



ESPAÑA

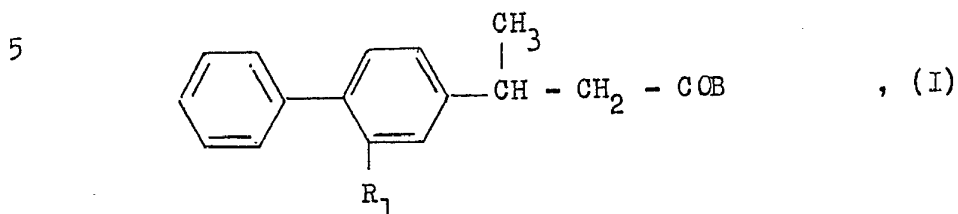
19 ES	11 21	NUMERO 446,692	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 3 ABR. 1976	

P.- 60.922
Case 5/601 V

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 23 41 507.8	16.8.73	Rep.Fed.A1.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C // A61K	429.278
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS 3-(4-BIFENIL)-BUTIRICOS, SUS ESTERES Y AMIDAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
Dr. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-7950 Biberach/Riss, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Wolfhard Engel, Dr. Helmut Pfeiffer, Dr. Ernst Seeger y Dr. Günther Engelhardt		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y amidas de la fórmula general I,



10 así como de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que B signifique el grupo hidroxilo.

Los compuestos de la fórmula general I poseen propiedades farmacológicamente valiosas; especialmente, tienen un efecto antiflogístico.

15 En la fórmula general I anterior:

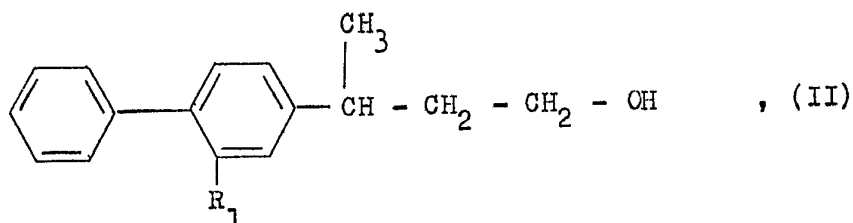
R_1 significa un átomo de cloro o flúor; y

B significa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o el grupo amino.

20 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en que B significa el grupo hidroxilo, se oxidan carbonilos de la fórmula general

25



5

en la que el radical R_1 tiene los significados arriba indicados.

La oxidación se efectúa con agentes oxidantes fuertes
 10 tales como, por ejemplo, permanganato de metal alcalino, óxido de cromo hexavalente, cromatos o bicromatos de metales alcalinos.

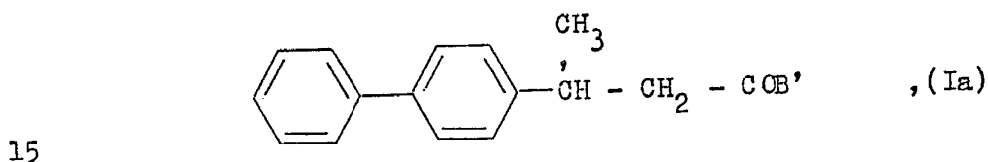
La oxidación con permanganato de potasio se lleva a
 cabo preferiblemente en solución neutra o alcalina, y la
 15 oxidación con óxido de cromo hexavalente se lleva a cabo en solución acuosa o en ácido mineral, preferiblemente en ácido sulfúrico, a temperaturas entre -10° y $+80^\circ\text{C}$.

Un ácido de la fórmula general I (aquí significa B el
 grupo hidroxilo), puede ser transformado en caso deseado a
 20 continuación, de manera en sí conocida, en sus ésteres.

Los ácidos de la fórmula general I, en que B signifi-
 ca el grupo hidroxilo, pueden ser transformados en caso de-
 seado en sales, por ejemplo en las sales con bases orgáni-
 cas o inorgánicas. Como bases orgánicas se han acreditado
 25 especialmente dietanolamina, morfolina, ciclohexilamina y

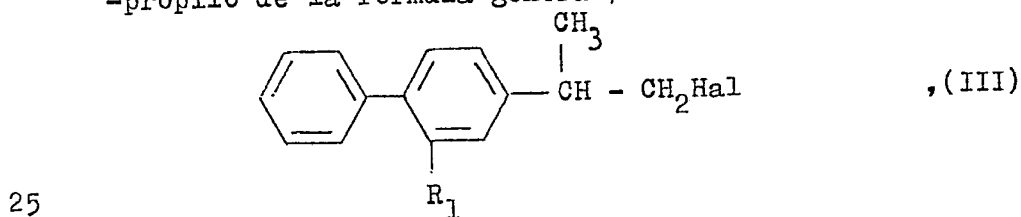
piperazina.

