

E 4-2665⁺ D

256962



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

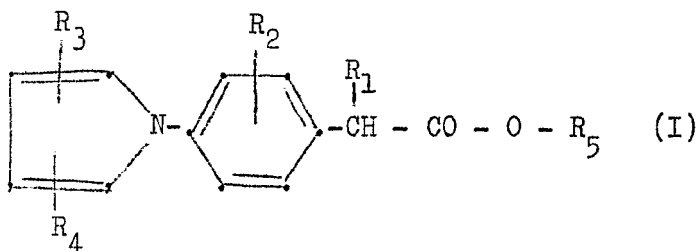
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS ACIDOS FENILACETICOS SUBSTITUIDOS Y DE SUS ESTERES", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos substituidos y de sus ésteres y sus sales con propiedades valiosas farmacológicamente.

5. Los ácidos fenilacéticos substituidos y sus ésteres que corresponden a la fórmula general



10.



en la que

R_1 significa un grupo alquílico inferior

R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior c un átomo de halógeno y

5. R_3 , R_4 y R_5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos alquílicos inferiores,

así como las sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I con bases inorgánicas y orgánicas no se habían descrito hasta el presente.

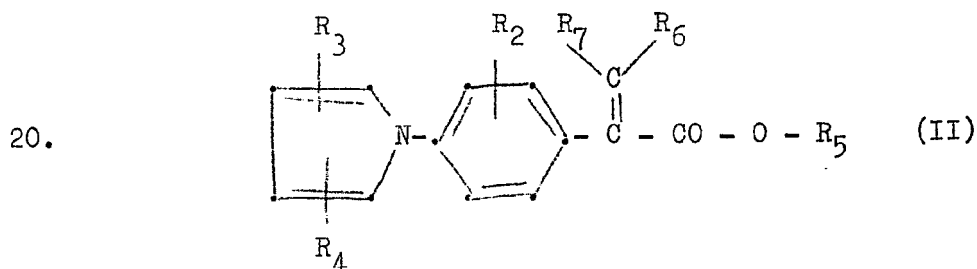
10. Como ahora se ha hallado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, antipirética y antiflogística con índice terapéutico favorable. Estas propiedades los caracterizan como materias activas para aliviar y eliminar dolores de orígenes diferentes y para el tratamiento de procesos de enfermedades reumáticas y de otras enfermedades inflamatorias. La administración puede efectuarse oral, rectal o parentéricamente.

20. En los compuestos de la fórmula general I en las materias de partida correspondientes citadas más abajo R_1 es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo



- metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico, neopentílico, n-hexílico o isohexílico. R_2 es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico,
5. n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o terci-butílico y como átomo de halógeno, por ejemplo cloro, bromo o fluor. Los grupos alquílicos inferiores R_3 y R_4 son por ejemplo, grupos metílicos, etílicos, n-propílicos o isopropílicos. Un grupo alquílico inferior R_5 es por ejemplo el
10. grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, terci-butílico, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

- Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I y de las sales de los ácidos carboxí-
15. licos que caen bajo esta fórmula general, con bases inorgánicas y orgánicas se reduce un compuesto de la fórmula general II





en la que

R_7 y R_6 significan hidrógeno o grupos alquílicos inferiores de en conjunto a lo sumo 4 átomos de carbono,

5. R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con hidrógeno activado catalíticamente hasta fijación de la dosis esencialmente equimolar, o hidrogeno naciente y en caso deseado un ácido carboxílico obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

10.

Por ejemplo se hidrógena un compuesto de la fórmula general II en presencia de un catalizador de metal noble, como platino sobre carbón, en ácido acético glacial o etanol a temperatura normal o presión módicamente

15.

elevada, o se reduce uno de tales compuestos mediante sodio y un alcohol inferior o mediante amalgama de sodio y agua.

Las materias de partida de la fórmula general II se pueden preparar por ejemplo mediante reacción de compuestos p-(1-pirril)-fenílicos organometálicos, como por ejemplo de p-(1-pirril)-fenilitio eventualmente substituido correspondiendo a la definición para R_2 , R_3 y R_4 o bromuro p-(1-pirril)-fenilnagnésico con ácido pirúvico u otro ácido 2-oxoalcánico inferior, para formar ácidos

20.



