

377601

1er. CERTIFICADO DE ADICION

Case SU 511/1-6/A/E/1

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>E 07</u> <u>A 61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>



Memoria Descriptiva

sobre:

MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 365.215
PRESENTADA EL 25 DE MARZO DE 1969, POR: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTEN
CION DE ACIDOS CARBOXILICOS α -(AMINO-FENIL)-ALIFATICOS.

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.-

El objeto de la solicitud No. 365.215 son ácidos carboxílicos α -(amino-fenil)-alifáticos, en los que el grupo amino representa un grupo amino terciario cíclico, y sus derivados de ácido. Estos compuestos tienen

5. propiedades antiinflamatorias y se pueden emplear en for-

POOR
QUALITY

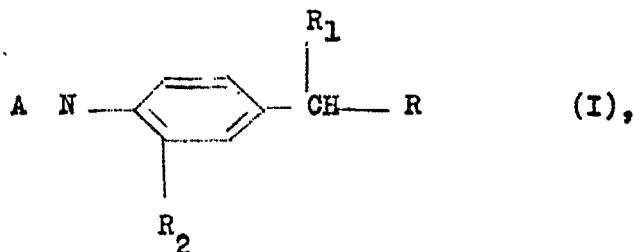
377601



ma correspondiente.

Se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula:

5.



10.

en la que R significa un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, R₁ significa un átomo de hidrógeno, un resto de alquilo inferior o un grupo ciclopropilo, R₂ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluormetilo, y A N- significa un resto de 3-alquilenamino con 5 a 6 miembros, así como los derivados amínicos funcionales del mismo, tienen unas propiedades antiinflamatorias especialmente destacadas o que, en forma sencilla, se pueden transformar en compuestos farmacológicamente activos.

20.

Un grupo 3-alquilenamino A N es, en primer lugar, el grupo 3-pirrolin-1-ilo, pero también puede ser el grupo 1,2,5,6-tetrahidro-1-piridilo.

Un átomo de halógeno es, en primer lugar, un átomo de fluor, o, especialmente, un átomo de cloro.

25.

Los grupos carboxilo R, funcionalmente modificados son, en primer lugar, los grupos carboxilo esterificados, especialmente los grupos carbo-alcoxi inferior, en caso dado sustituidos, así como los grupos carboxilo funcionalmente modificados en los cuales el átomo de carbono está sustituido como mínimo por un átomo de nitrógeno, tales como los gru-

30.

377601



- pos carbamilo o tiocarbamilo, en caso dado mono o di-sustituido, por ejemplo, por grupos de alquilo inferior, en caso dado sustituido, por grupos alquileno inferior, en caso dado mostrando heteroátomos como miembros de cadena, o por grupos hidroxí, así como grupos ciano, además en grupos carboxilo presentes en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal metálica o amónica. Derivados amínicos funcionales son, por ejemplo, las sales de adición de ácido o los N-óxidos.
5. Un grupo alquilo inferior contiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono y significa, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo.
10. Un resto alquilo inferior sustituido contiene como sustituyente, por ejemplo, grupos hidroxí, alcoxi inferior o preferentemente grupos terc.-amino, en caso dado sustituidos, estando separados éstos sustituyentes preferentemente del átomo de carbono de enlace de resto alquilo inferior como mínimo por un átomo de carbono.
15. Un grupo alcoxi inferior contiene preferentemente hasta 4 átomos de carbono y significa, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi o n-butiloxi.
20. Un grupo amino, en caso dado sustituido, contiene como sustituyentes, por ejemplo, restos de alquilo inferior, alquileno inferior, oxaalquileno inferior o azaalquileno inferior, y significa, por ejemplo, un grupo alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, tal como un grupo metilamino, dimetilamino, etilamino o dietilamino, un grupo alquilenamino con 3-7 miembros de anillo, tal como un grupo pirrolidino o piperidino, un grupo morfolino o un grupo piperazino en caso dado sustituido en la posición 4, por ejemplo, por
- 25.
- 30.



377601

un resto alquilo inferior. Los grupos amino arriba mencionados, en caso dado sustituidos, pueden formar también la parte nitrógeno de la agrupación amida o tioamida.

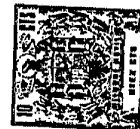
- Las propiedades antiinflamatorias se pueden demostrar a base de ensayos con animales, empleándose como animales de ensayo preferentemente los mamíferos, tales como las ratas. Según el método de ensayo descrito, por ejemplo, por Winter et al., Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med., tomo III, pág. 544 (1962), se administran los compuestos de la presente invención en forma de soluciones o suspensiones acuosas, que contienen, por ejemplo, celulosa carboximetilica o polietilenglicol como facilitadores de la solución, con ayuda de sondas estomacales a ratas adultas, masculinas y femeninas, en dosis diarias de aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 0,075 g/kg., preferentemente desde unos 0,0005 hasta unos 0,05 g/kg y en primer lugar de unos 0,001 hasta unos 0,025 g/kg. Aproximadamente una hora más tarde se inyectan 0,06 cc de una suspensión al 1 % de carrageenina en una solución acuosa fisiológica en la pata trasera izquierda del animal de ensayo. Después de 3-4 horas se comparan el volumen y/o el peso de la pata trasera izquierda edémica con la pata trasera derecha. La diferencia entre las dos extremidades se compara con la de los animales de control sin tratar; ésta comparación sirve como medida de efecto antiinflamatorio de las condiciones de ensayo.
- Según el ensayo de Adjuvans-artritis desarrollado por Newbould, Brit. J. Pharmacol. Chemotherap., tomo 21, pág. 127 (1963), se sensitivizan las ratas bajo anestesia de éter mediante administración de 0,05 cc de suspensión acuosa de carrageenina al 1 % en las 4 patas. Después de 24 horas se
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.

377601

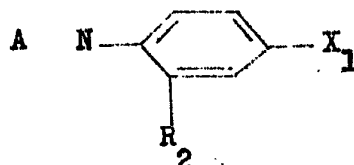


- inyectan 0,1 cc de una suspensión al 1 % de *Mycobacterium butyricum* entre la cola de la piel. Los compuestos de ensayo se administran después de 7 días en la forma arriba indicada durante 14 días con ayuda de sondas estomacales. Las ratas se pesan una vez semanalmente; tres veces por semana se determina el número y la fuerza de las lesiones artríticas secundarias.
- 5.
- Los compuestos de la presente invención se pueden emplear por lo tanto como agentes antiinflamatorios para el tratamiento de fenómenos artríticos y dermatopatológicos así como productos intermedios para la preparación de otros compuestos valiosos, por ejemplo, farmacológicamente activos.
- 10.
- Unas propiedades farmacológicas especialmente destacadas, ante todo de efecto antiinflamatorio, las muestran los compuestos de fórmula I, donde R significa el grupo carboxilo, R₁ significa hidrógeno o el grupo metilo o ciclopropilo, R₂ significa hidrógeno o un átomo de cloro y A N significa un grupo 3-pirrolin-1-ilo, o las sales, especialmente las sales no tóxicas de metal alcalino, metal alcalino terreo o amónicas, farmacéuticamente aplicables, y especialmente
- 15.
- el ácido α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil-propiónico y sus sales, tales como sus sales no tóxicas de metal alcalino, metal alcalino-terreo y amónicas, de aplicación farmacéutica, que en los sistemas de ensayo arriba descritos muestran
- 20.
- en dosis diarias de unos 0,001 hasta unos 0,025 g/kg unas excelentes propiedades antiinflamatorias.
- 25.

Los compuestos de la presente invención se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



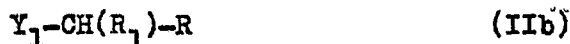
377601



(II),

5.

en la que X_1 significa un átomo de hidrógeno, con un compuesto de fórmula



10.

en la que Y_1 significa un grupo hidroxilo libre o esterizado, capaz de reacción, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación metálica, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



15.

en la que Y_1 significa un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo hidroxilo esterizado capaz de reacción y el correspondiente

20.

producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



25.

en la que Y_1 significa una agrupación metálica, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula



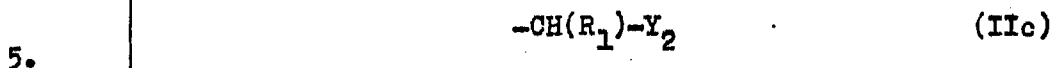
30.

donde Y_2 significa un resto metálico, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un derivado libre

377601



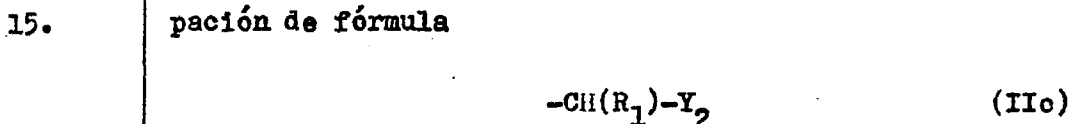
de metal, reaccionable, del ácido carbónico o fórmico, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula



donde Y_2 significa un grupo amónico, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro de metal, o X_1 significa la agrupación de fórmula



donde Y_2 significa un grupo hidroxil libre o capaz de reacción, funcionalmente modificado, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro de metal, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula



donde Y_2 significa un grupo hidroxil libre, esterizado, o presente en forma de sal o un grupo l-alqueno inferior, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con monóxido de carbono, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula



donde Y_3 significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado, y en un correspondiente producto de partida Y_3 se transforma por oxidación o transposición en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado, o X_1 en el producto de partida de fórmula

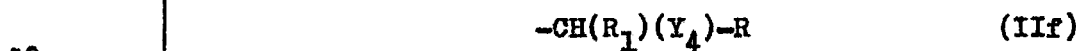
30. II significa una agrupación de fórmula



377601



5. donde Y_3 significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado funcionalmente modificado, y Y_3 se transforma por descarbonilación en un grupo carboxi, en caso dado funcionalmente modificado, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo de fórmula



o de fórmula



15. donde Y_4 se transforma por reducción, descarboxilación, desacilación o desulfuración en hidrógeno, y R_5 por reducción en el grupo R_1 junto con hidrógeno, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo acetilo y el correspondiente producto de partida se trata con azufre en presencia de amoniaco o de una amina primaria o secundaria, o X_1

20. en el producto de partida de fórmula II representa una agrupación de fórmula



25. y el correspondiente producto de partida se transforma por hidrólisis, alcoholisis amonolisis o aminolisis, o X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula



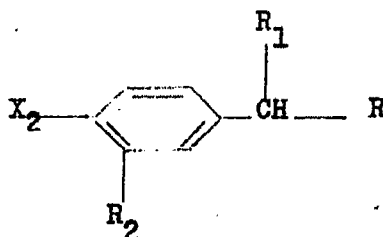
30. donde Hal significa un átomo de halógeno, y el correspondiente

377601



producto de partida se trata con un agente alcalino fuerte o una sal de plata soluble, o un producto de partida de fórmula

5.



(III),

10.

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



(IIIa)

donde uno de los restos X_2 y Y_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metálico y el otro un grupo hidroxil libre o esterizado, capaz de reacción, o en un producto de partida de fórmula III, donde X_2 significa un grupo amino primario, secundario o terciario, X_2 se transforma por transaminación con una amina de fórmula

15.



20.

o un producto de partida de fórmula III, donde X_2 significa un grupo amino primario, se hace reaccionar con glicol de fórmula



(IIIb)

25.

o un derivado capaz de reacción del mismo, o en un producto de partida de fórmula III, donde X_2 significa un grupo alquilenamino correspondiente al resto $\text{A} \text{---} \text{N} -$, que lleva en la posición β ó γ un grupo disociable bajo introducción de un enlace doble en el resto alquilenamino, el grupo disociable

30.



377601

5. se disocia bajo introducción de un enlace doble y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma, dentro del margen definido, en otro compuesto de la invención y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida se transforma en un compuesto libre o en otra sal y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.

10. Así puede significar X_1 un átomo de hidrógeno, una agrupación metálica o un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción. Una agrupación metálica es, por ejemplo, un átomo de metal alcalino, tal como un átomo de litio, o un átomo de metal alcalino-térreo sustituido, de cinc o de cadmio, tal como un grupo de halógenomagnesio, así como un grupo de alquilo inferior-cinc o alquilo inferior-cadmio, por ejemplo, un grupo de cloro-, bromo- ó yodomagnesio así como un

15. grupo de metilo- o etilo-cinc o -cadmio. Un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, es preferentemente un grupo hidroxil esterificado por un ácido mineral fuerte o un ácido sulfónico orgánico, tal como un hidrácido halogenado, sulfúrico, alcano inferior-sulfónico o bencenosulfónico, por ejemplo, el ácido clorhídrico, bromhídrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. El producto de partida correspondiente de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb), en

20. la que R tiene el significado arriba indicado, pero especialmente un grupo carboxil amidado o esterificado, presente en forma de sal, o un grupo ciano. En los compuestos de arriba de fórmula II y IIb significa uno de los restos X_1 é Y_1 una agrupación metálica y el otro un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, o X_1 significa un átomo de hidrógeno

25.

30.



377601

e Y_1 un grupo hidroxil libre o esterificado, capaz de reacción.

5. La reacción de arriba se puede realizar según la reacción de Grignard o de Friedel-Crafts, en la cual de dos participantes en la reacción distintos se forma un nuevo enlace carbono-carbono.

10. La reacción de Friedel-Crafts se efectúa en presencia de un ácido Lewis, tal como una sal de aluminio, así como de boro, antimonio-V, hierro-III o de cinc, especialmente el cloruro, o de ácido fluorhídrico, sulfúrico o, preferentemente, polifosfórico, empleándose éste último en primer lugar con compuestos de fórmula IIb o derivados del mismo, en los cuales Y_1 significa un grupo hidroxil.

15. El resto X_1 en los compuestos de fórmula II puede significar también una agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un resto metálico, tal como uno de los arriba mencionados, además un grupo amónico, tal como un grupo tri-alquilo inferior-amónico o di-alquilo inferior-aryl-alquilo inferior-amónico, por ejemplo, un grupo trimetilamónico o dimetilbencilamónico, o un grupo hidroxil libre o funcionalmente modificado, capaz de reacción, tal como un grupo hidroxil esterificado o eterizado, así como en forma de sal, por ejemplo, un grupo hidroxil esterificado como arriba indicado, o un grupo hidroxil eterizado con un alcohol inferior o un aril-alcohol inferior, o un grupo hidroxil que contiene como

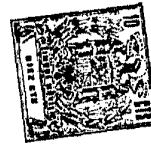
20. catión un metal alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo sodio, potasio o calcio, transformado en la correspondiente forma de sal.

25.