Si se quieren obtener compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el grupo amino, se hace reaccionar con amoníaco un éster de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, preferiblemente en un alcohol o en un hidrocarburo aromático, a temperatura elevada y a presión elevada. No obstante, pueden obtenerse también las amidas de ácido de la fórmula general I haciendo reaccionar con amoníaco un compuesto de la fórmula general



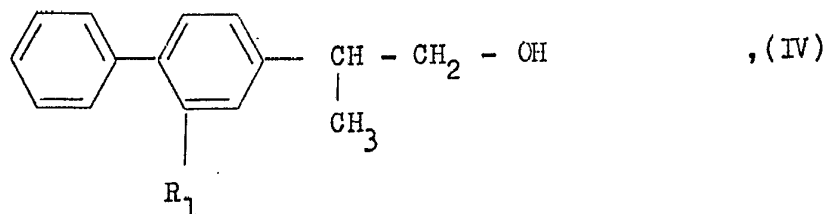
en la que B' representa un átomo de halógeno, es decir un halogenuro de ácido.

Los compuestos de partida de la fórmula general II se obtienen partiendo de un halogenuro de 2-(4-bifenilil)-1-propilo de la fórmula general,



en la que Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un
 átomo de yodo o de bromo, por transformación en un compues
 to de Grignard y subsiguiente reacción con paraformaldehi
 do. La reacción se efectúa en un éter tal como dietiléter
 5 o dioxano a temperaturas hasta del punto de ebullición del
 disólvente utilizado. Los compuestos de la fórmula III
 pueden ser preparados, por ejemplo, del siguiente modo:
 por reacción de un bifenilo adecuadamente sustituido con
 cloruro de éster monoetilico de ácido oxálico y con cloru
 10 ro de aluminio anhidro se obtiene el correspondiente éster
 de ácido 2-(4-bifenilil)-glioxílico, que con un mol de bro
 muro de metilmagnesio proporciona un ácido 2-(4-bifenilil)-
 -2-hidroxipropiónico. De acuerdo con métodos de reducción
 en sí conocidos, por ejemplo mediante ácido yodhídrico en
 15 ácido acético, puede obtenerse a partir de esto el corres
 pondiente ácido 2-(4-bifenilil)-propiónico; la reducción
 de este ácido con hidruro de litio y aluminio en éter con
 duce luego a un 2-(4-bifenilil)-propanol de la fórmula ge
 neral,

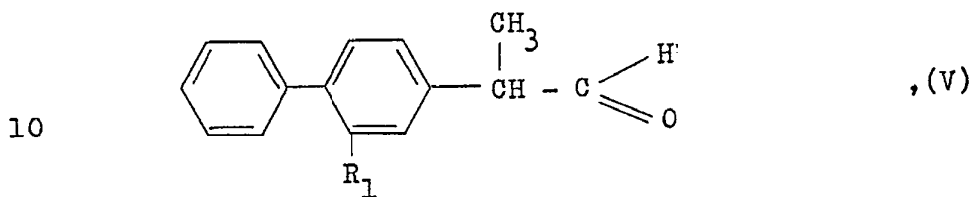
20



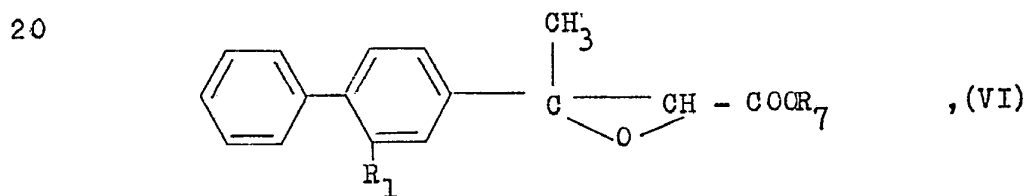
25

que por calentamiento con un trihalogenuro de fósforo, por ejemplo con tribromuro de fósforo, puede ser transformado en el correspondiente compuesto de la fórmula general III.