- 2-[p-(1-pirril)-fenil]-2-hidroxi-alcánicos eventualmente substituidos , en caso deseado transformación de los mismos en ésteres alquílicos inferiores y en todo caso a continuación desdoblamiento de agua, por ejemplo mediante calentamiento con ácido mineral. Los ácidos 2-[p-(1-pirril)-fenil]-2-hidroxi-alcánicos y sus ésteres alquílicos inferiores precipitados se pueden preparar asimismo mediante otra reacción organometálica, que consta en la reacción de ácidos p-(1-pirril)-fenilglioxílicos eventualmente substituidos que corresponden a la definición para R_2 , R_3 y R_4 con haluros alquilmagnésicos inferiores. Los ácidos 2-hidroxi-alcánicos substituidos de la fórmula general II con átomos de hidrógeno como R_6 y R_7 se obtienen en caliente por ejemplo asimismo mediante adición de ácido cianhídrico a acetofenonas substituidas correspondientes, hidrólisis de la cianhidrina obtenida mediante ácidos minerales concentrados en caliente para formar 2-hidroxi-alcanamidas substituidas correspondientes y otra hidrólisis de las últimas mediante lejías alcalinas.
20. Los compuestos de la fórmula general I, se obtienen en el procedimiento según la invención como racematos de las formas ópticamente activas (+) y (-), a menos que no se utilicen materias de partida ópticamente activas en el procedimiento apropiado para esto. Los racematos se desdoblan en forma de por sí conocida en los enantiómeros ópticamente activos. Por ejemplo, se hace reaccionar
5.
10.
15.
25.



- los ácidos carboxílicos libres racémicos, que caen bajo la fórmula general I con bases orgánicas ópticamente activas, como por ejemplo (+)- y (-)-alfa-fenil-etilamina [(+)- y (-)-alfa-metil-bencilamina], cinconidina, cinconina o brucina,
5. en disolventes orgánicos o en agua para formar pares de sales diastereómeras, de las cuales se separa la difícilmente soluble, eventualmente tras concentrado y/o refrigeración. Como disolventes orgánicos se eligen aquellos, en los cuales constan entre las dos sales enantiómeras de diferencia de solubilidad lo más grande posible, de forma que se alcance una separación lo más amplia posible y eventualmente asimismo la dosis de la base utilizada, ópticamente activa puede alcanzar hasta una mitad del equivalente molar. Por ejemplo se realiza
10. la formación de sal en un alcohol inferior, como etanol o isopropanol, en acetona o dioxano o en mezclas de éstos u otros disolventes. Las formas ópticamente activas pueden mostrar en sus propiedades farmacológicas diferencias considerables. Por ejemplo el ácido (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico muestra acciones analgésica y antiflogística más fuertes que
15. el ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico.
- 20.

Como sales eventualmente preparables de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I se citan por ejemplo las sales sódica, potásica, lítica, magnésica, cálcica y amónica, así como sales con etilamina,

25. trietilamina, 2-amino-etanol, 2,2'-imino-dietanol, 2-dimetil-



amino-etanol, 2-dietilamino-etanol, etilendiamina, bencilamina, procaina, pirrolidina, piperidina, morfolina, 1-etil-piperidina o 2-piperidino-etanol o con intercambiadores de iones básicos.

5. Los nuevos compuestos de la fórmula general I, así como las sales de los ácidos carboxílicos libres que caen bajo esta fórmula se administran como se cita más adelante, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias se encuentran entre 50 y 3000 mg para pacientes adultos,
10. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen como materia activa, de preferencia de 10 a 500 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal de un ácido libre que cae bajo esta fórmula con una base orgánica o inorgánica tolerable farmacéuticamente. De los compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 es diferente de hidrógeno, y de las sales correspondientes pueden utilizarse no sólo los racematos sino también un enantiómero ópticamente activo, como materia de partida.
20. En formas unitarias de dosis para la utilización peroral se encuentra el contenido de materia activa de preferencia entre el 10% y el 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo, con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata
- 25.



= 8 =

- ta, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas
5. o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener, por ejemplo, todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para
10. determinar dosis diferentes de materia activa. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un ablandador, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla
15. con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En cápsulas blandas, la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados,
20. como polietilenglicoles líquidos, en donde pueden adicionarse asimismo estabilizadores.

Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una

25. masa de base para supositorios a partir de triglicéridos natu-



= 9 =

- rales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados, y las cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles. Las soluciones
5. de ampollas para la administración parentérica, en particular intramuscular o intravenosa contienen, por ejemplo, un compuesto de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión ya acuosa con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como de estabilizadores, o una
10. solución acuosa de una sal acuosoluble tolerablemente farmacéuticamente de un ácido libre que cae bajo la fórmula general I.

- Como otras formas de aplicación parentérica pueden entrar en consideración por ejemplo con los agentes auxiliares usuales, lociones, tinturas y pomadas elaboradas para la aplicación percutánea.
- 15.

Las recetas siguientes aclaran en detalle la preparación de tabletas y grageas:

- a) 1000 gramos de materia activa, por ejemplo ácido
20. 2- [p-(1-pirril)-fenil]-butírico se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 gramos de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco y
25. 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido



- silícico altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10000 tabletas de 200 mg de peso cada una y 100 mg de contenido de materia activa, que eventualmente pueden estar provistas con ranuras de partición para afinar la dosificación.
- 5.
- b) 200 gramos de materia activa, por ejemplo ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico, se mezclan bien con 16 gramos de almidón de maíz y 6 gramos de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución
10. de 2 gramos de ácido esteárico, 6 gramos de etilcelulosa y 6 gramos de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se granula por un tamiz III (Ph. Helv. V). El granulado se seca aproximadamente durante 14 horas y luego se bate por un tamiz III-IIIa. A continuación se mezcla con
15. 16 gramos de almidón de maíz, 16 gramos de talco y 2 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 1000 núcleos de grageas. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 gramos de laca, 7,5 gramos de goma arábiga, 0,15 gramos de colorante, 2 gramos de anhídrido silícico altamente disperso,
20. 25 gramos de talco y 53,35 gramos de azúcar, y se seca. Las grageas obtenidas pesan 360 mg cada una y contienen 200 mg de materia activa cada una.
- c) 50,0 gramos de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico se disuelven en una mezcla de 232 cc de lejía de sosa 1n
25. y 500 cc de agua hervida, exenta de pirógenos y la solución



= 11 =

EJEMPLO 1

- 0,30 gramos de éster etílico del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-acrílico se hidrogenan a 20° y presión atmosférica en 30 cc de alcohol absoluto sobre 50 mg de paladio sobre carbono (5%). Tras 4-5 horas se detiene la fijación de hidrógeno (80% del valor teórico). El catalizador se filtra y el disolvente se evapora. Permanece un aceite (0,30 gramos), que se cromatografía en 20 gramos de gel silíceo y se eluye con una mezcla de benceno-éter de petróleo 4:1.
5. Se obtiene 0,10 gramos (30%) de éster etílico del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico, que muestra un espectro NMR que coincide con su estructura.
- a) 270 gramos de 4-aminoacetofenona, 240 cc de anhídrido de ácido acético y 20 cc de piridina se mezclan, con lo cual asciende la temperatura paulatinamente a 70°. La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 2 horas bajo agitación, luego se deslie con 400 cc de ácido acético glacial y se vierte todavía caliente sobre 2 kilogramos de hielo triturado. Cuando todo el hielo está fundido, los cristales se filtran por succión y se lavan cuidadosamente con aproximadamente 1½ litros de agua helada. Tras el secado (18 horas) a 80° (100 Torr) se obtiene 328 gramos (92 %) de p-acetamido-acetofenona bruta de punto de fusión 168-171°, que se utiliza sin ulterior purificación para las fases inmediatas.
- 15.
- 20.