30. Un compuesto de éstos metálico, éster, éter o alcoholato de fórmula II se puede hacer reaccionar con un derivado capaz de reacción del ácido carbónico o fórmico, conteniendo

POOR
QUALITY

377601



- do solamente uno de los dos participantes en la reacción una agrupación metálica. Un compuesto metálico o de Grignard de fórmula II se puede reaccionar con un derivado adecuado del ácido carbónico libre de metal o del ácido fórmico, preferentemente con dióxido de carbono, pero también con un carbonato correspondiente o un halogenoformiato, por ejemplo, carbonato dietílico, ortoformiato de alquilo inferior, tal como de etilo o de propilo, o halogenoformiato de alquilo inferior, fenilo o feniloalquilo inferior, donde un resto de alquilo inferior, fenilo o feniloalquilo inferior puede estar en caso
5. dado sustituido, tal como el cloroformiato de etilo, de terc-butilo, de alilo, de 2-metoxietilo, de fenilo o de bencilo, o con un halogenociano o haluro carbamoílico, por ejemplo, bromociano o cloruro dietilcarbamoílico.
10. Un producto de partida de fórmula II con una agrupación de fórmula IIc, donde Y_2 significa un grupo amónico o un grupo hidroxil, libre o funcionalmente modificado, capaz de reacción, especialmente esterificado, así como eterizado, se hace reaccionar preferentemente con un cianuro de metal, tal
15. como un cianuro de metal alcalino, por ejemplo, cianuro de sodio o de potasio. Un producto de partida en la que Y_2 significa en un grupo de fórmula IIc un grupo hidroxil libre, esterificado, o presente en forma de sal, o un compuesto deshidratizado correspondiente de fórmula II, donde X_1 significa
20. un resto l-alqueno inferior, se puede reaccionar también con monóxido de carbono. Este último se emplea bajo condiciones neutras o básicas, preferentemente ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido sulfúrico y bajo presiones altas y/o
25. temperaturas altas, por ejemplo, hasta 400 atmósferas y 300°C, preferentemente, en presencia de un catalizador de metal pesa-
- 30.

377 601



5. do, tal como de una sal de níquel o de cobalto, o de un derivado carbonílico del mismo. El monóxido de carbono se puede desarrollar también de reactivos adecuados, tales como ácido fórmico en presencia de ácidos minerales de alto punto de ebullición, tales como el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico.

10. Otro grupo X_1 puede ser también una agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$ (IIId), en la que Y_3 significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado; la transformación deseada de Y_3 en un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, se puede efectuar mediante oxidación o transposición. Un grupo Y_3 oxidativamente transformable es, por ejemplo, un grupo metilo, hidroximetilo, borilmetilo, hidroximinometilo o fórmilo, 15. así como un grupo 1-alquenilo inferior o 1-alquinilo inferior, un grupo 1,2-dihidroxi-alquilo inferior o un grupo acilo, tal como el grupo alcanilo inferior, alquenoilo inferior o un grupo carboxicarbonilo libre o funcionalmente modificado, por ejemplo, esterificado.

20. En un producto de partida correspondiente de fórmula II con una agrupación de fórmula IIId, donde Y_3 representa un grupo carboxi potencial oxidativamente transformable, se puede transformar Y_3 con ayuda de métodos de oxidación Standard en un grupo carboxi libre o funcionalmente modificado, por ejemplo, mediante tratamiento con oxígeno 25. (bién en forma pura o en forma de aire) preferentemente en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de plata, manganeso, hierro o cobalto, o con agentes de oxidación, tales como peróxido de hidrógeno o un óxido de nitrógeno, o ácidos oxidantes o sales de los mismos, ta- 30.

377601



5. les como ácidos subhalogenados, ácido peryódico, ácido nítrico o ácidos percarboxílicos o las sales correspondientes, tales como las sales de metal alcalino de los mismos, por ejemplo, hipoclorito sódico o peryódato sódico, ácido peracético, ácido perbenzóico o ácido monoperftálico, sales ú óxidos de metal pesado, tales como sales de metal alcalino, por ejemplo, cromatos o permanganatos de sodio o potasio, sales de cromo-III o de cobre-II, por ejemplo, haluros o sulfatos, ú óxidos de plata, mercurio, vanadio-V, cromo-VI o manganeso-IV, en un agente ácido o bién alcalino. Generalmente se obtienen según los métodos de oxidación de arriba los productos de fórmula I como ácidos libres o sales.
- 10.

15. Empleando, por ejemplo, un producto de partida con un grupo X_1 de fórmula IIId, donde Y_3 significa un grupo hidroximinometilo, es decir, una oxima, y se efectúa la transposición según Beckmann, por ejemplo, por tratamiento con ácido sulfúrico, cloruro p-tolueno-sulfonílico o pentacloruro de fósforo, o se somete a una oxidación, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno o uno de los ácidos percarboxílicos de arriba, o se emplea un compuesto con un grupo formilo o acilo Y_3 en un resto de fórmula IIId, es decir, un aldehído o cetona, y se trata con hidrácido de nitrógeno según la reacción de Schmidt, por ejemplo, en presencia de ácido sulfúrico o un compuesto con un grupo formilo Y_3 se trata con un sulfonil- o nitrohidroxamato, entonces se obtiene como producto un compuesto nitrilo, un compuesto amida o bién un compuesto ácido hidroxámico.
- 20.
- 25.

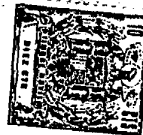
30. Un producto de partida de fórmula II con el grupo de arriba de fórmula IIId, donde Y_3 significa un grupo carbonil-carbonilo en caso dado funcionalmente modificado, especial-



377601

5. mente esterificado, tal como el grupo carbo-alcoxi inferior-carbonilo, se puede transformar en el compuesto de fórmula I deseado bien mediante oxidación, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno en un medio ácido, tal como en presencia de un ácido mineral, o por descarbonilización, en primer lugar por pirólisis, preferentemente en presencia de polvo de cobre o de cristal.
10. Un grupo X_1 en un producto de partida de fórmula II puede representar también un resto que en primer lugar dá la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-$ (IIe). Un resto de éstos es, por ejemplo, un grupo de fórmula $-C(R_1)(Y_4)-R$ (IIf) o de fórmula $-C(=Y_5)-R$ (IIg), donde el resto Y_4 se puede transformar por reducción, descarboxilización, desacilización o desulfuración e hidrógeno e Y_5 por reducción en el
15. grupo R_1 junto con hidrógeno.
20. Así puede significar el resto Y_4 un grupo hidroxilo o mercapto libre o esterificado, en forma capaz de reacción, o eterizado, por ejemplo, uno de los grupos correspondientes arriba mencionado, o los correspondientes equivalentes de mercapto, por ejemplo, un grupo hidroxilo, así como un grupo mercapto, un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un grupo benciloxi o bencilmercapto, además un grupo amino disustituido, tal como el grupo dialquilo inferior-amino, por ejemplo, un grupo dimetilamino o dietilamino; Y_5 puede significar un
25. grupo alquilideno inferior o ciclopropilideno, o un grupo oxo o tiono, en caso dado cetalizado. Los productos de partida con tales grupos, o los correspondientes o- o p-quinonmetidos cuaternarios que se pueden obtener por disociación de los elementos de un compuesto de fórmula Y_4-H de un
30. producto de partida de fórmula II con una agrupación de fórmula

377601



5. If, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos minerales fuertes o hidróxidos de metal alcalino, se pueden transformar en la forma deseada por reducción, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador de níquel, paladio o platino, con hidrógeno electrolíticamente generado o con un agente de reducción químico (hidrógeno nascente), tales como metales reductores, preferentemente en presencia de un agente cededor de hidrógeno, tal como de un ácido,
10. de una base, por ejemplo, de un hidróxido de metal alcalino o de un alcohol, por ejemplo, con cinc, cinc amalgamado, hierro o estaño, preferentemente en presencia de ácidos minerales acuosos o ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido acético, con aleaciones de cinc-níquel o aluminio-níquel, preferentemente en presencia de un hidróxido de metal alcalino acuoso, o con un metal alcalino, tal como sodio o potasio, o una amalgama correspondiente, en presencia de un alcohol inferior.

20. Para la reducción de un producto de partida con un grupo mercapto o un grupo tiono libre o catalizado se emplean preferentemente agentes de desulfuración, tales como mercurio u óxido de cobre, así como níquel-Raney.

25. En caso de que Y_4 signifique un grupo hidroxilo libre se puede emplear como agente de reducción también una suspensión acuosa de fósforo y yodo, ácido yodhídrico, cloruro de estaño-II o un sulfito o ditionita de metal alcalino, por ejemplo, de sodio, y en caso de que Y_4 signifique un grupo hidroxilo esterificado, tal como un átomo de halógeno, un compuesto de alquilo inferior o ciclopropilometal, tal como el correspondiente compuesto de litio o de
- 30.

377601

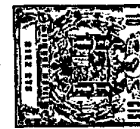


Grignard. Los compuestos de metal arriba mencionados son asimismo adecuados para la reducción de los compuestos quinometúricos arriba mencionados.

5. Si Y_5 significa un grupo oxo, se puede emplear para su eliminación la reducción según Clemmensen ó Wolff-Kishner (inclusive la modificación según Huang-Minlon), según la cual se puede emplear un agente de reducción químico (hidrógeno nascente) o bién hidrazina, empleándose esta última preferentemente en forma de un hidróxido de metal alcalino fuerte, tal como de un hidróxido o de potasio, por ejemplo, en un medio acuoso o glicólico de alto punto de ebullición.

10. Si Y_4 significa un grupo carboxi y el producto de partida representa por lo tanto en primer lugar un correspondiente derivado de ácido malóico, entonces un producto de partida de éstos se puede descarboxilar por pirólisis, preferentemente en un medio ácido. En caso de que Y_4 signifique un grupo acilo distinto a un grupo carboxi tal como un grupo alcancilo inferior, aroilo o arilo-alcancilo inferior, por ejemplo, un grupoacetilo o benzilo, entonces se puede someter el correspondiente material de partida ácido α -cetóico a la disociación de ácido por reacción con un agente alcalino fuerte, tal como uno de los hidróxidos de metal alcalino arriba mencionados.

25. Otro sustituyente X_1 , que asimismo suministra la agrupación de fórmula IIe arriba mencionada, es un grupo acetilo, en caso dado sustituido, representando los grupos acetilo sustituidos, por ejemplo, aquellos de fórmula $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$ (IIh) ó $-C(=O)-CCH(R_1)-Hal$ (IIi), donde Hal significa un átomo de halógeno. Un producto de partida acetílico se puede transformar según la reacción de Willgerodt-Kindler, por ejem
- 30.



377601

- plo, mediante tratamiento con azufre en presencia de amoníaco o de una amina primaria o secundaria, especialmente de morfina, y preferentemente de un ácido, tal como un ácido sulfónico orgánico, por ejemplo, el ácido p-toluenosulfónico, obteniéndose como productos ticamidas o amidas (éstos últimos al realizar la reacción en medio acuoso). Un producto de partida α -diazocetílico correspondiente se transforma en un compuesto de la presente invención según la reacción de Wolff (Arndt-Eistert), por ejemplo, por hidrólisis, alcoholisis, amonólisis o aminólisis, preferentemente bajo irradiación o calentamiento en presencia de catalizadores de metal pesado, por ejemplo, catalizadores de cobre o de plata y un producto de partida α -halogenocetílico correspondiente según la transposición de Favorskii-(Wallach), por ejemplo, mediante tratamiento con un agente fuertemente alcalino, tal como un hidróxido de metal alcalino o una sal de plata soluble, tal como nitrato de plata.

- X_2 significa en un producto de partida de fórmula III por ejemplo, un átomo de hidrógeno así como un grupo metálico o un grupo hidroxilo, en caso dado esterificado, capaz de reacción, tal como uno de los grupos arriba mencionados, preferentemente un átomo de metal alcalino o bien de halógeno. El correspondiente producto de partida de fórmula III se puede reaccionar con un compuesto de fórmula A $N-Y_G$ (IIIa) en la que uno de los restos X_2 é Y_G significa un átomo de hidrógeno o el grupo metálico, por ejemplo, litio o sodio y el otro representa un grupo hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, un átomo de fluor o de cloro.

- Cuando X_2 significa hidrógeno é Y_G significa un átomo de halógeno entonces se efectúa la reacción análogo a la

377601



5. reacción Friedel-Crafts arriba mencionada, por ejemplo, en presencia de un ácido Lewis, ó, en caso de que Y_6 signifique un grupo hidróxi, en presencia de un agente alcalino, por ejemplo, hidróxido potásico, Si X_2 significa un grupo hidróxi o alcancilloxi inferior, entonces se trabaja preferentemente en presencia de un agente de deshidratación o de deshidrogenación, tal como de un ácido mineral o de una sal del mismo, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfito amónico o bisulfito sódico, óxido de aluminio activado, níquel Raney o paladio sobre carbón. Un átomo de halógeno X_2 es especialmente un átomo de fluor.
- 10.

15. La transformación de un grupo amino X_2 primario o secundario, así como terciario, por ejemplo acíclico o saturado en un producto de partida de fórmula III en el grupo A N- se puede realizar mediante transaminación con un compuesto de fórmula A N-H (IIIb). Aquí se emplea este último en exceso, así como bajo ausencia o en presencia de un catalizador, por ejemplo, de uno de los agentes de deshidratación o de deshidrogenación arriba mencionados, y bajo temperatura más elevada y/o presión más elevada.
- 20.

25. Un producto de partida de fórmula III, donde X_2 significa un grupo amino primario, se puede reaccionar también con un glicol de fórmula HO-A-OH (IIIc) o preferentemente con un derivado capaz de reacción, tal como con un éster capaz de reacción, por ejemplo, con un dihaluro correspondiente, tal como dicloruro o dibromuro. Esta reacción se efectúa preferentemente en presencia de un agente aceptor de agua o de ácido, tal como de un metal alcalino o de un alcoholato o carbonato correspondiente.