Los compuestos de la fórmula general IV pueden ser preparados también a partir de hidrotropaaldehydos sustituidos de la fórmula general,



por reducción con borohidruro de sodio en un disolvente, por ejemplo en un alcohol tal como metanol o etanol. Los hidrotropaaldehydos sustituidos de la fórmula general V se obtienen a su vez, por ejemplo, a partir de ésteres de ácido 4-bifenil- α , β -epoxi- β -metil-hidrocínámico de la fórmula general,



25 por calentamiento en solución alcohólica a temperaturas has

ta del punto de ebullición del disolvente en presencia de una lejía alcalina. Los compuestos de la fórmula general VI pueden obtenerse a su vez a partir de 4'-fenil-acetofenonas conocidas en la bibliografía por acción de un éster de ácido cloroacético en presencia de amida de sodio en solución bencénica a temperaturas entre 0 y 100°C, preferiblemente a 10 hasta 20°C.

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

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

- | | | |
|----|---|-----|
| | Acido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico | = A |
| 15 | Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico | = B |
| | y | |
| | 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butiramida | = C |

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 ulcerogénesis y su toxicidad aguda después de administración por vía oral a la rata.

25 a) Edema con caolín de la pata posterior de la rata

La provocación del edema se efectuó de modo correspondiente a los datos de HILLEBRECHT (Arzneimittel-Forsch. 4, 607 (1954)) por la inyección por vía subplantar de 0,05 ml de una suspensión al 10% de caolín en solución al 0,85 % de NaCl. La medición del espesor de la pata se llevó a cabo con ayuda de la técnica indicada por DOEPFNER y CERLETTI (Int. Arch. Allergy Immunol. 12, 89 (1958)).

Ratas FW-49 machos con un peso de 120-150 g recibieron las sustancias a ensayar 30 minutos antes de la provocación del edema, por sonda de garganta. 5 horas después de la provocación del edema se compararon los valores de hinchazón promediados de los animales tratados con sustancia de ensayo con los valores de los animales testigo tratados de manera figurada. 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 hinchazón (DE_{35}).

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

Para la provocación del edema sirvió, de acuerdo con 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. Las sustancias de ensayo fueron administradas 60 minutos antes de la provocación del edema.

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

5 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. Los animales recibieron las sustancias a ensayar en cuanto a un efecto ulcerógeno en 3 días sucesivos, una
10 vez por día, en forma de trituración en tilosa administrada por sonda de garganta. Cuatro 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
15 de las diferentes dosis tenían por lo menos una úlcera se calculó, de acuerdo con LITCHFIELD y WILCOXON (J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99 (1949)), la DE_{50} .

d) Toxicidad aguda.

La DL_{50} fue determinada después de administración por
20 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
25 porcentaje de los animales que murieron en el espacio de

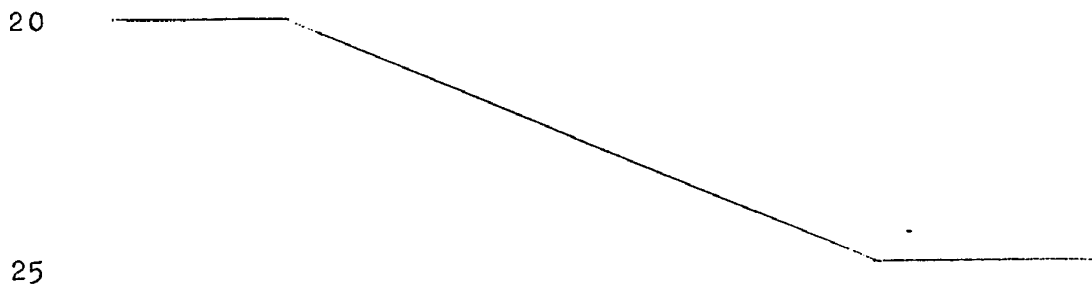
14 días después de las diferentes dosis.

e) Los índices terapéuticos, como medida de la amplitud terapéutica, fueron calculados por formación del cociente entre la DE_{50} para la ulcerogénesis o entre la DL_{50} oral en la rata y la DE_{35} determinada en la rata en el ensayo en cuanto a un efecto antiexsudativo (valor medio entre el del ensayo del edema con caolín y el ensayo del edema con carragenina).

Los resultados logrados en estos ensayos están recopilados en la siguiente Tabla:

Los compuestos mencionados superan a la conocida fenilbutazona en su deseado efecto antiflogístico.