- b) 266 gramos de p-acetamido-acetofenona, 266 gramos de dióxido de selenio y 1,9 litros de piridina se calientan hasta ebullición bajo fuerte agitación. A una temperatura interior de 110° se produce una reacción exotermica. El baño caliente se elimina temporalmente. Cuando se extingue la fuerte reacción, la mezcla se calienta hasta ebullición todavía durante 2 horas bajo fuerte agitación y a reflujo. Tras el enfriado se filtra por succión el selenio precipitado mediante tierra de diatomeas (hiflo) y lo filtrado se libera en el evaporador rotativo lo más ampliamente posible de piridina. El residuo de la evaporación se disuelve en aproximadamente un 1½ litros de agua y a 50-60°, la solución se filtra por el hiflo y se acidula a un pH de 1 con ácido clorhídrico al 20%. El ácido precipitado se filtra por succión, se lava con tres porciones de 200 cc de agua y se seca a 80°/100 Torr durante 12 horas. Se obtienen 262 gramos de ácido p-acetamido-fenil-glioxílico (la síntesis de este compuesto se describió por otro conducto: Beilstein 14 I, 692 = Bl. [4] 9, 762) de punto de fusión 201-204° bajo descomposición.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- c) 207 gramos de ácido p-acetamido-fenilglioxílico y 1,5 litros de ácido clorhídrico al 20% se hierven a reflujo durante 1 hora. La solución originada se concentra, cuando es necesario filtrando, y a 12 Torr, a unos 800 cc. Tras el enfriado en hielo se filtra por succión los cristales rojos
- 25.



y se lavan dos veces con 100 cc de agua helada cada vez.

El filtrado y el agua de lavado se concentran conjuntamente a 400 cc y se enfrían. Así se obtiene una segunda fracción cristalina. Se secan conjuntamente a 80° y 11 Torr durante 10 horas. El ácido p-aminofenilgloxílico funde por encima de 300°. Se utiliza bruto para la esterificación.

- 122 gramos de ácido p-aminofenilgloxílico se hierven a reflujo durante 5 horas con 1,5 litros de metanol y 30 cc de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla reaccional se concentra bajo presión reducida a unos 150-200 cc y luego se vierte sobre 400 cc de agua helada. Se regula alcalinamente cuidadosamente con lejía de sosa concentrada y se extrae con 500 cc de cloruro metilénico. La solución de cloruro metilénico se lava con 50 cc de agua y se seca sobre sulfato magnésico. Tras la evaporación del disolvente permanecen 120 gramos (44%) de cristales anaranjados de punto de fusión 100-104°, que se utilizan directamente para la fase siguiente. El dimetilcetal puro del éster metílico del ácido p-aminofenilgloxílico [éster metílico del ácido 2,2-dimetoxi-2-(p-aminofenil)-acético, recristalizado en isopropanol, funde a 104-106°.

- d) 151 gramos de dimetilcetal del éster metílico del ácido p-aminofenilgloxílico, 88 gramos de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano y 1,5 litros de ácido acético glacial se hierven a reflujo durante 15 minutos y luego se concentra en



vacío de trompa de agua. El residuo se destila en el tubo de bolas a 0,1 Torr y una temperatura de baño de aire de 180-210°. Se obtienen 99,5 gramos (60%) de un aceite, que cristaliza paulatinamente. Se trata de una mezcla, que contiene

5. aproximadamente 60% de éster metílico del ácido p-(1-pirril)-fenilgloxílico y aproximadamente 40% de este dimetilcetal.

e) 46,0 gramos de una mezcla de éster metílico del ácido p-(1-pirril)-fenilgloxílico y su dimetilcetal se hierven a reflujo durante 3 horas con 500 cc de etanol al 50%

10. y 9,2 gramos de hidróxido sódico. El etanol se concentra luego a presión reducida y se compensa con agua (300-400 cc). La solución acuosa, en la que no está disuelta toda la sal sódica, se trata con 400 cc de cloroformo y se regula en forma ácida (pH 1-2) con ácido sulfúrico 2-n. La totalidad

15. se lleva a ebullición bajo sacudimiento. Tras separación del cloroformo, se repite todavía dos veces la extracción mediante calentamiento con 300 cc cada vez. La solución de cloroformo se seca bien sobre sulfato magnésico (antes se origina un hidrato no estable de punto de fusión 79°) y se

20. concentra en vacío de trompa de agua.

El residuo cristalino se seca durante 6 horas a 60°/100 Torr. Se obtienen 36 gramos (84 %) del ácido p-(1-pirril)-fenilgloxílico bruto de punto de fusión 122-123° bajo descomposición. El ácido es sensible a la luz y al aire,

25. especialmente en estado impuro y se elabora ventajosamente lo más pronto posible.