30. Un grupo alquilenamino X correspondiente al resto



- A N- contiene en la posición β o γ como grupo dissociable, por ejemplo, un grupo hidroxilo libre o esterizado o esterificado, capaz de reacción, tal como un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, un grupo etoxi o terc.-butiloxi, o un grupo hidroxilo esterificado con un ácido fuerte, tal como por un ácido mineral o ácido sulfónico orgánico fuerte, por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo inferior-sulfoniloxi o arilo-sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo metilsulfoniloxi, 4-tolilsulfoniloxi o 4-bromosulfoniloxi, además un grupo hidroxilo esterificado por un ácido carboxílico orgánico fuerte, tal como un grupo alcaniloxi inferior, por ejemplo, un grupo acetiloxi, así como benziloxi, o un grupo hidroxilo esterificado por un semiderivado del ácido carbónico adecuado, tal como por un semiéster alquilo inferior del ácido ditiocarbónico, tal como un grupo alquilo inferior mercapto-tiocarboniloxi, por ejemplo, el grupo metilmercapto-tiocarboniloxi. Estos grupos se pueden dissociar en forma en sí conocida junto con hidrógeno, un grupo hidroxilo libre o esterizado, por ejemplo, bajo condiciones deshidratizantes, tal como en presencia de ácidos fuertes, generalmente en forma concentrada, tal como de ácidos minerales, por ejemplo, hidrácidos halogenados, tal como el ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, (por ejemplo, como ácido polifosfórico), además de anhídridos carboxílicos, tal como el anhídrido acético, o de ácidos Lewis no ionizables, preferentemente a temperatura más elevada, un grupo hidroxilo capaz de reacción en medio básico, por ejemplo, en presencia de agentes básicos, tales como bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metal tales como de metal alcalino, por ejemplo, hidróxi-

377601



5. do sódico o potásico, o carbonatos correspondientes, por ejemplo, carbonato potásico o sódico, o base orgánica tal como aminas, por ejemplo, piridina y, en caso dado a temperatura más elevada, o entonces pirolíticamente y un grupo mercapto-tiocarboniloxi eterizado pirolíticamente, bajo ausencia de un disolvente o en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición, tal como di- o trietilglicol-dimetiléter, sí se desea, bajo presión reducida (reacción de Tschugaeff).

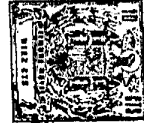
10. Otros grupos disociables en un resto alquileramino X_2 son, por ejemplo, los grupos mercapto, en caso dado esterificados, capaz de reacción o eterizados, que se pueden disociar por dehidrosulfonación, por ejemplo, en presencia de un óxido de metal pesado, por ejemplo, óxido de mercurio o de plomo, junto con el hidrógeno.

15. Restos disociables son además los grupos amónicos, tal como el grupo dimetilamónico, que también se pueden introducir in situ mediante cuaternización de grupos amino, además los grupos aminóxido disustituídos, por ejemplo, los grupos dialquilo inferior-por ejemplo, dietilaminóxido; éstos se disocian generalmente en forma pirolítica, por ejemplo, mediante calentamiento bajo ausencia de un disolvente, por ejemplo, bajo presión más reducida, o en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición, por ejemplo, di- o trietilglicol-dimetiléter, preferentemente bajo presión más reducida junto con el hidrógeno.

20. Otros restos disociables de un resto alquilenamino X_2 son, por ejemplo, los grupos sulfonilo, hidrazono sustituido, tales como los grupos N'-alquilo inferior- ó, especialmente, N'-arilsulfonil-hidrazono, por ejemplo, los gru

25.

301



377601

5. pos N'-fenilsulfonil-, N'-4-metilsulfonil- ó N'-4-bromometil-sulfonil-hidrazono. Tales grupos se disocian pirolíticamente, preferentemente bajo ausencia de un diluyente o entonces en presencia de un disolvente de alto punto de ebullición, en caso dado bajo presión más reducida.

10. Además se pueden disociar los grupos sulfonilo y sulfonio ternarios sustituidos, tales como los grupos alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo, los grupos metilsulfonilo, o dialquilo inferior-sulfonio, por ejemplo, los grupos dimetilsulfonio, en un resto alquilenamínico X_2 , en forma pirolítica, por ejemplo, tal como un grupo amonio o aminóxido disustituido, bajo ausencia o en presencia de un disolvente, en caso dado bajo presión más reducida, junto con el hidrógeno.

15. Los compuestos obtenidos se pueden transformar entre sí en forma conocida. Así se pueden esterificar por ejemplo, los ácidos libres obtenidos bajo empleo de alcoholes en presencia de agentes de esterificación tales como ácidos fuertes, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico, así como dicitclohexil-carbodiimida o de compuestos diazóticos, además transformar en haluros de ácido mediante tratamiento con agentes de halogenización, tales como haluros tionílicos, por ejemplo, cloruro tionílico, o haluros fosfóricos u oxihaluros fosfóricos, por ejemplo, el cloruro ú oxiclорuro de fósforo.

25. Los ésteres obtenidos se pueden hidrolizar a ácidos libres, por ejemplo, mediante tratamiento con agentes básicos adecuados, tales como hidróxidos acuosos de metal alcalino, o reesterificar con alcoholes en presencia de agentes ácidos o alcalinos, tales como ácidos de metal pesado,

30.

377601



así como carbonatos o alcoholatos de metal alcalino; mediante tratamiento con amoniaco o aminas correspondientes se pueden transformar los ésteres en amidas.

5. Los haluros de ácido obtenidos se pueden transformar en ésteres o bien amidas mediante tratamiento con alcoholes, así como amoniaco o aminas y las sales metálicas obtenidas de los ácidos mediante tratamiento con alcoholes o haluros correspondientes, por ejemplo, cloruros o bromuros, o con halogenosulfitos orgánicos adecuados, tales como clorosulfitos de alquilo inferior, asimismo en los ésteres. Las sales metálicas obtenidas dan, al ser tratadas, por ejemplo, con agentes de halogenización, tales como haluros de fósforo, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, u oxihaluros de fósforo, por ejemplo, oxiclaururo de fósforo, los correspondientes
10. haluros de ácido, mientras que al tratar las sales amónicas obtenidas con agentes deshidratizantes, tales como pentóxido de fósforo, haluros tionílicos, haluros fosfóricos ú oxihaluros fosfóricos pueden formar amidas y nitrilos. Los compuestos sulfatados, tales como las tioamidas se pueden obtener
15. de los correspondientes análogos de oxígeno, por ejemplo, mediante tratamiento con pentasulfuro de fósforo.

25. Las amidas o tioamidas obtenidas (por ejemplo, los productos de la reacción de Willgerodt-Kindler) se pueden hidrolizar así como alcoholizar o transaminizar bajo condiciones ácidas o alcalinas, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos minerales y/o carboxílicos acuosos o hidróxidos de metal alcalino, además, por ejemplo, de sulfurar mediante tratamiento con óxido de mercurio-II y haluros de alquilo inferior, seguido de hidrólisis.

30. Los nitrilos obtenidos se pueden hidrolizar o alco-

377601



holizar, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos acuosos o alcohólicos concentrados o con agentes alcalinos, tales como hidróxidos de metal alcalino, así como agua oxigenada alcalina.

5. Los ésteres obtenidos, las sales o los nitrilos, en los cuales el grupo R_1 significa hidrógeno se pueden metalizar en la posición α hacia el grupo carboxi funcionalmente modificado, por ejemplo, como arriba descrito y entonces hacer reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol de fórmula R_1-OH . Se puede introducir así en la posición α un grupo orgánico R_1 .

10. Los compuestos obtenidos, donde R_2 significa hidrógeno, se pueden halogenizar especialmente clorar en la posición 3, por ejemplo, empleando halógeno, especialmente cloro, preferentemente en presencia de un ácido Lewis, por ejemplo, de un haluro de hierro-III, aluminio, antimonio-III o estaño-IV, o de un agente de halogenización, por ejemplo, ácido clorhídrico en presencia de agua oxigenada, o de un clorato de metal alcalino, por ejemplo, clorato sódico, de un haluro nitrosílico, tal como cloruro nitrosílico, o de un N-halógeno, por ejemplo N-clorimida, tal como -succinimida o -ftalimida.

15. Un ácido libre obtenido se puede transformar en una sal en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante reacción con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un agente formador de sal adecuado, tal como amoníaco, una amina o un hidróxido, carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcalino o de metal alcalino-térreo. Las sales amónicas o metálicas de ésta clase se pueden transformar en el compuesto libre mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, por ejemplo,
- 20.
- 25.
- 30.

377001



hasta alcanzarse el pH necesario.

Un compuesto básico obtenido se puede transformar en una sal de adición de ácido, por ejemplo, mediante reacción con un ácido inorgánico u orgánico o un intercambiador de aniones correspondiente y aislamiento de sal obtenida.

5.

Una sal de adición de ácido obtenida se puede transformar en el compuesto libre mediante tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, amoníaco o un intercambiador de hidroxiones. Las sales de adición de ácido, ta-

10.

les como las sales de adición de ácido no tóxicas, de aplicación farmacéutica, son, por ejemplo, aquellas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico o perclórico o con ácidos orgánicos, especialmente los ácidos carboxílicos o sulfóni-

15.

cos orgánicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fenilacético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxiben-

20.

zóico, salicílico, amino-salicílico, embóico, o nicotínico, así como el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-

tanosu lfónico, etilensulfónico, bencenosulfónico, 4-cloro-

bencenosulfónico, 4-toluenosulfónico, naftalinsulfónico, sul-

fanílico o ciclohexilsulfamínico.

25.

Estas y otras sales, por ejemplo, los picratos se pueden emplear también para la identificación así, para la purificación de los compuestos libres; así se pueden transformar los compuestos libres en sus sales, separar éstas de la mezcla en bruto y de las sales aisladas liberar entonces los compuestos libres.

30.

Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos

377601



compuestos en su forma libre y en forma de sales se entenderá en la anterior así como a continuación bajo los compuestos libre o las sales, según sentido y finalidad, en caso dado las sales correspondientes o bien los compuestos libres.

5. Los N-óxidos se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante reacción con agua oxigenada o con un perácido inorgánico ú orgánico, especialmente el ácido percarboxílico, tal como el ácido peracético, trifluorperacético o perbenzónico.

10. Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros en forma en sí conocida, por ejemplo, por destilación fraccionada o cristalización y/o por cromatografía. Los productos racémicos se pueden separar en los antípodas ópticos, por ejemplo, mediante formación y separación, tales como cristalización fraccionada, de mezclas de sales diaestereoisómeras, por ejemplo, con ácido d- ó l-tárrico, o con d- α -feniletilamina, d- α -(1-naftil)-etilamina ó l-cinconidina y, si se desea, liberación de los antípodas de las sales.

20. Las reacciones de arriba se efectúan según métodos en sí conocidos, por ejemplo, bajo ausencia o en presencia de diluyentes, preferentemente aquellos que se comporten inertes con relación a los participantes en la reacción y que sean capaces de disolverlos, si es necesario en presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno, bajo enfriamiento o calentamiento y/o bajo presión más elevada.

25. La invención se refiere también a aquellas variaciones del procedimiento de arriba según las cuales un com-
30.

377601



- puesto formado en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como material de partida y con éste se realiza o realizan las etapas que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o según las cuales los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de derivados, tales como sales. Así se forman intermedariamente, por ejemplo, en la mayoría de los métodos de oxidación arriba mencionados, en los cuales Y_3 se transforma en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado,
5. los correspondientes compuestos aldehidos en los cuales Y_3 significa un grupo formilo. En la reacción halofórmica con productos de partida de fórmula II, donde X_1 significa un resto de fórmula II d é Y_3 significa un grupo acetilo, se disocian los compuestos trihalogenoacetilo formados intermedariamente en el medio alcalino según las condiciones de reacción,
10. directamente a las sales o los ésteres de los ácidos que se forman. Además se pueden formar durante la reducción los o- ó p-quinonmetidos cuaternarios asimismo como productos intermedios de los correspondientes productos de partida en los
15. cuales Y_4 de una agrupación de fórmula II f significa un grupo hidroxil capaz de reacción, por ejemplo, bajo condiciones fuertemente ácidas o alcalinas, o de los correspondientes productos de partida en los cuales Y_5 significa un grupo oxo o tiono. Además se pueden emplear sin aislamiento en la transposición de Wolff las α -diazocetonas que se forman según el
20. método de Arndt-Eistert generalmente de los haluros de ácido por reacción con compuestos diazóticos. Además se pueden formar en la síntesis del grupo β -alquilenamino distintos productos intermedios de los correspondientes productos de partida de fórmula III. Si por ejemplo el grupo X_2 significa un
- 25.
- 30.



377601

5. grupo amino primario y se hace reaccionar un material de partida correspondiente de fórmula III con un glicol de fórmula IIIc o un derivado funcional, capaz de reacción del mismo, entonces se obtiene generalmente un producto intermedio con un grupo amino secundario X_2 de fórmula $-NH-A-OH$ (IIIId) ó un derivado capaz de reacción del mismo. Además se obtiene un producto de partida de fórmula V, donde R_2^O significa un grupo diazónico, generalmente sin ser aislado del correspondiente compuesto amino, por ejemplo, mediante tratamiento con
10. ácido nitroso o una sal del mismo, tal como nitrito sódico, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético, así como ácido clorhídrico, empleándose este último para la obtención de compuestos de fórmula I donde R_2 significa cloro.

15. Según el presente procedimiento se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a aquellos compuestos de la invención que anteriormente se han descrito como especialmente preferentes.

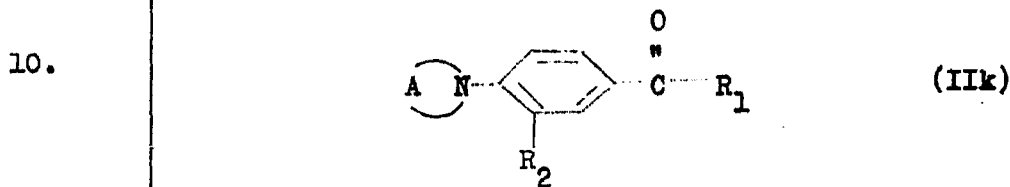
20. Los productos de partida son conocidos o, cuando son nuevos, se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden obtener los productos de partida de fórmula II por lo general, mediante introducción o sintetización del grupo $A-N$. Si X_1 significa, por ejemplo, un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción entonces se puede introducir éster por halogenización o por nitración, seguido de reducción, diazotización y reacción de Sandmeyer. El producto de partida obtenido se puede transformar ulteriormente en un compuesto metálico, por ejemplo, por reacción con un metal alcalino o alcalino-térreo, tal como litio o magnesio, o con un alquilo inferior-cinc o -cadmio.
- 25.

30. Los productos de partida donde Y_2 significa un gru-

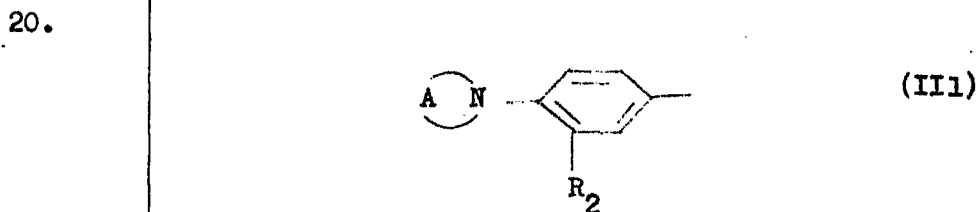
377601



5. po metálico se pueden obtener en forma análoga, por ejemplo, por reacción del éster capaz de reacción de un compuesto de alcohol bencílico correspondiente con un metal alcalino o alcalino-térreo o un dialquilo inferior-cinc o -cadmio: Por otra parte se pueden reducir, por ejemplo, los compuestos obtenidos en forma sencilla según el método de Friedel-Crafts de fórmula

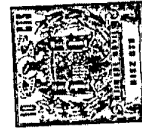


15. con hidruro de litio-aluminio, o, si R_1 significa hidrógeno, con un compuesto de haluro de magnesio orgánico, en el cual el resto orgánico representa uno de los correspondientes restos R_1 ó reaccionar los compuestos de Grignard con el resto de fórmula



25. con un aldehído de fórmula R_1 -CHO (IIIm), y se obtienen así los correspondientes compuestos de alcohol bencílico.

