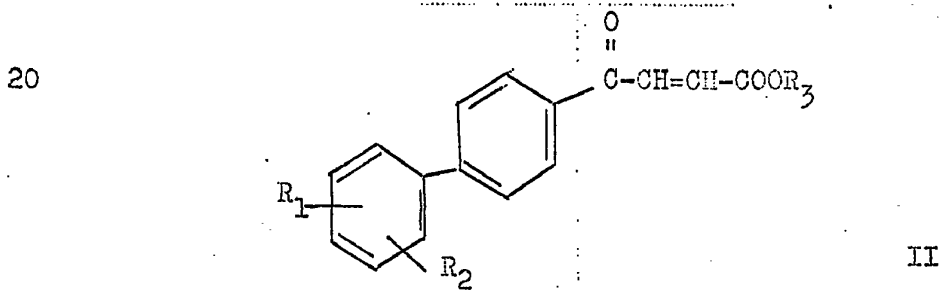
25-8-72

-19-



10 en la que  $R_1$  significa un átomo de halógeno, el grupo ciano, o un grupo amino eventualmente sustituido por un radical acilo con 1 a 4 átomos de carbono;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, halógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; y  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, y, caso de que  $R_3$  represente un átomo de hidrógeno, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se reduce en un disolvente un ácido 4-(4-bifenilil)-4-oxo-crotónico o sus ésteres de la fórmula general

15 II



25

*pe*

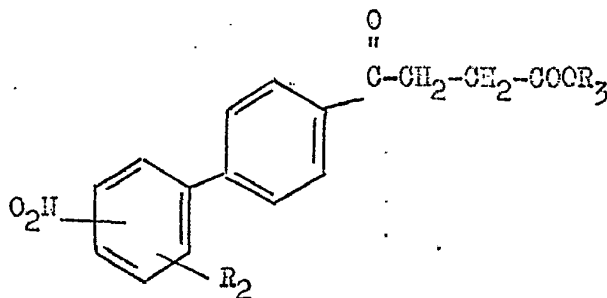
406526

9 S



en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido arriba;  
o se reduce en un disolvente, un compuesto de la fórmula  
general III

5



III

10 en la que  $R_2$  y  $R_3$  son como se han definido inicialmente;  
y, caso de que se obtenga un compuesto de la fórmula  
general I en la que  $R_3$  representa un radical alcoholo,  
se transforma éste en caso deseado por medio de hidrólisis  
en el ácido libre y, caso de que se obtenga un compuesto  
15 de la fórmula general I, en la que  $R_3$  significa  
un átomo de hidrógeno, se transforma éste en caso deseado  
en una sal con una base orgánica o inorgánica o en  
un éster de la fórmula general I.

20 2.- Procedimiento según las reivindicación  
1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por  
medio de hidrógeno activado catalíticamente a temperaturas  
entre 0 y 40°C y con una presión de hidrógeno de 1  
a 5 atmósferas.

25 3.- Procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por me-

Re



dio de zinc en presencia de ácido acético o piridina.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo por medio de ácido fórmico en presencia de una amina terciaria a temperaturas elevadas, preferiblemente a temperaturas entre 130 y 170°C.

5.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 4-(4-bifenilil)-4-oxobutíricos y sus ésteres.

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

Esta Memoria consta de ventidos hojas escritas por una sola cara.

9 SET. 1972

Madrid,

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder

Re