- f) A partir de 12,4 gramos de virutas de magnesio y 73,0 gramos de yoduro metilico se prepara en 300 cc de éter absoluto el reactivo ^{de} Grignard y se hierve a reflujo durante 1 hora. Luego se lleva a un embudo goteador y sin refrigeración exterior se adiciona a gotas en el término de 1 hora a una solución recién preparada, agitada rápidamente de 37,0 gramos de ácido p-(1-p-(1-pirril)-fenilglicoxílico en 800 cc de éter absoluto. La suspensión originada se agita todavía durante 1 hora a reflujo, se enfría y se vierte sobre una mezcla de 500 gramos de hielo y 200 cc de ácido sulfúrico 6-n. El producto reaccional se extrae tres veces con un litro de éter cada vez. Los extractos de éter reunidos se lavan consecutivamente con 200 cc de solución de bisulfito sódico al 10% y 200 cc de agua, se seca y se concentra. Permanecen 38,0 gramos (95 %) de ácido 2-hidroxi-2-[p-(1-pirril)-fenil-propiónico de punto de fusión 184-187°.
- g) 30,0 gramos de ácido 2-hidroxi-2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico, 800 cc de alcohol absoluto y 4,6 cc de ácido sulfúrico concentrado se hierven a reflujo durante 3½ horas. El alcohol se destila a 12 Torr y 30-35° de temperatura de baño de agua en el evaporador de reacción y el residuo de la concentración se fija con 400 cc de cloruro metilénico. Por último se lava hasta neutralidad con solución de bicarbonato potásico al 10% y se seca sobre sulfato magnésico.
- El residuo violeta que permanece tras la destilación del



- cloruro metilénico se mezcla con el mismo volumen de gel silíceo y se extrae continuamente durante 4 horas en el aparato Soxhlet con 500 cc de éter de petróleo (punto de ebullición 45-60°). Los cristales precipitados durante la extracción en la solución se filtran. El éster etílico del ácido 2-hidroxi-2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico así obtenido funde a 69-72° (16,5 gramos; 49%). Mediante recristalización en isopropanol-éter de petróleo se eleva el punto de fusión a 71-73°.
- 5.
10. h) 1,0 gramos de éster etílico del ácido 2-hidroxi-2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico y 2 gramos de bisulfato potásico se funden conjuntamente en un tubo de bolas. Después de 1-2 minutos se destila a 220-240° y 0,1 Torr. Lo destilado (0,3 gramos) se cromatografía en 20 gramos de gel silíceo y se eluye con benceno-éter de petróleo. Tras el concentrado cristalizan 75 mg de éster etílico del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-acrílico de punto de fusión 52-55°.
- 15.

EJEMPLO 2

- 6,9 gramos de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico se disuelven en 20 cc de benceno mediante calentamiento y se trata con una solución de 2,7 gramos de 2-dimetilamino-etanol en 2 cc de benceno: Al machacar se separa por cristalización la sal. Se filtra por succión, se lava con 5 cc
- 20.



de éter frío y se seca. Tras recristalizar en 30 cc de benceno y secar a temperatura ambiente en alto vacío funde la sal de 2-dimetilaminoetanol del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico a 96-100°, tras sinterización a partir de 91°.

5. EJEMPLO 3

6,0 gramos de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico se disuelven en 10 cc de lejía potásica 2n, la solución se filtra y se concentra bajo presión reducida. El producto cristalino recristaliza en dioxano-isopropanol 10:1. La sal potásica obtenida del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico funde a 255°, descomposición a partir de 230°.

EJEMPLO 4

4,95 gramos de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico racémico se disuelven en 30 cc de acetona y se trata con una solución de 8 gramos de cinconidina en 25 cc de metanol. La mezcla de metanol-acetona se evapora en el baño maría, se adiciona 50 cc de acetona, se evapora una vez más y el residuo se fija en 50 cc de acetona caliente. Al enfriar precipitan 11 gramos de una mezcla, que consta preponderantemente de la sal de cinconidina del ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico y un poco de cinconidina en exceso. Se succiona y la sal de cinconidina recristaliza