30. En estos últimos se puede transformar el grupo hidroxí en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con un haluro fosfórico, haluro tionílico o haluro sulfo-



377601

nílico, o bién un metal alcalino o alcalino-térreo, en un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, o bién presente en forma de sal. Los ésteres o las sales obtenidos se pueden transformar en éteres mediante tratamiento con alcoholes o alcoholatos o bién ésteres de alcoholes capaces de reacción. Los productos de partida en los cuales Y_2 significa un grupo amónico se pueden obtener de los ésteres capaces de reacción de arriba mediante reacción con aminas terciarias o entonces con aminas secundarias, seguido de cuaternización de las aminas terciarias obtenidas según los métodos usuales, por ejemplo, por reacción con haluros de alquilo inferior o aril-alquilo inferior.

Los productos de partida con un grupo Y_3 se pueden obtener de los productos de partida antes mencionados con un grupo metálico Y_2 mediante tratamiento con un haluro metálico, formaldehído, un haluro formílico, un alcanal inferior, alquenal inferior o hidroxil-alcanal inferior o bién un haluro de alcancilo inferior, alquenoilo inferior o oxalilo, especialmente el cloruro, deshidratizando, si se desea, los alcoholes obtenidos, por ejemplo, mediante tratamiento con medios ácidos, tales como ácido sulfúrico o pentóxido de fósforo, pudiéndolos transformar así a los correspondientes compuestos insaturados. Estos últimos, por ejemplo, los compuestos metilénicos, se pueden reaccionar con boranos a compuestos borilmetílicos, mientras los aldehídos, al ser tratados con hidroxilamina, dan los correspondientes compuestos hidroximinometílicos, es decir oximínicos. Los productos de partida de aldehído, donde Y_3 representa un grupo formilo, se pueden formar de las cetonas de fórmula IIk mediante reacción con metiluro dimetilsulfónico

377601



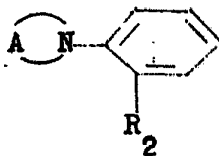
- o metiluro dimetiloxisulfónico (obtenido de las correspondientes sales trimetilsulfónicas) y transposición de los óxidos etilénicos obtenidos a los correspondientes aldehídos mediante reacción con ácidos Lewis, tal como el ácido p-toluenosulfónico o el trifluoruro de boro. También se pueden formar según la condensación de Darzens mediante tratamiento de cetonas de fórmula IIk con α -halógeno-alcano o α -halógeno-alquenocarboxilato en presencia de alcoholatos de metal alcalino adecuados, por ejemplo, óxido terc.-butílico de potasio, saponificación del éster del ácido glicídico obtenido, transposición de los ácidos resultantes y descarboxilización de los productos intermedios, preferentemente en un medio ácido, por ejemplo, con ácido sulfúrico.

- Los productos de partida con un grupo hidroxilo o mercapto Y_4 libre, esterificado o eterizado, se pueden obtener según el método de cianhidrínico o síntesis análogas, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula IIk o de un tiono-análogo del mismo con un cianuro de metal alcalino acuoso, por ejemplo, cianuro potásico, bajo condiciones ácidas y, si se desea, transformación de un nitrilo obtenido en otro derivado de ácido y/o de un compuesto hidroxilo obtenido en un compuesto mercapto correspondiente o en un éster capaz de reacción correspondiente o bien éter, o deshidratación bajo formación de un compuesto correspondientemente insaturado. Los productos de partida donde Y_4 significa un grupo amino disustituido, por ejemplo, mediante tratamiento con un cianuro de metal alcalino y carbonato amónico seguido de una base o ácido y disustitución del grupo amino libre, por ejemplo, con formaldehído y ácido fórmico.

- Los compuestos donde Y_5 significa un grupo oxo o



tiono se pueden formar según la reacción de Friedel-Crafts bajo empleo de compuestos de fórmula



(IIIn)

5.

y haluros oxalílicos, por ejemplo, el cloruro. Un fenilglicoxi-

10.

lato obtenido se puede reducir mediante tratamiento con un compuesto de R_1 -Grignard y, si se desea, deshidratizar. Se obtienen también según la síntesis de Ando, por ejemplo, al tratar un compuesto de fórmula IIIn con un mesoxalato en presencia de un ácido Lewis, tal como cloruro de estaño-IV; en el producto de adición obtenido se puede retirar el grupo

15.

hidroxilo en forma reductiva y metalizar el compuesto malonato formado y después reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol de fórmula R_1 -OH o saponificar y descarboxilar.

20.

Además se pueden obtener los compuestos α -diazocetónicos y un haluro del ácido benzóico correspondiente se trata con un compuesto R_1 -diazóico. Los compuestos α -halogenocetónicos se obtienen, por ejemplo, si un compuesto de alcanol inferior-benceno correspondiente se halogena o un compuesto α -diazocetónico se hace reaccionar con un hidrácido halogenado.

25.

Los productos de partida de fórmula III se pueden formar en forma análoga al método a) si se emplean productos de partida donde el grupo A-N- está sustituido por el resto X_2 o un grupo transformable en forma sencilla en éste, por ejemplo, por reducción, preferentemente un grupo nitro.

30.

377601



- Los compuestos de aplicación farmacológica de la presente invención se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos ó líquidos, de aplicación farmacéutica, que sean adecuados para la administración enteral, parenteral o topical. Preferentemente se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contienen la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina y lubricantes, por ejemplo, tierra silícica, talco, ácido estearico, sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; las tabletas llevan asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como féculas de maíz, trigo, arroz o maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica y/o polivinilpirrolidon y, si se desea, agentes, tales como, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o alginato sódico o mezclas efervescentes y/o agentes de adsorción, colorantes, odorantes o edulcorantes. Los preparados inyectables son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, supositorios y cremas, en primer lugar emulsiones o suspensión grasas. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación o bien grageación convencionales y contienen desde aproximadamente
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



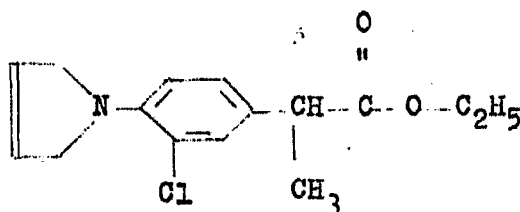
377601

un 0,1 % hasta aproximadamente un 75 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 % de la sustancia activa y pueden, si se desea, contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas.

5. Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

10. Una mezcla de 85,5 g de hidrocloreuro de α -(4-amino-3-clorofenil)-propionato de etilo, 142 g de carbonato de sodio y 600 cc de dimetilformamida se mezcla gota a gota, bajo agitación, con 107 g de 1,4-dibromo-2-buteno, después se hierve durante 5 horas al reflujo y se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción
15. se separa por filtración, el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo se tritura con hexano y se filtra; el residuo de filtración se lava con éter de petróleo. El filtrado se evapora y el residuo que contiene el α -[3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propionato de etilo de fórmula
20.



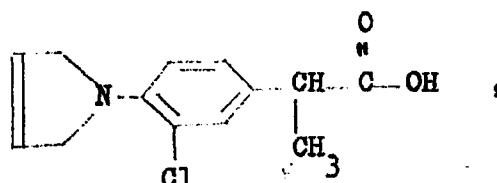
25. se trata con 280 cc de una solución acuosa al 25 % de hidróxido sódico y se hierve durante 8 horas al reflujo. Después de enfriar se diluye con agua y se lava con éter; el pH de
30. la fase acuosa se ajusta con ácido clorhídrico a 5-5,2 y se

377601



extrae con éter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora y el residuo se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano. Se obtiene así el ácido α -[3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propiónico de fórmula

5.



10.

que funde a 94-96°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

15.

Una solución de 52 g de 4-nitrofenil-acetato de etilo en 350 cc de una mezcla 1:1 de dimetilformamida y tolueno y se mezcla en porciones, bajo agitación y enfriamiento con 9,5 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. Después de agitar durante 1 1/2 horas a temperatura ambiente se agregan gota a gota 26 g de yoduro metílico y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente.

20.

Se agregan cuidadosamente agua y se extrae con éter; el extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en 100 cc de etanol, la solución se inyecta con algunos cristales de producto de partida y se deja reposar en frío. El precipitado formado se separa por filtración y el filtrado se evapora; el residuo representa el α -(4-nitrofenil)-propionato de etilo.

25.

Una mezcla de 50 g de α -(4-nitrofenil)-propionato de etilo en 200 cc de etanol acuoso al 95 % se hidrogena en presencia de 0,4 g de un catalizador de paladio sobre carbón hasta terminar la recepción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora. Se obtiene así el α -(4-amino-

30.



377601

fenil)-propionato de etilo, cuyo hidrocioruro funde a 137-140°.

5. Una mezcla preparada bajo agitación y enfriamiento de 25 g de α -(4-aminofenil)-propionato de etilo y 100 cc de anhídrido acético se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en éter; se obtiene así el α -(4-acetilamino-fenil)-propionato de etilo que funde a 88-90°.

10. Bajo agitación y enfriamiento se deja perlar gas de cloro a través de una solución de 25 g de α -(4-acetilamino-fenil)-propionato de etilo siguiéndose el curso de la clorización mediante cromatografía de capa delgada (gel de sílice; mezcla 1:4 de hexano y éter). Después de que no se puede determinar ningún material de partida más se evapora la mezcla
15. bajo presión reducida, el residuo se recoge en 150 cc de etanol y se deja perlar gas clorhídrico durante 45 minutos a través de la solución. Después se hierve durante 15 horas bajo reflujo se evapora; el residuo se recristaliza en una mezcla de etanol y éter; se obtiene así el hidrocioruro del α -(4-amino-3-clorofenil)-propionato de etilo, P.f. 164-168°.
20.

El producto de partida se puede obtener también como sigue:

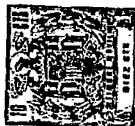
25. Bajo agitación se conducen durante 5 1/2 horas gas clorhídrico seco a través de una mezcla hirviendo al reflujo de 5000 cc de etanol anhidro y 1000 g de ácido 4-aminofenil-acético; se agita y se hierve aún durante 4 horas. Después de enfriar durante 16 horas a 10° se filtra la mezcla y el residuo de filtración se lava con etanol anhidro frío y se disuelve en 8000 cc de agua. Se agrega una solución acuosa al 50 % de
30. hidróxido sódico bajo agitación y en porciones de 50 cc hasta

- 31 -
377601



que la mezcla esté básica, y se sigue agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con agua. Se obtiene así el 4-amino-fenilacetato de etilo, P.f. 47-49°.

5. Una solución de 200 g de 4-amino-fenilacetato de etilo en 250 cc de anhídrido acético se deja reposar durante 10 minutos, después se vierte bajo agitación sobre 1500 cc de una mezcla de hielo y agua. El precipitado obtenido se separa por filtración y se lava con agua; se obtiene así el 4-acetilamino-fenilacetato de etilo, p.f. 75-78°.
10. Una solución de 170 g de 4-acetilamino-fenilacetato de etilo en 25 cc de éter se vierte bajo agitación, en el plazo de 25 minutos a una mezcla formada de 20,38 g de sodio, 2000 cc de amoniaco anhidro y algunos cristales de nonahidrato de nitrato de hierro-III. Después se agregan gota a gota, en el plazo de 20 minutos, una mezcla de 120,28 g de yoduro metílico y 50 cc de éter y se agita durante 1 hora. La mezcla se trata con 50 g de cloruro amónico, después se evapora y el residuo se recoge en éter y en una solución acuosa diluida de hidróxido sódico. La solución básica se extrae con éter y las soluciones orgánicas reunidas se evaporan. Se obtiene así el α -(4-acetilamino-fenil)-propionato de etilo, p.f. 84-86°. El material aproximadamente en un 90 % puro se destila en un aparato de destilación de recorrido corto y se recoge la fracción que hierve a 170-183°/0,15 mm Hg.
15. Una solución de 72 g de α -(4-acetilamino-fenil)-propionato de etilo en 200 cc de ácido acético se trata con cloro gaseoso que se deja perlar, bajo agitación y a una temperatura de 15-20° a través de la solución. El desarrollo de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa delgada,
- 20.
- 25.
- 30.



44973

377601

empleándose como fase móvil una mezcla 4:1 de éter y hexano, en el cual el producto tiene un valor Rf de 0,8 y el producto de partida un valor Rf de 0,51. Terminada la clorización se evapora la mezcla y el residuo se separa por destilación.

5. La fracción que hierve a 155-160°/10,7 mm Hg representa el α -(4-acetilamino-3-cloro-fenil)-propionato de etilo.

Una mezcla de 60 g de α -(4-acetilamino-3-cloro-fenil)-propionato de etilo y 200 cc de etanol se satura con gas clorhídrico gaseoso y se hierve durante 1 hora al reflujo,

10. después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en una solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla se extrae con éter. El extracto orgánico se evapora y el residuo se cromatografía en óxido de aluminio eluyendo con una

15. mezcla de 95:5 de ciclohexano y acetato de etilo. El α -(4-amino-3-clorofenil)-propionato de etilo así obtenido funde a 168-170°.

Ejemplo 2

Una solución de 25,1 g del ácido d,l- α - β -cloro-4-

20. (3-pirrolin-1-ilo)-fenil- γ -propiónico obtenido según el procedimiento del ejemplo 1, en 450 cc de éter, se mezcla bajo agitación con 17,1 g de d- α -(1-naftil)-etilamina; la mezcla se evapora bajo presión reducida y el residuo se recrystaliza siete veces en una mezcla de etanol y éter. Una solución de 5 g de la sal así obtenible, p.f. 133-135°, en una

25. cantidad mínima de una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico se lava con éter, el pH se ajusta con ácido clorhídrico a 5,5 y se extrae con éter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora y se obtiene así el ácido d- α - β -clo-

30. 4-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil- γ -propiónico, $[\alpha]_D^{25} = + 34,8^\circ$ (etanol).



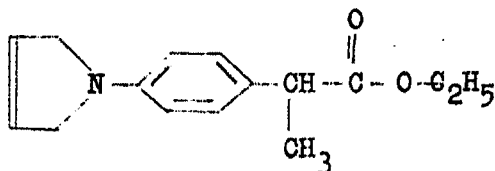
Ejemplo 3

377601

Una mezcla de 11,3 g del *cis*-1,4-dicloro-2-buteno, 15,7 g de α -(4-aminofenil)-propionato de etilo, 100 cc de dimetilformamida y 10,6 g de carbonato sódico se hierve bajo agitación durante 5 horas al reflujo y después se deja reposar durante 16 horas a temperatura ambiente. Se filtra; el filtrado se evapora bajo presión reducida y el residuo, que contiene el α -[4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propionato de etilo de fórmula

5.