La toxicidad y la ulcerogénesis de estas sustancias no son acrecentadas en la medida en que se hubiera podido esperar según el aumento del efecto antiflogístico. Los índices terapéuticos esencialmente más favorables que resultan de ello permiten esperar para los compuestos mencionados una amplitud terapéutica claramente más favorable que la que es conocida para la fenilbutazona.



Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ per-oral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ per-oral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad aguda en la rata mg/kg	Indice terapéutico
Fenilbutazona	58	69	63,5	1864	13,6
A	11	9,3	10,1	970	96
B	10,5	9,4	9,95	980	98,5
C	26,0	26,0	26,0		

Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo
DI₅₀/DE₃₅

Límites de confianza con 95% de probabilidad

Sustancia	Edema con caolín DE ₃₅ per-oral mg/kg	Edema con carragenina DE ₃₅ per-oral mg/kg	Valor medio DE ₃₅ mg/kg	Toxicidad mg/kg
Fenilbutazona	58	69	63,5	864
A	11	9,3	10,1	970
B	10,5	9,4	9,95	980
C	26,0	26,0	26,0	

Toxicidad aguda en la rata		Indice terapéutico
mg/kg	Límites de confianza con 95% de probabilidad	Proporción entre efecto tóxico y efecto antiexsudativo DL_{50}/DE_{35}
864	793 - 942	13,6
970	740 - 1270	96
980	649 - 1480	98,5

Sustancia	Valor medio DE ₃₅	Efecto ulcerógeno		Indice terapéutico
		DE ₅₀ (U) mg/kg	Margen de confianza con 95% de probabi- lidad mg/kg	
Penilbutazona	63,5	1,06		Proporción entre efecto ulceró- geno y efecto antiexsudativo DE ₅₀ (U)/DE ₃₅ 1,67
A	10,1	28,0	15,38 - 50,96	2,77
B	9,95	27,0	15,88 - 45,90	2,71
C	26	81,0	64,80 - 101,25	3,12

Sustancia	Valor medio DE ₃₅	Efecto ulcerógeno		Propor- geno y
		DE ₅₀ (U) mg/kg	Margen de confianza con 95% de probabi- lidad mg/kg	
Fenilbutazona	63,5	106		
A	10,1	28,0	15,38 - 50,96	
B	9,95	27,0	15,88 - 45,90	
C	26	81,0	64,80 - 101,25	

Indice terapéutico

Proporción entre efecto ulceró
geno y efecto antiexsudativo

$$DE_{50}(U)/DE_{35}$$

1,67

2,77

2,71

3,12

Los siguientes Ejemplos explican el invento con mayor detalle:

Ejemplo 1.

Acido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

5 A una suspensión de 7,30 g (0,0299 moles) de 3-(2-
-flúor-4-bifenilil)-1-butanol, 2,24 g (0,040 moles) de hi
dróxido de potasio y 150 ml de agua se añade gota a gota
a aproximadamente + 10°C en el espacio de una hora una so
lución de 7,9 g (0,05 moles) de permanganato de potasio
10 en 600 ml de agua. A continuación se agita durante dos
horas a la temperatura ambiente y durante 4 horas a 60°C.
Después del enfriamiento se separa el precipitado por fil
tración y se lava ulteriormente con agua caliente. La por
ción acuosa libre de permanganato se extrae con éter, la
15 solución acuosa se acidifica, y por extracción con éter y
cloruro de etileno se obtiene el ácido carboxílico bruto,
que es purificado por cromatografía sobre gel de sílice.
Después de la recristalización en ciclohexano/éter de pe
tróleo (proporción en volumen 1:1) el ácido 3-(2-flúor-4-
20 -bifenilil)-butírico puro funde a 96-97°C. Rendimiento:
0,66 g (9% de la teoría).

Ejemplo 2.

Acido 3-(2-cloro-4-bifenilil)-butírico

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de
25 3-(2-cloro-4-bifenilil)-1-butanol por oxidación con solu

ción acuoso-alkalina de permanganato de potasio.

Rendimiento: 7% de la teoría. Punto de fusión: 117-118°C (en ciclohexano).

Ejemplo 3

5. Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

Se calientan a reflujo 15,0 g (0,0582 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico con 30,0 g de cloruro de tionilo (0,252 moles) durante 60 minutos de 150 ml de benceno absoluto. El cloruro de ácido bruto, que queda después de haber separado por destilación el disolvente y el cloruro de tionilo en exceso, es disuelto en 200 ml de dioxano anhidro y es saturado con amoníaco gaseoso, con agitación y enfriamiento. Después de terminada la introducción de amoníaco se prosigue la agitación durante 30 minutos más, luego la carga de reacción se incorpora en 1.500 ml de agua y se filtra con succión el precipitado separado.