- una vez más en acetona. Para aislar el ácido libre se suspende 2 gramos de la sal de cinconidina recristalizada de punto de fusión 140° en 50 cc de agua, se adiciona 15 cc de ácido clorhídrico 2n, el ácido precipitado se fija en éter, la solución etérica se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo recristaliza en tetracloruro de carbono, con lo cual se obtiene ácido (-)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico punto de fusión 130-132°, $[\alpha]_D^{25} = 39,9^\circ$.
- 5.
10. Las aguas madres de ambas cristalizaciones de la sal de cinconidina anterior se purifican y se concentran en vacío hasta sequedad. El residuo se suspende en 50 cc de ácido clorhídrico 1n y se sacude con 50 cc de éter hasta que se encuentra todo en solución.
15. La fase etérica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo (2,65 gramos) se disuelve en 40 cc de isopropanol caliente y se trata con una solución caliente de 1,8 gramos de (+)-alfa-fenil-etilamina en 20 cc de isopropanol. Al enfriar cristalizan 3,2 gramos de sal de (+)-alfa-fenil-etilamina del ácido (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico en agujas incoloras, que tras recristalizar dos veces en etanol a 148-150° funden tras transformación previa $[\alpha]_D^{25} + 4,4^\circ$ (c = 1, metanol). Se suspenden 1,25 gramos de la sal así obtenida en 30 cc
- 20.
25. de agua, se adiciona 10 cc de ácido clorhídrico 2n y se



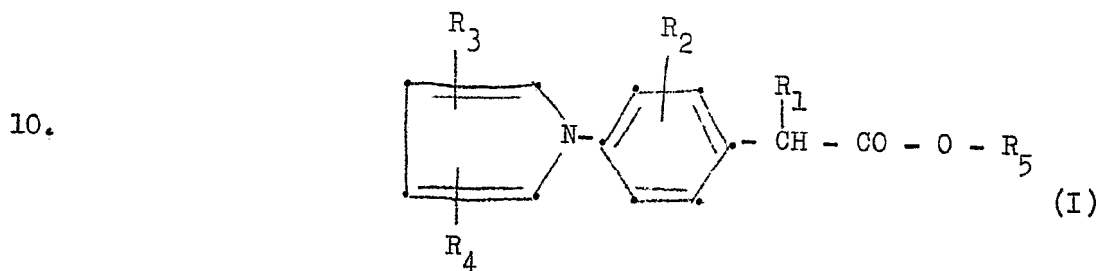
sacude con éter hasta que todo se encuentra en solución.
La fase etérica se separa, se lava dos veces con agua, se
seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad.
El residuo recristaliza en 5 cc de tetracloruro de carbono,
5. con lo cual se obtiene el ácido (+)-2-[p-(1-pirril)-fenil]-
butírico de punto de fusión 130-132° . $[\alpha]_D^{25} + 39,9^\circ$ (c = 1,
metanol.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 11178/67 del 7.8.67.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos sustituidos y de sus ésteres que corresponden a la fórmula general I

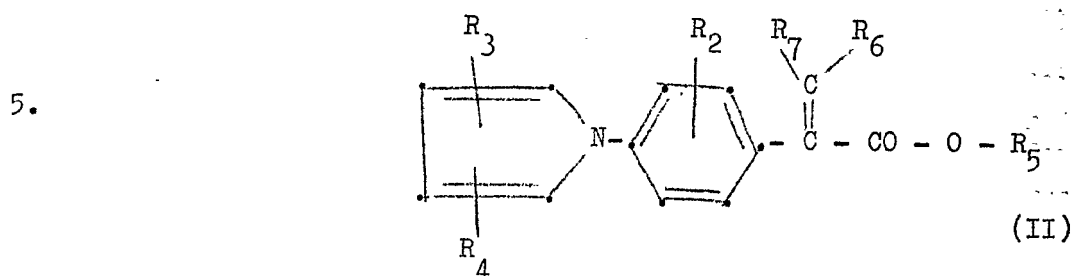


en la que

15. R_1 significa un grupo alquílico inferior,
 R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior o un átomo de halógeno y
 R_3 , R_4 y R_5 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos alquílicos inferiores
20. así como de sales de los ácidos carboxílicos que caen bajo la fórmula general I con bases inorgánicas y orgánicas,



caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general II,



en la que

10. R_6 y R_7 significan hidrógeno o grupos alquílicos inferiores de en conjunto 4 átomos de carbono a lo sumo, y

R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15. se hace actuar hidrógeno activado catalíticamente, hasta fijación de la dosis esencialmente equimolar, o hidrógeno nascente y en caso deseado un ácido carboxílico obtenido se transforma en una sal con una base inorgánica u orgánica.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenilacéticos.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y



escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de Agosto de 1968

p.a.

E. D. CAJAS ISLETA

Firmado: JOSE RODRIGUEZ