10.

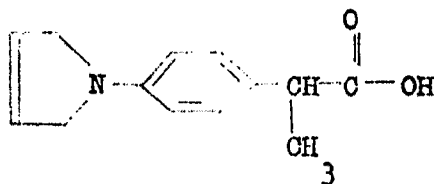


15.

se recoge en 260 cc de una solución acuosa al 25 % de hidróxido sódico y se hierve durante 8 horas al reflujo. Después de enfriar se diluye con agua, se lava con éter y el pH se ajusta con ácido clorhídrico a aproximadamente 5. La mezcla se extrae con éter; el extracto orgánico se seca y evapora y el residuo se recristaliza en etanol. Se obtiene así el ácido α -[4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propiónico de fórmula

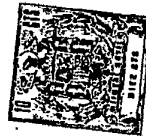
20.

25.



30.

que funde a 197-199°.



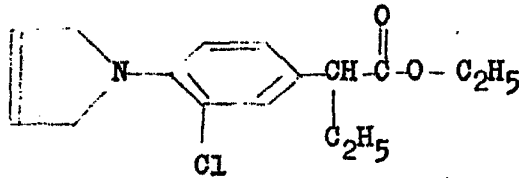
- El producto de partida se puede preparar como sigue:
- Una solución de 52 g de 4-nitro-fenil-acetato de etilo en 350 cc de una mezcla 1:1 de dimetilformamida y tolueno se mezcla en porciones con 9,5 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral agitando y enfriando. Después de agitar durante 1 1/2 horas a temperatura ambiente se agregan gota a gota 26 g de yoduro metílico y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega cuidadosamente agua; se extrae con dietiléter, el extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora. El residuo se recoge en 100 cc de etanol, la solución se inyecta con algunos cristales de producto de partida y se deja reposar en frío. El precipitado obtenido se separa por filtración y el filtrado se evapora; se obtiene así el α -(4-nitro-fenil)-propionato de etilo.
- 5.
- 10.
- 15.

- Una mezcla de 50 g de α -(4-nitrofenil)-propionato de etilo se hidrogena en 200 cc de etanol acuoso al 95 % en presencia de 0,4 g de un catalizador de paladio sobre carbón hasta terminar la recepción de hidrógeno, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora. Se obtiene así el α -(4-amino-fenil)-propionato de etilo, cuyo hidrocloreuro funde a 137-140°.
- 20.

Ejemplo 4

- Una mezcla de 24 g de α -(4-amino-3-cloro-fenil)-butirato de etilo, 21 g de carbonato sódico y 25 g de cis-1,4-dicloro-2-buteno en 250 cc de dimetilformamida se hierve durante 12 horas bajo reflujo. Después de enfriar se diluye con dietiléter, se filtra, y el filtrado se evapora, 11 g del residuo, conteniendo el α -[3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-butirato de etilo de fórmula
- 25.
- 30.

377601

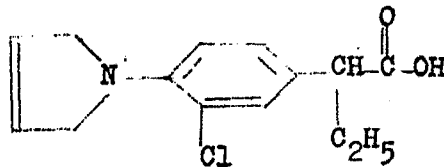


5.

se recogen en 100 cc de etanol y 20 cc de hidróxido sódico acuoso al 25 %; la mezcla se hierve durante 6 horas al reflujo y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en agua, la solución se lava con dietiléter, su pH se ajusta con ácido clorhídrico a 5,5 y después se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca y se evapora y el residuo se recrystaliza en hexano. Se obtiene así el ácido α -[3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-butírico de fórmula

10.

15.



20.

que funde a 103-105°.

El producto de partida se puede preparar como sigue: Una mezcla de 104 g de 4-nitrofenil-acetato de etilo en 350 cc de dimetilformamida y 350 cc de tolueno se mezcla a 10° y bajo agitación en el plazo de 45 minutos con 19 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. Después de 1 1/2 horas se agregan bajo agitación, en el plazo de 1 hora, 78 g de yoduro etílico y después de otra 1 1/2 horas se agrega gota a gota una pequeña cantidad de agua. La mezcla se acidifica entonces con ácido clor-

25.

30.

377601



hídrico al 10 % y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca y se evapora; se obtiene así el α -(4-nitrofenil)-butirato de etilo.

5. Una mezcla de 115 g de α -(4-nitrofenil)-butirato de etilo, 400 cc de etanol al 95 % y 1,5 g de un catalizador de paladio sobre carbón se hidrogena a una presión inicial de unas 3 atmósferas y a temperatura ambiente. Después de terminar la recepción de hidrógeno se filtra la mezcla, el filtrado se evapora y el residuo se recoge en ácido clorhídrico 2-N.
10. Se lava con dietiléter, con una solución acuosa de hidróxido sódico se pone básico y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se evapora y da el α -(4-amino-fenil)-butirato de etilo.

15. Una mezcla de 35 g del α -(4-amino-fenil)-butirato de etilo y 100 cc de anhídrido acético se agita durante 1 hora en el baño de vapor y se evapora. Se obtiene así el α -(4-acetilamino-fenil)-butirato de etilo.

20. A través de una solución de 35 g de α -(4-acetilamino-fenil)-butirato de etilo en 200 cc de ácido acético se deja perlar gas de cloro bajo agitación y a una temperatura de 15-20°; el desarrollo de la reacción se sigue mediante cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice (fase móvil: hexano/dietiléter 1:4). Después de consumirse todo el producto de partida se evapora la mezcla de reacción y se obtiene
25. el hidrocioruro del α -(4-acetilamino-3-cloro-fenil)-butirato de etilo.

30. A través de una solución de 36 g de hidrocioruro de α -(4-acetilamino-3-cloro-fenil)-butirato de etilo en 200 cc de etanol se deja perlar gas clorhídrico durante 45 minutos y bajo agitación. La mezcla se hierve durante 20 horas bajo re-



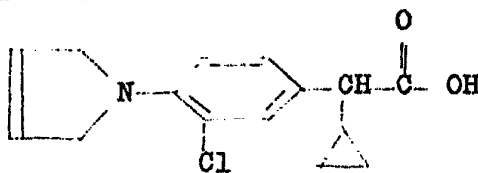
377601

5. flujo, después se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se recoge en agua, la solución se pone básica con una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con éter dietílico. El extracto orgánico se seca y evapora y el residuo se destila; la fracción que hierve a 130-132°/0,4 mm Hg representa el α -(4-amino-3-cloro-fenil)-butirato de etilo.

Ejemplo 5

10. Una mezcla de 0,63 g de hidrocloreuro de α -(4-amino-3-cloro-fenil)- α -ciclopropil-acetato de metilo, 0,55 g de cis-1,4-dicloro-2-buteno, 0,7 g de carbonato sódico y 50 cc de dimetilformamida se hierve durante 10 horas en una atmósfera de nitrógeno bajo reflujo y se agita durante 2 días a temperatura ambiente, después se filtra. El filtrado se evapora, el residuo se recoge en agua y se extrae con dietiléter y el extracto orgánico se evapora bajo presión reducida. El residuo, que contiene el α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil- α -ciclopropil-acetato de etilo se recoge en 35 cc de etanol, se agregan 0,5 cc de agua y 0,28 g de hidróxido potásico, la mezcla se hierve durante 2 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en agua, la solución se lava con éter dietílico, el pH se ajusta con ácido clorhídrico a 4 hasta 4,5 y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico, se seca y se evapora y el residuo se recristaliza en dietiléter. Se obtiene así el ácido α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil- α -ciclopropil-acético de fórmula

30.



377601



que funde a 152-156°.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

5. Una solución de 200 g de ácido α -ciclopropil-fenil acético en 200 cc de ácido trifluoroacético se mezcla gota a gota, bajo agitación y enfriando a unos 3°, con una mezcla de 73 cc de ácido nítrico acuoso al 70 % y 9,1 cc de ácido sulfúrico acuoso al 96 %. Después de 1 1/2 horas se calienta a temperatura ambiente y la mezcla se agita durante otras 10. 3 horas y se vierte entonces, bajo agitación, sobre 3200 g de hielo y 300 cc de agua. La mezcla se filtra, el residuo de filtración se lava con 6000 cc de agua y se seca y da una mezcla de aproximadamente 2:1 de ácido α -ciclopropil- α -(4-nitrofenil)-acético y ácido α -ciclopropil- α -(2-nitrofenil)-acético. 15.

Una mezcla de 50 g de la mezcla de arriba de ácido α -ciclopropil- α -(4-nitrofenil)-acético y ácido α -ciclopropil- α -(2-nitrofenil)-acético, 5 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 10 % y 550 cc de etanol acuoso al 20. 95 % se hidrogena bajo presión atmosférica hasta la recepción de 15'900 cc de hidrógeno. Después de filtrar se concentra el filtrado y el precipitado formado bajo el frío se separa y se recristaliza una vez en etanol; se obtiene así el ácido α -(4-aminofenil)- α -ciclopropil-acético puro.

25. Una mezcla de 10 g de ácido α -(4-aminofenil)- α -ciclopropil-acético y 75 cc de metanol se mezcla bajo agitación y enfriando en un baño de hielo con una solución saturada de hidrógeno clorado en metanol. Después de 30 minutos se calienta la mezcla durante 1 hora a 38° y se trata con 30. 100 cc de agua. Enfriando y agitando se agregan 105 cc de



377601

una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Se obtiene así el α -(4-aminofenil)- α -ciclopropil-acetato de metilo, p.f. 63-69^o.

5. Una mezcla de 12 g de α -(4-aminofenil)- α -ciclopropil-acetato de metilo y 100 cc de anhídrido acético se calienta durante 1 hora en el baño de vapor y después se evapora. El residuo se recoge en benceno y la mezcla se vuelve a evaporar. Se obtiene así el α -(4-acetilaminofenil)- α -ciclopropil-acetato de metilo, p.f. 159-162^o.
10. Una solución de 1,6 g de α -(4-acetilamino-fenil)- α -ciclopropil-acetato de metilo en 50 cc de ácido acético se mezcla gota a gota, bajo agitación, con 30 cc de una solución saturada de cloro en ácido acético. La mezcla se evapora entonces bajo presión reducida y el residuo se recoge en dos veces su volumen de benceno. La mezcla se evapora y se obtiene el α -(4-acetilamino-3-cloro-fenil)- α -ciclopropil-acetato de metilo.
15. Se deja perlar durante 15 minutos gas clorhídrico a través de una solución de 1,6 g de α -(4-acetilamino-3-cloro-fenil)- α -ciclopropil-acetato de metilo en 200 cc de metanol; la mezcla se hierve entonces durante 21 hora bajo reflujo y se evapora bajo presión reducida, el residuo se recoge en ácido clorhídrico 6-N, la mezcla se lava con dietiléter, se pone básica con una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con dietiléter. El extracto orgánica se seca y se evapora; el residuo se recoge en dietiléter y se acidifica con una solución de hidrógeno clorado en éter. El precipitado obtenido se separa por filtración y dá el hidrocloreuro del α -(4-amino-3-cloro-fenil)- α -ciclopropil-acetato
- 20.
- 25.
- 30.

377601

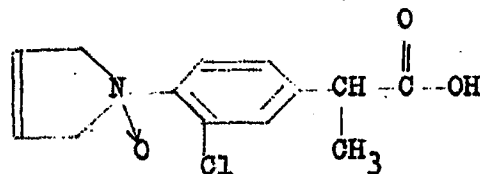


de metilo, p.f. 164-169^a.

Ejemplo 6

5. Se trata una mezcla de 5 g de ácido α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil γ -propiónico, 200 cc de 1,2-dicloroetano y 42,6 g de fosfato disódico anhidro en el plazo de 40 minutos bajo agitación y a una temperatura de -5^o hasta 0^o con una solución de ácido trifluorperacético formada de 2,1 cc de peróxido de hidrógeno acuoso y 12,6 cc de anhídrido trifluoracético en 50 cc de 1,2-dicloroetano. Después de 2 horas se agregan 300 g de hielo, la fase orgánica se separa y se extrae la capa acuosa con cloruro metilénico. Las soluciones orgánicas reunidas, se seca, se filtra y se concentra; se obtiene así el N-óxido del ácido α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil γ -propiónico de fórmula

15.



20.

que funde a 140-142^a.

Ejemplo 7

25. Sustituyendo los ejemplos 1 y 3 el 1,4-dibromo-2-buteno o bien el cis-1,4-dicloro-2-buteno por el 1,5-dibromo-2-penteno y éster último se reacciona con α -(4-amino-3-clorofenil)-propionato de etilo o bien α -(4-amino-fenil)-propionato de etilo, se obtiene el α - β -cloro-4-(1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)-fenil γ -propionato de etilo o bien α - β -(1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)-fenil γ -propionato de etilo. Mediante hi-

30.

377601



drólisis, por ejemplo, según el procedimiento indicado en los ejemplos 1 y 3, es decir, mediante tratamiento con solución de hidróxido sódico acuoso al 25 %, dan éstos ésteres el ácido α -[3-cloro-4-(1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)-fenil]-propiónico o bien el ácido α -[4-(1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)-fenil]-propiónico.

5.

Ejemplo 8

Una mezcla de 5,5 g de 4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenilacetato de etilo, 100 cc de dimetiletilformamida y 100 cc de tolueno se mezcla en porciones, bajo agitación, con 1,25 g de una suspensión al 54 % de hidruro sódico en aceite mineral; se sigue agitando durante 2 1/2 horas a temperatura ambiente. Después se agregan gota a gota, en el plazo de 20 minutos, una solución de 6,8 g de yoduro metílico en 25 cc de tolueno, la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se evapora bajo presión reducida. El residuo, que contiene el α -[4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propionato de etilo se recoge en 75 cc de una solución acuosa al 10 % de hidróxido potásico y la mezcla se calienta durante 2 horas en el baño de vapor, después se enfría, se ajusta con ácido clorhídrico a un pH de 5 y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca y se concentra por evaporación, el concentrado se diluye con éter de petróleo y el precipitado formado se separa por filtración. Se obtiene así el ácido α -[4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propiónico que, después de recristalizar en etanol, funde a 197-199°.

10.

15.

20.

25.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

Una mezcla de 10,8 g de hidrocloreuro de 4-amino-fenilacetato de etilo, 32,4 g 1,4-dibromo-2-buteno y 34 g de bicarbonato sódico en 500 cc de dimetilformamida se hierve

30.



bajo agitación durante 6 horas al reflujo y se filtra en caliente. El filtrado se evapora bajo presión reducida y dá el 4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenilacetato de etilo, que se sigue empleando sin ulterior limpieza.