Se obtienen 13,0 g (87% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-122°C (en etanol).

Ejemplo 4.

Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

Una solución de 10,35 g (0,0375 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, obtenido como en el Ejemplo 3, en 40 ml de acetona, es añadida gota a gota

a una temperatura de + 10°C con agitación, a 75 ml de solución acuosa al 30% de amoníaco. Una vez terminada la adición, se continúa agitando durante 15 minutos, a continuación se incorpora la mezcla de reacción en 300 ml de agua, se filtra con succión el precipitado formado y se lava ulteriormente bien con agua. Luego se disuelve el producto bruto en acetato de etilo/dietiléter (1:1), se seca y se separa el disolvente por destilación. El residuo remanente es recristalizado en etanol. Se obtienen 7,5 g (78% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

Ejemplo 5

Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

En una masa fundida de 4,4 g (0,017 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico se introduce una corriente de amoníaco. Se calienta durante 3 horas a 120-130°C, luego durante 4 horas a 180-190°C, y se deja enfriar.

Rendimiento: 3,4 g (78% de la teoría). Punto de fusión 120-121°C (en etanol).

Ejemplo 6

Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

12,9 g (0,05 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico son disueltos en 75 ml de tetrahidrofurano absoluto y son mezclados gota a gota con agitación con 5,05 g (0,05 moles) de trietilamina absoluta. En la solución en

friada a -20 hasta -30°C se incorporan gota a gota 5,4 g (0,05 moles) de éster etílico de ácido clorofórmico. Se continúa agitando durante 15 minutos a esta temperatura, se introduce amoníaco gaseoso seco hasta una reacción claramente amoniacal, se continúa agitando durante 4 horas a la temperatura ambiente y se deja reposar durante 12 horas. El residuo que queda después de haber separado por destilación el disolvente se recoge en éter, y la solución en éter se extrae por agitación sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, con agua, con amoníaco diluido y nuevamente con agua. A partir de la solución en éter se separa el disolvente por destilación y el residuo sólido remanente se recristaliza en etanol. Se obtiene la deseada amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C con un rendimiento de 6,8 g (53% de la teoría).

Ejemplo 7

Amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

Se calienta a 100°C durante 2 horas en un autoclave una mezcla de 6,5 g (0,023 moles) de éster etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico, 100 ml de metanol y 100 ml de amoníaco acuoso al 30%, luego se concentra por evaporación hasta sequedad, se añaden 50 ml de agua y se extrae por agitación con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es concentrada por evaporación y el

residuo remanente es recristalizado en etanol. De este modo se obtienen 4,72 g (80% de la teoría) de amida de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico de punto de fusión 120-121°C.

5

Ejemplo 8

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y 100 ml de etanol anhidro son mezclados con 1,96 g (0,02 moles) de ácido sulfúrico concentrado, y son
10 puestos en ebullición a reflujo y con exclusión de la humedad. Después de ello se separa por destilación bajo presión reducida la cantidad principal del alcohol en exceso y se añade el residuo de destilación a una cantidad cinco veces mayor de hielo/agua. Se separa la capa orgánica y
15 se extrae con éter todavía tres veces más. Las capas orgánicas reunidas son desacidificadas con solución acuosa concentrada de carbonato de sodio, son lavadas con agua a neutralidad, secadas sobre sulfato de sodio y destiladas. P. de eb. 0,1 mm de Hg 154-170°C. Punto de fusión: 44-
20 -45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 22,7 g (79% de la teoría).

Ejemplo 9

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-
25 -butírico y 8,06 g (0,175 moles) de etanol, 0,5 g de ácido

para-toluensulfónico y 100 ml de cloroformo son calentados a reflujo en el aparato separador de agua, hasta que ya no se separa nada de agua más.

5 Una vez terminada la reacción se deja enfriar, el ácido catalizador se lava con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se separa por destilación el agente de arrastre, pasando al mismo tiempo los restos del agua de lavado, y se destila el residuo en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm de Hg 149-168°C. Punto
10 de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 21,5 g (75% de la teoría).