5.

Ejemplo 9

Una suspensión de 4,37 g de ácido α -[3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propiónico en 30 cc de agua se mezcla gota a gota, hasta disolverse totalmente, con una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico; el pH asciende aproximadamente a 12,5. La solución se evapora bajo una presión de 0,8 mm Hg, el residuo se recoge en isopropanol, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra por evaporación. El precipitado que se obtiene al enfriar e inyectar se separa por filtración y se seca durante 16 horas a 90°/0,2 mm Hg; se obtiene así la sal sódica del ácido α -[3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propiónico, P.f. 207-210°.

10.

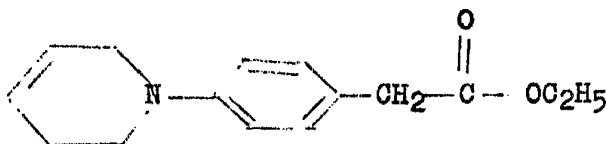
15.

Ejemplo 10

3 g de sal de litio del 4-(4-oxopiperidino)-fenilacetato de etilo se calienta lentamente, primeramente a 30-40°/0,3 mm Hg para lograr un secado completo, después durante 45 minutos a 80-135°/0,3 mm Hg. El residuo se recoge en una cantidad mínima de etanol, la solución se pasa por una pequeña columna de gel de sílice y se eluye con bencilo. El primer eluado se evapora y dá el 4-(1,2,5,6-tetrahidropiridil)-fenilacetato de etilo de fórmula

20.

25.



30.



377601

que en el espectro de absorción infrarrojo muestra bandas características en $5,86\mu$ y $6,08\mu$.

5. Por hidrólisis, por ejemplo, como descrito en el ejemplo 1, se obtiene el 4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridil)-fenilacetato de etilo el ácido 4-(1,2,5,6-tetrahidro-piridil)-acético.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

10. Una mezcla de 89,6 g de 4-aminofenilacetato de etilo, 400 g de de acrilato de etilo y 100 cc de ácido acético se hierven durante 19 horas bajo reflujo y después se concentra por evaporación bajo presión reducida. El concentrado se vierte sobre 500 cc de agua de hielo; la mezcla se pone básica con una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora y el residuo se separa por destilación; la fracción que hierve a $211-213^{\circ}/0,6$ mm Hg representa el 4-(N, N-bis-carboetoxietil-amino)-fenilacetato de etilo.

20. Una solución de 38 g de 4-(N,N-bis-carboetoxietil-amino)-fenilacetato de etilo en 100 cc de etanol se mezcla gota a gota con una solución de 3,4 g de sodio en 100 cc de etanol; la mezcla se hierve durante 7 horas bajo reflujo y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en agua, la mezcla se extrae con dietiléter y el extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora; se obtiene así el 4-(3-carboetoxi-4-oxo-piperidino)-fenilacetato de etilo.

30. Una mezcla de 30,5 g de 4-(3-carboetoxi-4-oxo-piperidino)-fenilacetato de etilo y 300 cc de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico se calienta durante 12 horas en el baño de vapor, después se enfría y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se calienta durante 6 ho-

377601



ras y se evapora bajo presión reducida; el residuo se recoge en una solución de hidrógeno clorado en etanol, la mezcla se vuelve a evaporar y el residuo se recoge en agua. La mezcla acuosa se pone básica con una solución acuosa de hidróxido sódico y se extrae con dietiléter; el extracto orgánico se seca y se evapora y se obtiene así el 4-(4-oxo-piperidino)-fenilacetato de etilo.

5.

Una mezcla de 5,2 g de 4-(4-oxo-piperidino)-fenilacetato de etilo, 2,1 g de hidrazida 4-toluenosulfonílica;

10.

3 cc de ácido acético glacial y 50 cc de etanol se hierve durante 30 minutos al reflujo, después se enfría. El precipitado formado se separa por filtración y se recoge en una cantidad mínima de tetrahidrofurano. La solución se mezcla bajo

15.

una atmósfera de nitrógeno, gota a gota, con 13 cc de una solución de 1,6-N de n-butillitio en hexano, manteniéndose la temperatura a 0-5°. Después de 30 minutos se evapora la mezcla a una temperatura inferior a 35° y se obtiene así la sal de litio de la 4-tolilsulfonilhidrazona del 4-(4-oxo-piperidino)-fenilacetato de etilo que se sigue elaborando sin

20.

ulterior limpieza.

Ejemplo 11

Tabletas conteniendo cada una 0,025 g de sustancia activa se pueden preparar como sigue:

Composición (para 10'000 tabletas):

25.

ácido α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil- γ -propiónico	250 g
Lactosa	1956 g
Fécula de maíz	90 g
Polietilenglicol 6000	90 g
Polvo de talco	90 g

30.



377601

Estearato de magnesio 24 g
Agua purificada q.s.

5. Los compuestos pulverulentos se pasan a través de un tamiz con 0,6 mm de abertura de malla. El ácido α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil- γ -propiónico, la lactosa, el talco, el estearato de magnesio y la mitad de la fécula de maíz se mezclan íntimamente en un mezclador adecuado. La otra mitad de la fécula de maíz se suspende en 45 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo de polietilenglicol en 180 cc de agua. La pasta obtenida se emplea para la granulación de la mezcla pulverulenta agregándose, si es necesario, ulteriores cantidades de agua. El granulado se seca durante 16 horas a 35°, se desmenuza en un tamiz con aberturas de malla de 1,2 mm y empleando punzones de 7,1 mm de diámetro (los superiores provistos de ranura de rotura) se elabora a tabletas.
- 10.
- 15.

Ejemplo 12

20. El producto de partida empleado en el procedimiento del ejemplo 1 se pueden preparar también como sigue: 100 cc de hexametilfosforamida se mezcla bajo agitación y una atmósfera de nitrógeno con 4,8 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral seguido de 17,1 g de α -metilmalonato de dietilo. La mezcla se calienta lentamente a 100° y después se mezcla gota a gota con una solución de 19,2 g de 2,4-dicloronitrobenceno en 20 cc de hexametilfosforamida,
25. que se agrega en el plazo de 30 minutos; la temperatura se mantiene durante 7 horas a 100°. Después de enfriar se diluye la mezcla con agua y se evapora bajo presión reducida, el residuo se recoge en agua y se extrae con benceno. El extracto orgánico se lava con agua, se seca, se filtra y se evapora
- 30.



y el residuo se destila; la fracción que hierve a 147-148^o/0,25 mm Hg representa el α -(3-cloro-4-nitrofenil)- α -metil-malonato de dietilo; el correspondiente α -(3-cloro-4-nitrofenil)- α -etil-malonato de dietilo hierve a 170-174^o/1 mm Hg.

5. Se deja perlar gas clorhídrico durante 5 minutos a través de una solución de 4 g de α -(3-cloro-4-nitrofenil)- α -metil-malonato de dietilo en 50 cc de etanol anhidro, se agregan entonces 0,5 g de un catalizador de paladio sobre carbón al 10 % y la mezcla se hidrogena durante 10 minutos bajo una presión inicial de 3 atmósferas. Se filtra; el filtrado se evapora bajo presión reducida, el residuo se recoge en una solución al 5 % de hidróxido sódico y se extrae con dietiléter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora y se obtiene así el α -(4-amino-3-cloro-fenil)- α -metil-malonato de dietilo que en el espectro infrarrojo muestra bandas características en 1720, 3370 y 3460 cm^{-1} .
- 10.
- 15.

- Una mezcla de 75 g de α -(4-amino-3-cloro-fenil)- α -metil-malonato de dietilo y 150 cc de una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico se hierve durante 16 horas al reflujo, se enfría, se diluye con agua y se lava con dietiléter, después se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se vuelve a hervir durante 15 horas bajo reflujo y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recoge en una solución anhidro de hidrógeno clorado en etanol, la mezcla se hierve durante 6 horas al reflujo y se evapora, y el residuo se recristaliza en una mezcla de etanol y dietiléter; se obtiene así el hidrocloreuro del α -(4-amino-3-cloro-fenil)-propionato de etilo, p.f. 164-168^o.
- 20.
- 25.

Ejemplo 13

30. Una mezcla de 10,8 g de hidrocloreuro de 4-amino-fe-

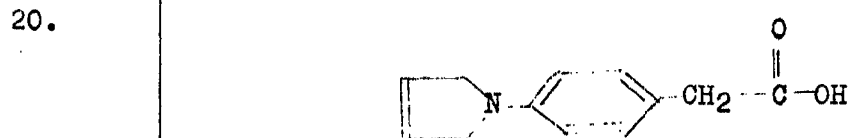
377601



5. nilaceto de etilo, 32,4 g de 1,4-dibromo-2-buteno, 84 g de bicarbonato sódico y 500 cc de dimetilformamida se hierve durante 6 horas bajo agitación al reflujo, después se filtra en caliente. El filtrado se evapora bajo presión reducida: el residuo, que contiene el 4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenilacetato de etilo de fórmula

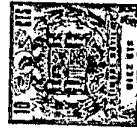


15. se recoge en 150 cc de una solución acuosa al 25 % de hidróxido sódico y la mezcla se hierve al reflujo durante 1 hora, se enfría y se lava con éter, con ácido clorhídrico se ajusta el pH a 5 y se extrae con éter. El extracto orgánico se seca, se filtra y se evapora con lo que se obtiene el ácido 4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenilacético de fórmula



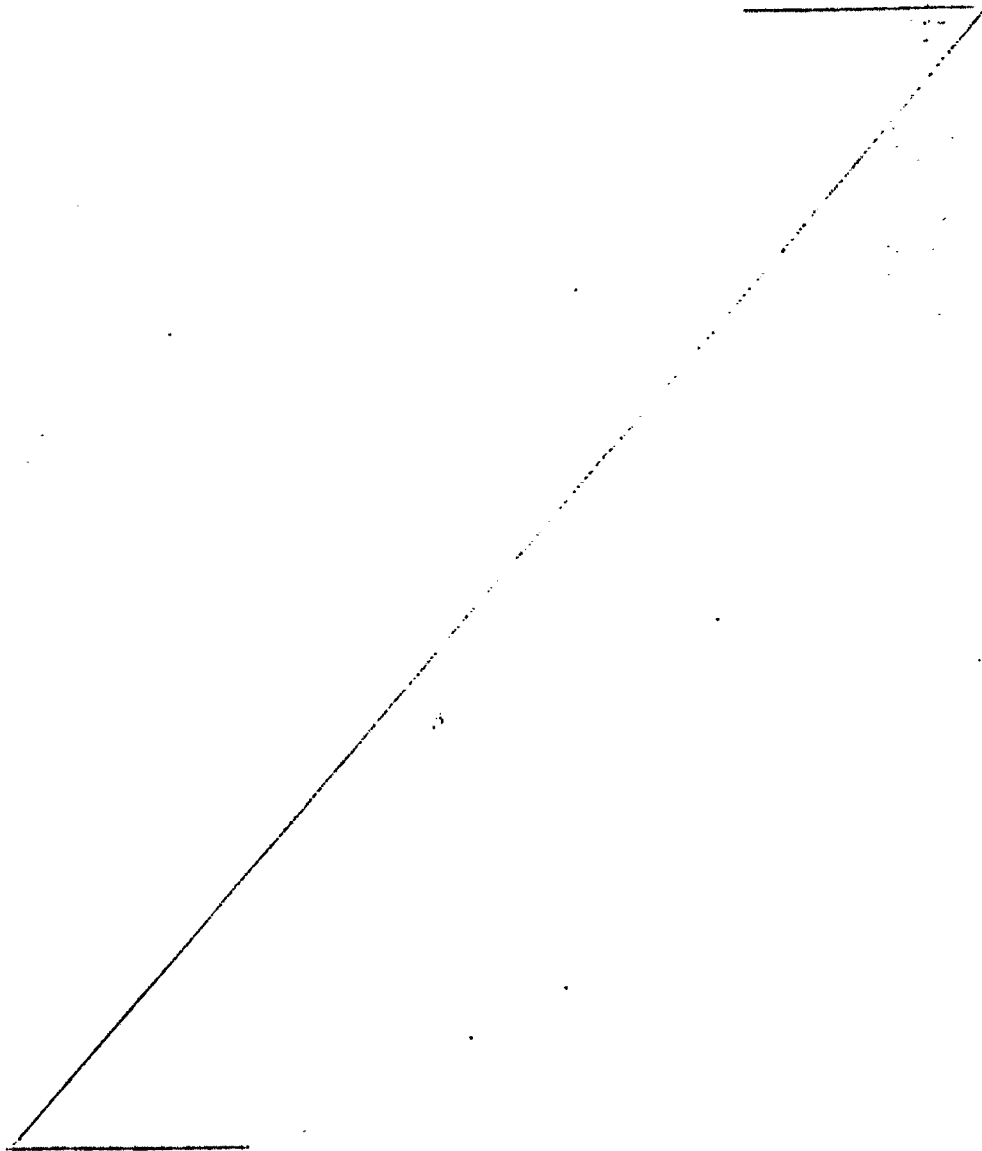
25. que funde a 162-165°.

30. Reaccionando 4-amino-fenilacetato de etilo, α -(4-amino-fenil)-propionato de etilo, 4-amino-3-cloro-fenilacetato de etilo ó α -(4-amino-3-cloro-fenil)-propionato de etilo con 1,4-dibromo-2-buteno o 1,5-dibromo-2-penteno según el procedimiento arriba descrito se obtiene el 4-(3-pirrolin-1-



377601

- 495473
5. ilo)-fenilacetato de etilo, 4-(1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)-fenilacetato de etilo, α -[4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propionato de etilo, α -[4-(1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)-fenil]-propionato de etilo, α -[3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-acetato de etilo, α -[3-cloro-4-(1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)-fenil]-acetato de etilo, α -[3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil]-propionato de etilo o bién el α -[3-cloro-4-(1,2,5,6-tetrahidro-1-piridil)-fenil]-propionato de etilo.





311001

NOTA

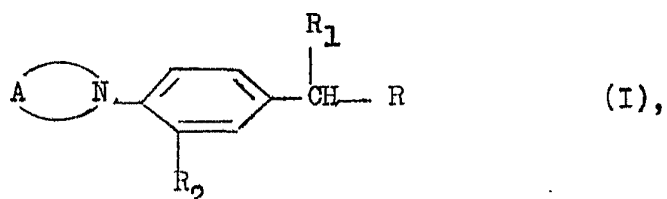
5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a cuatro solicitudes de patente, presentadas: dos en Norteamérica, la primera nº 808.343 de 18 de marzo de 1.969 y la segunda nº 843.244 de 18 de julio de 1.969; dos presentadas en Suiza, la primera nº 13830/69 de 12 de septiembre de 1.969 y la segunda nº 2731/70 de 25 de febrero de 1.970; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor,

10. siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita, ler. Certificado de Adición en España, sobre: Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal nº 365.215, presentada el 25 de Marzo de 1.969, por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS CARBOXILICOS α -(AMINO-FENIL)-ALIFATICOS; caracterizándose por lo siguiente:

15.