Ejemplo 10

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

15 25,83 g (0,1 moles) de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico y 13,82 g (0,2 moles) de etanol, 100 ml de cloruro de etileno y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado son calentados a reflujo durante 10 horas y con exclusión de la humedad. Después del enfriamiento se separa la capa orgánica inferior, se la lava con agua, con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, se
20 separa por destilación el agente de extracción y se destila el residuo en alto vacío. P. de eb. 0,1 mm de Hg 150-170°C, punto de fusión: 44-45°C (en éter de petróleo). Rendimiento: 23,0 g (80% de la teoría).

25

Ejemplo 11

Ester etílico de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico

0,5 g (0,011 moles) de etanol en 3 ml de piridina son mezclados cuidadosamente, enfriando con hielo, con 2,00 g (0,0072 moles) de cloruro de ácido 3-(2-flúor-4-bifenilil)-butírico (preparado como en el Ejemplo 8). A continuación se calienta durante 10 minutos sobre baño María. Se vierte en hielo/agua y se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. El éster separado en forma oleosa es recogido en éter, es lavado con agua, con solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua, es secado sobre sulfato de sodio y concentrado por evaporación. El residuo se destila en alto vacío, p. de eb. 0,1 mm de Hg 145-170°C y se recristaliza finalmente en éter de petróleo. Se obtienen 1,45 g (71% de la teoría) de cristales incoloros de punto de fusión.44-45°C.

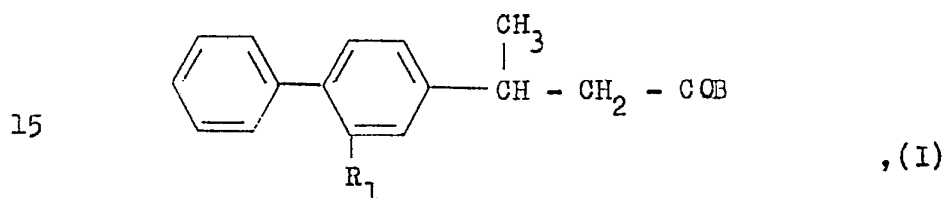
Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados, para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas de la fórmula general I, en las formas de preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es de 50 a 400 mg, preferiblemente de 100 a 300 mg y la dosis diaria es de 100 a 1000 mg, preferiblemente de 150 a 600 mg.

25

REIVINDICACIONES

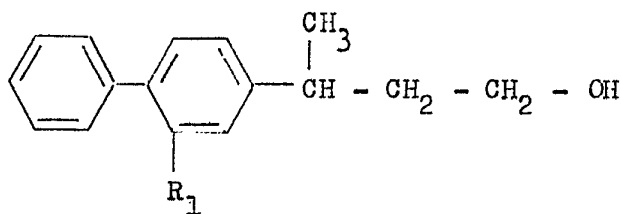
5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos 3-(4-bifenilil)-butíricos, sus ésteres y amidas de la fórmula general I,



20 en la que el radical R_1 representa un átomo de cloro o de flúor y B representa el grupo hidroxilo, un grupo alcoxi o aralcoxi o el grupo amino y, caso de que B signifique el grupo hidroxilo, de sus sales con bases orgánicas e inorgánicas, caracterizado porque se oxidan carbinoles de la fórmula general

25



5

en la que R_1 es como arriba se ha definido, y los racematos eventualmente obtenidos se desdoblan mediante cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas en sus dos componentes ópticamente activos individuales y, en caso deseado, compuestos de la fórmula general I así obtenidos, en la que B es el grupo hidroxilo, se transforman, de acuerdo con métodos en sí usuales, en sus ésteres o en sus sales mediante bases orgánicas o inorgánicas o, caso de que se desee, para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que B significa el radical amino, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general I, en la que B representa un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, con amoníaco a temperaturas elevadas.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la oxidación con permanganatos de metal alcalino se lleva a cabo en solución neutra o alcalina, la oxidación con óxido de cromo hexavalente se lleva a cabo en solución acuosa o en ácido mineral, o la oxidación con cromatos o bicromatos de metales alcalinos se lleva a

25

cabo a temperaturas entre -10° y $+ 80^{\circ}\text{C}$.

3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
ACIDOS 3-(4-BIFENILIL)-BUTIRICOS, SUS ESTERES Y AMIDAS".

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

Esta Memoria consta de veintidos hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 3 ABR. 1976

P.A.

10

Alberto de E. 
Por Repara

15

20

25