20.

25. 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente Principal nº 365.215, presentada el 25 de Marzo de 1.969, por: Procedimiento para la obtención de ácidos carboxílicos α -(amino-fenil)-alifáticos de fórmula



[Handwritten signature]

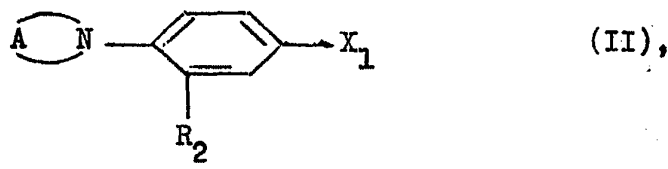


377601

en la que R significa un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, R₁ significa un átomo de hidrógeno, un resto alquilo inferior o un grupo ciclopropilo, R₂ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluormetilo, y A N- significa un resto de 3-alquilenamino con 5 a 6 miembros, así como los derivados amínicos funcionales del mismo, caracterizado porque un compuesto de fórmula

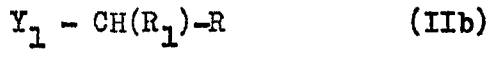
5.

10.



15.

en la que X₁ significa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



20.

donde Y₁ significa un grupo hidroxil libre o esterificado, capaz de reacción y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma dentro del marco definido en otro compuesto de la invención y/o si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenidas se separa en los distintos isómeros.

25.

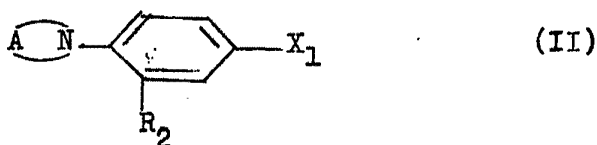
2.- Mejoras para la obtención de compuestos ácido carboxílicos α-(aminofenil)-alifáticos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que A N-, R₁, R₂ y R tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o las sales de los mismos, bajo la condición de que

30.)



377601

en un compuesto donde R_1 y R_2 significan un átomo de hidrógeno y R significa un grupo carboxilo o un grupo carboetoxi, el grupo $\overline{A-N}$ significa el grupo 3-alquililnamino con 6 miembros de anillo, caracterizado por-
5. que un compuesto de fórmula



10.

en la que X_1 significa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



15.

donde Y_1 significa un grupo hidroxil libre o esterificado, capaz de reacción y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma dentro del marco definido en otro compuesto de la invención y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal

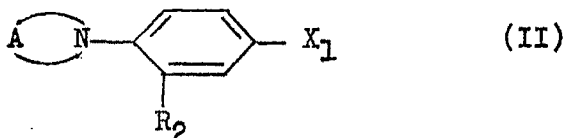
20.

obtenida en un compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros.

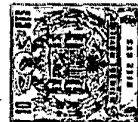
3.- Mejoras para la obtención de compuestos ácido carboxílicos α -(aminofenil)-alifáticos de fórmula

25.

I según la reivindicación 1, donde $\overline{A-N}$, R_1 , R_2 y R tienen las significaciones indicadas en la reivindicación 1, o las sales de los mismos, caracterizado porque un compuesto de fórmula



30.



4073

377601

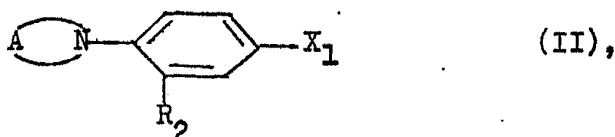
en la que X_1 significa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



- 5. donde Y_1 significa un grupo hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma dentro del marco definido en otro compuesto de la invención y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en un compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros.
- 10.

4.- Mejoras para la obtención de compuestos

- 15. ácido carboxílicos α -(aminofenil)-alifáticos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que A N tiene el significado indicado en la reivindicación 1, R_1 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metílico, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro y R significa el grupo carboetoxi o, cuando R_1 y R_2 significan cada uno un átomo de hidrógeno significa un grupo carboxi, o las sales de los mismos, caracterizado porque un compuesto de fórmula
- 20.



25.

en la que X_1 significa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



30.

Handwritten signature or initials.



- donde Y_1 significa un grupo hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción y, en un compuesto obtenido que contiene un grupo carboxilo funcionalmente modificado, diferente al grupo carboetoxi, éste se transforma en un grupo carboxilo o carboetoxi y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma dentro del marco definido en otro compuesto de la invención y/o, si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal o una sal obtenida en un compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros se separa en los distintos isómeros.
5. 5.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque en el producto de partida de fórmula II, un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción es un grupo hidroxilo esterificado por un ácido mineral fuerte o ácido sulfónico orgánico.
10. 6.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque en el producto de partida de fórmula II, un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción es un grupo hidroxilo esterificado por un ácido mineral fuerte o ácido sulfónico orgánico.
15. 7.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque en el producto de partida de fórmula II, un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción es un grupo hidroxilo esterificado por un ácido mineral fuerte o ácido sulfónico orgánico.
20. 8.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque en el producto de partida de fórmula II, un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción es un grupo hidroxilo esterificado por un ácido mineral fuerte o ácido sulfónico orgánico.
25. 30.
- [Handwritten signature]*



377 301

- 9.- Mejoras según la reivindicación 1 ó 5, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un ácido Lewis.
- 5. 10.- Mejoras según la reivindicación 2 ó 6, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un ácido Lewis.
- 11.- Mejoras según la reivindicación 3 ó 6, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un ácido Lewis.
- 10. 12.- Mejoras según la reivindicación 4 ó 8, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un ácido Lewis.
- 13.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación metálica y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb) en la que Y_1 significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción.
- 15. 14.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación metálica y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb) donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 ó Y_1 significa un grupo hidroxí esterificado, capaz de reacción.
- 20. 15.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación metálica y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb) donde R tiene el sig-
- 25. 30. /

Handwritten signature or mark.

377601



nificado indicado en la reivindicación 1 é Y_1 significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción.

5. 16.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación metálica y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb) donde R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 é Y_1 significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción.
10. 17.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb), en la que Y_1 significa una agrupación metálica.
15. 18.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II, significa un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb), en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 é Y_1 significa una agrupación metálica.
20. 19.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb), en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 é Y_1 significa una agrupación metálica.
25. 20.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo hidroxil esterificado capaz de reacción y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Y_1-CH(R_1)-R$ (IIb), en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 é Y_1 significa una agrupación metálica.
30. *24.*



5. terizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un resto metálico y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un derivado del ácido carbónico o fórmico libre de metal, capaz de reacción.

10. 21. Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un resto metálico y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un derivado del ácido carbónico o fórmico libre de metal, capaz de reacción.

15. 22.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un resto metálico y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un derivado del ácido carbónico o fórmico libre de metal, capaz de reacción.

20. 23.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc) en la que Y_2 significa un átomo de metal alcalino o un grupo de halógeno-magnesio y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un derivado del ácido carbónico o fórmico libre de metal, capaz de reacción.

25. 24.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc),

30.

[Handwritten signature]



377601

en la que Y_2 significa un grupo amónico y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro metálico.

5. 25.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo amónico y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro metálico.
10. 26.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo amónico y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro metálico.
15. 27.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo amónico y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro metálico.
20. 28.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado, capaz de reacción, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro metálico.
25. 29.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo hidroxilo
- 30.

[Handwritten signature]



377601

libre o funcionalmente modificado capaz de reacción, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro metálico.

5. 30.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado capaz de reacción, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro metálico.

10. 31.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo hidroxilo libre o funcionalmente modificado capaz de reacción, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con un cianuro metálico.

15. 32.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo hidroxilo libre, esterificado o presente en forma de sal o un grupo l-alqueno inferior, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con monóxido de carbono.

20. 33.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo hidroxilo libre, esterificado o presente en forma de sal o un grupo l-alqueno inferior, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con monóxido de carbono.

25. 34.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado

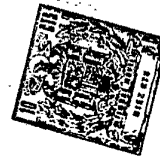
30.

h

377601



5. terizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_2$ (IIc), en la que Y_2 significa un grupo hidroxil libre, esterificado o presente en forma de sal o un grupo l-alquenilo inferior, y el correspondiente producto de partida se hace reaccionar con monóxido de carbono.
10. 35.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$ (IIId), en la que Y_3 significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado, y en un producto de partida correspondiente Y_3 se transforma por oxidación o transposición en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado.
15. 36.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$ (IIId), en la que Y_3 significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado, y en un producto de partida correspondiente Y_3 se transforma por oxidación o transposición en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado.
20. 37.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$ (IIId), en la que Y_3 significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado y en un producto de partida correspondiente Y_3 se transforma por oxidación o transposición en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado.
25. 30.
30. *[Handwritten signature]*



37-601

5. 38.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$ (IIId), en la que Y_3 significa un resto transformable en un grupo carboxilo libre o funcionalmente modificado y en producto de partida correspondiente Y_3 se transforma por oxidación en un grupo carboxilo libre modificado.

10. 39.- Mejoras según la reivindicación 35, caracterizado porque Y_3 es un grupo metilo, hidroximetilo, borilmetilo, hidroximinometilo, formilo, 1-alquenilo inferior, 1-alquinilo inferior, 1,2-dihidroxi-alquilo inferior o un grupo acilo que por oxidación se transforma en un grupo carboxi libre, un grupo ciano, un grupo carbamilo o un grupo hidroxi-carbamilo.

15. 40.- Mejoras según la reivindicación 36, caracterizado porque Y_3 es un grupo metilo, hidroximetilo, borilmetilo, hidroximinometilo, formilo, 1-alquenilo inferior, 1-alquinilo inferior, 1,2-dihidroxi-alquilo inferior o un grupo acilo que por oxidación se transforma en un grupo carboxi libre, un grupo ciano, un grupo carbamilo o un grupo hidroxi-carbamilo.

20. 41.- Mejoras según la reivindicación 37, caracterizado porque Y_3 es un grupo metilo, hidroximetilo, borilmetilo, hidroximinometilo, formilo, 1-alquenilo inferior, 1-alquinilo inferior, 1,2-dihidroxi-alquilo inferior o un grupo acilo que por oxidación se transforma en un grupo carboxi libre, un grupo ciano, un grupo carbamilo o un grupo hidroxi-carbamilo.

25. 42.- Mejoras según la reivindicación 38, caracterizado porque Y_3 significa un grupo hidroximetilo, bo-

30.

[Handwritten signature]



377601

rilmetilo, formilo, 1-alquenilo inferior, alquencilo inferior o carboxicarbonilo que por oxidación se transforma en el grupo carboxi.

5. 43.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$, en la que Y_3 significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado funcionalmente modificado e Y_3 se transforma por descarbonilización en un grupo carboxi, en caso dado funcionalmente modificado.
- 10.

15. 44.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$, en la que Y_3 significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado funcionalmente modificado e Y_3 se transforma por descarbonilización en un grupo carboxi, en caso dado funcionalmente modificado.

20. 45.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$, en la que Y_3 significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado funcionalmente modificado e Y_3 se transforma por descarbonilización en un grupo carboxi en caso dado esterificado.

25. 46.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa la agrupación de fórmula $-CH(R_1)-Y_3$, en la que Y_3 significa un grupo carboxicarbonilo, en caso dado funcionalmente modificado e Y_3 se transforma por descarbonilización en un grupo carboxi.
- 30.

31.

377601



5. 47.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo de fórmula $-C(R_1)(Y_4)-R$ (IIIf) ó de fórmula $-C(=Y_5)-R$ (IIg) en la que Y_4 se transforma por reducción, descarboxilización, deacilización o desulfuración en hidrógeno e Y_5 se transforma por reducción en el grupo R_1 junto con hidrógeno.

10. 48.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo de fórmula $-X(R_1)(Y_4)-R$ (IIIf) ó de fórmula $-C(=Y_5)-R$ (IIg) en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 é Y_4 se transforma por reducción, descarboxilización, deacilización o desulfuración en hidrógeno é Y_5 se transforma por reducción en el grupo R_1 junto con hidrógeno.

15. 49.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo de fórmula $-C(R_1)(Y_4)-R$ (IIIf) ó de fórmula $-C(=Y_5)-R$ (IIg) en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 é Y_4 se transforma por reducción, descarboxilización, deacilización o desulfuración en hidrógeno e Y_5 se transforma por reducción en el grupo R_1 junto con hidrógeno.

20. 50.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo de fórmula $-C(R_1)(Y_4)-R$ (IIIf) ó de fórmula $-C(=Y_5)-R$ (IIg) en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y en la que Y_4 significa un grupo hidroxil o carboxil que por reducción o descarboxilización se transforma en hidrógeno y en la

30.

377601



que Y_5 significa un grupo metileno que por reducción se transforma en el grupo metilo junto con hidrógeno.

5. 51.- Mejoras según la reivindicación 47, caracterizado porque Y_4 significa un grupo hidroxil o mercapto esterificado, capaz de reacción o eterizado, o un grupo amino disustituido e Y_5 significa un grupo alquilideno inferior o ciclopropilideno o un grupo oxo o tiono, en caso dado cetalizado, y tales productos de partida o los correspondientes compuestos cuaternarios o- o p-quinonmetídicos se transforman por tratamiento con hidrógeno activado o producido electrolíticamente o con un agente de reducción químico, en caso dado en presencia de un agente de desulfurización.
- 10.

15. 52.- Mejoras según la reivindicación 48, caracterizado porque Y_4 significa un grupo hidroxil o mercapto esterificado, capaz de reacción o eterizado, o un grupo amino disustituido e Y_5 significa un grupo alquilideno inferior o ciclopropilideno o un grupo oxo o tiono, en caso dado cetalizado, y tales productos de partida o los correspondientes compuestos cuaternarios o- o p-quinonmetídicos se transforman por tratamiento con hidrógeno activado o producido electrolíticamente o un agente de reducción químico, en caso dado en presencia de un agente de desulfurización.
- 20.

25. 53.- Mejoras según la reivindicación 49, caracterizado porque Y_4 significa un grupo hidroxil o mercapto, libre o esterificado, capaz de reacción, o eterizado, e Y_5 significa un grupo alquilideno inferior o ciclopropilideno o un grupo oxo o tiono, en caso dado cetalizado, y tales productos de partida o los corres-
- 30.

A handwritten signature or mark, possibly initials, located at the bottom left of the page.



377 001

pondientes compuestos o- o p-quinonmetido se transforman por tratamiento con hidrógeno activado o producido electrolíticamente o con un agente de reducción químico, en caso dado en presencia de un agente de desulfuración.

5.

54.- Mejoras según la reivindicación 50, caracterizado porque Y_4 o bien Y_5 se transforman por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado o nascente.

10.

55.- Mejoras según la reivindicación 51, caracterizado porque un grupo hidroxil libre Y_4 se reduce por tratamiento con fósforo y yodo, ácido yodhídrico, cloruro de estaño-II o un sulfito o ditionita de metal alcalino.

15.

56.- Mejoras según la reivindicación 52, caracterizado porque un grupo hidroxil libre Y_4 se reduce por tratamiento con fósforo y yodo, ácido yodhídrico, cloruro de estaño-II o un sulfito o ditionita de metal alcalino.

20.

57.- Mejoras según la reivindicación 53, caracterizado porque un grupo hidroxil libre Y_4 se reduce por tratamiento con fósforo y yodo, ácido yodhídrico, cloruro de estaño-II o un sulfito o ditionita de metal alcalino.

25.

58.- Mejoras según la reivindicación 50, caracterizado porque un grupo hidroxil libre Y_4 se reduce por tratamiento con fósforo y yodo, ácido yodhídrico o cloruro de estaño-II.

30.

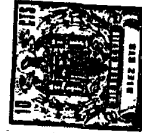
59.- Mejoras según la reivindicación 47, caracterizado porque un grupo oxo Y_5 se reduce por tratamiento con hidrazina.

60.- Mejoras según la reivindicación 48, caracterizado porque un grupo oxo Y_5 se reduce por tratamiento

Handwritten signature or initials.

POOR QUALITY

377601



to con hidrazina.

61.- Mejoras según la reivindicación 49, caracterizado porque un grupo oxo Y_5 se reduce por tratamiento con hidrazina.

5.

62.- Mejoras según la reivindicación 47, caracterizado porque en un producto de partida en el que Y_4 significa un grupo carboxi éste se disocia por pirólisis.

10.

63.- Mejoras según la reivindicación 48, caracterizado porque en un producto de partida en el que Y_4 significa un grupo carboxi éste se disocia por pirólisis.

15.

64.- Mejoras según la reivindicación 49, caracterizado porque en un producto de partida en el que Y_4 significa un grupo carboxi éste se disocia por pirólisis.

20.

65.- Mejoras según la reivindicación 50, caracterizado porque en un producto de partida en el que Y_4 significa un grupo carboxi, éste se disocia por pirólisis.

25.

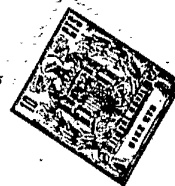
66.- Mejoras según la reivindicación 47, caracterizado porque un producto de partida, en el que Y_4 significa un grupo acilo se somete por tratamiento con un agente fuertemente alcalino a la disociación del ácido β -acético.

30.

67.- Mejoras según la reivindicación 48, caracterizado porque un producto de partida, en el que Y_4 significa un grupo acilo se somete por tratamiento con un agente fuertemente alcalino a la disociación del ácido β -acético.

68.- Mejoras según la reivindicación 49, ca-

377601



racterizado porque un producto de partida, en el que Y_4 significa un grupo acilo se somete por tratamiento con un agente fuertemente alcalino a la disociación del ácido β -acético.

- 5. 69.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo acetilo y el correspondiente producto de partida se trata con azufre en presencia de amoniaco o de una amina primaria o secundaria.
- 10. 70.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo acetilo y el correspondiente producto de partida se trata con azufre en presencia de amoniaco o de una amina primaria o secundaria.
- 15. 71.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo acetilo y el correspondiente producto de partida se trata con azufre en presencia de amoniaco o de una amina primaria o secundaria.
- 20. 72.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa un grupo acetilo y el correspondiente producto de partida se trata con azufre en presencia de amoniaco o de una amina primaria o secundaria.
- 25. 73.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$ (IIh) y el producto de partida correspondiente se transforma por hidrólisis, alcoholisis, amonólisis o aminólisis.
- 30.

377601



5. 74.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$ (IIh) y el producto de partida correspondiente se transforma por hidrólisis, alcoholólisis, amonólisis o aminólisis.
10. 75.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$ (IIh) y el producto de partida correspondiente se transforma por hidrólisis, alcoholólisis, amonólisis o aminólisis.
15. 76.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-C(=O)-C(=N_2)-R_1$ (IIh) y el producto de partida correspondiente se transforma por hidrólisis, alcoholólisis, amonólisis o aminólisis.
20. 77.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-C(=O)-CH(R_1)-Hal$ (IIIi) en la que Hal significa un átomo de halógeno y el producto de partida correspondiente se trata con un agente alcalino fuerte o una sal de plata soluble.
25. 78.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-C(=O)-CH(R_1)-Hal$ (IIIi) en la que Hal significa un átomo de halógeno y el producto de partida correspondiente se trata con un agente alcalino fuerte o una sal de plata soluble.
- 30.

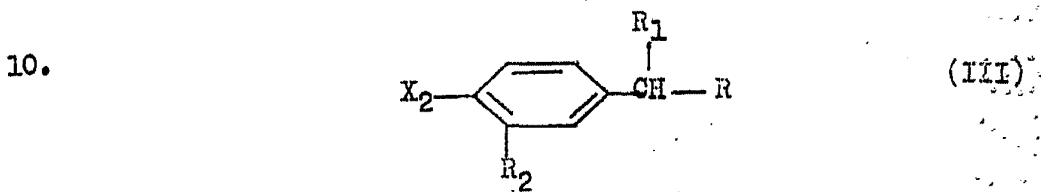
[Handwritten signature]



377601

79.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque X_1 en el producto de partida de fórmula II significa una agrupación de fórmula $-C(=O)-CH(R_1)-Hal$ (III) en la que Hal significa un átomo de halógeno y el producto de partida correspondiente se trata con un agente alcalino fuerte o una sal de plata soluble.

80.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de partida de fórmula:



15. en la que R , R_1 y R_2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $A-N-Y_6$ (IIIa), donde uno de los restos X_2 é Y_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metálico y el otro un grupo hidróxi, libre o esterificado, capaz de reacción.

20. 81.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque un producto de partida de la fórmula III según la reivindicación 80, donde R , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 2, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $A-N-Y_6$ (IIIa) donde uno de los restos X_2 é Y_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metálico y el otro un grupo hidróxi, libre o esterificado, capaz de reacción.

25. 82.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque un producto de partida de la fórmula II según la reivindicación 80, donde R , R_1 y R_2 tienen

30.

[Handwritten signature]

377601



- los significados indicados en la reivindicación 3, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $A \text{---} \text{N} \text{---} Y_6$ (IIIa), donde uno de los restos X_2 ó Y_6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metálico y el otro un grupo hidroxilo, libre o esterificado, capaz de reacción.
5. 83.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque un producto de partida de la fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 4, y X_2 significa un grupo hidroxilo capaz de reacción, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $A \text{---} \text{N} \text{---} H$ o un derivado de metal alcalino.
10. 84.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y donde X_2 significa un grupo amino primario, secundario o terciario, X_2 se transforma por transaminación con una amina de fórmula $A \text{---} \text{N} \text{---} H$.
15. 85.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 2 y donde X_2 significa un grupo amino primario, secundario o terciario, X_2 se transforma por transaminación con una amina de fórmula $A \text{---} \text{N} \text{---} H$.
20. 86.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 3 y don-
25. 30.



de X_2 significa un grupo amino primario, secundario o terciario, X_2 se transforma por transaminación con una amina de fórmula $A-N-H$.

5. 87.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y donde X_2 significa un grupo amino primario, se hace reaccionar con un glicol de fórmula HO-A-OH (IIIb) o derivado del mismo capaz de reacción.-
10. 88.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 2 y donde X_2 significa un grupo amino primario, se hace reaccionar con un glicol de fórmula HO-A-OH (IIIb) o derivado del mismo capaz de reacción.
15. 89.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 3 y donde X_2 significa un grupo amino primario, se hace reaccionar con un glicol de fórmula HO-A-OH (IIIb) o derivado del mismo capaz de reacción.
20. 90.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 4 y donde X_2 significa un grupo amino primario, se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un glicol de fór-
25. 30.
- 41

-77-
377601



mula HO-A-OH (IIIb).

5. 91.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y donde X₂ significa un grupo alquilenamino correspondiente al resto A N-, dissociable en la posición β ó γ bajo introducción de un doble enlace en el resto alquilenamino.
10. 92.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque en un producto de partida de fórmula III según la reivindicación 80, donde R, R₁ y R₂ tienen los significados indicados en la reivindicación 2, y donde X₂ significa un grupo alquilenamino correspondiente al resto de fórmula A N-, donde el átomo de carbono de anillo β ó γ contiene un grupo hidroxilo, en caso de ser esterificado, y el producto de partida se transforma por deshidratación o disociación de los elementos de un ácido.
15. 93.- Mejoras según la reivindicación 91, caracterizado porque un grupo hidroxilo libre o esterificado, capaz de reacción, representa el grupo dissociable que junto con nitrógeno se disocia bajo condiciones deshidratantes.
20. 94.- Mejoras según la reivindicación 91, caracterizado porque un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, representa el grupo dissociable que junto con el hidrógeno se disocia en un medio básico o pirrolí-ticamente.
25. 95.- Mejoras según la reivindicación 94, ca-
- 30.

37760



racterizado porque un grupo mercapto-tiocarboniloxi eterizado representa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, que se disocia pirolíticamente junto con hidrógeno.

5. 96.- Mejoras según la reivindicación 91, caracterizado porque un grupo mercapto en caso dado esterificado, capaz de reacción, o eterizado, representa el grupo disociable que se disocia por dehidrosulfurización junto con hidrógeno.
10. 97.- Mejoras según la reivindicación 91, caracterizado porque un grupo amónico o un grupo aminoóxido sustituido representa el grupo disociable que se disocia pirolíticamente junto con hidrógeno.
15. 98.- Mejoras según la reivindicación 91, caracterizado porque un grupo hidrazono sulfonil-sustituido representa un grupo disociable que se disocia pirolíticamente.
20. 99.- Mejoras según la reivindicación 91, caracterizado porque un grupo sulfonilo sustituido o sulfonio ternario representa el grupo disociable que se disocia pirolíticamente junto con hidrógeno.
25. 100.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque los ésteres, amidas, tioamidas o nitrilos obtenidos se hidrolizan a los ácidos libres.
30. 101.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque los ésteres, amidas, tioamidas o nitrilos obtenidos se hidrolizan a los ácidos libres.
- 102.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque los ésteres, amidas, tioamidas y nitrilos obtenidos se hidrolizan a los ácidos libres.



377601

- 103.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque los ésteres, amidas, tioamidas o nitrilos obtenidos se hidrolizan a los ácidos libres.
5. 104.- Mejoras según la reivindicación 1 ó 100, caracterizado porque en un compuesto obtenido con grupo carboxi libre éste se transforma en un grupo carboxi esterificado.
10. 105.- Mejoras según la reivindicación 2 ó 101, caracterizado porque en un compuesto obtenido con un grupo carboxi libre éste se transforma en un grupo carboxi esterificado.
15. 106.- Mejoras según la reivindicación 3 ó 102, caracterizado porque en un compuesto obtenido con un grupo carboxi libre éste se transforma en un grupo carboxi esterificado.
20. 107.- Mejoras según la reivindicación 4 ó 103, caracterizado porque en un compuesto obtenido con un grupo carboxi libre éste se transforma en un grupo carboxi.
25. 108.- Mejoras según la reivindicación 1 ó 100, caracterizado porque un compuesto obtenido con un grupo carboxilo libre se transforma en un haluro de ácido.
- 109.- Mejoras según la reivindicación 2 ó 101, caracterizado porque un compuesto obtenido con un grupo carboxilo libre se transforma en un haluro de ácido.
- 110.- Mejoras según la reivindicación 3 ó 102, caracterizado porque un compuesto obtenido con un grupo carboxilo libre se transforma en un haluro de ácido.
30. 111.- Mejoras según la reivindicación 4 ó 103, caracterizado porque un compuesto obtenido con un grupo

Pafr



377601

carboxilo libre se transforma en unhaluro de ácido.

112.- Mejoras según la reivindicación 108, caracterizado porque los haluros de ácido se tratan con alcoholes, amoniaco o aminas.

5. 113.- Mejoras según la reivindicación 109, caracterizado porque un haluro de ácido obtenido se trata con alcoholes.

10. 114.- Mejoras según la reivindicación 110, caracterizado porque un haluro de ácido obtenido se trata con alcoholes, amoniaco o aminas.

115.- Mejoras según la reivindicación 111, caracterizado porque un haluro de ácido obtenido se trata con etanol.

15. 116.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 104 y 112, caracterizado porque los ésteres, sales o nitrilos obtenidos en los que R_1 significa hidrógeno, se metalizan en la posición y se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol de fórmula R_1-OH , en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

20. 117.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 105 y 113, caracterizado porque los ésteres, sales o nitrilos obtenidos en los que R_1 significa hidrógeno, se metalizan en la posición y se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol de fórmula R_1-OH , en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 2.

25. 118.- Mejoras según una de las reivindicaciones 3, 106 y 114, caracterizado porque los ésteres, sales o nitrilo obtenido en los que R_1 significa hidrógeno, se

30.

377601



metalizan en la posición y se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol de fórmula R_1-OH , en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 3.

5. 119.- Mejoras según una de las reivindicaciones 4, 107 y 115, caracterizado porque los ésteres, sales o nitrilos obtenidos en los que R_1 significa hidrógeno, se metalizan en la posición y se hace reaccionar con un éster capaz de reacción de un alcohol de fórmula R_1-OH , en la que R_1 tiene el significado indicado en la reivindicación 4.
10. 120.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto formado en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como producto de partida y con éste se efectúan la ó las restantes etapas que faltan ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
15. 121.- Mejoras según las reivindicaciones 2, caracterizado porque un compuesto formado en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como producto de partida y con éste se efectúan la o las restantes etapas que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
20. 122.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque un compuesto formado en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como producto de partida y con éste se efectúan la o las restantes etapas que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
25. 123.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque un compuesto formado en cualquier etapa
- 30.

377601



como producto intermedio se emplea como producto de partida y con éste se efectúan la o las restantes etapas que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

5. 124.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sales o de derivados capaces de reacción.

10. 125.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sales o de derivados capaces de reacción.

15. 126.- Mejoras según la reivindicación 3, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sales o de derivados capaces de reacción.

20. 127.- Mejoras según la reivindicación 4, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sales o de derivados capaces de reacción.

25. 128.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 6, 10, 14, 18, 21, 25, 29, 33, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 78, 81, 85, 88, 92, 101, 105, 109, 113, 117 121 y 125, caracterizado porque se preparan compuestos del ácido carboxílico α -(aminofenil)-alifáticos de fórmula I según la reivindicación 1, en la que $\overset{\text{A}}{\text{N}}$ tiene el significado indicado en la reivindicación 1, R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o ciclopropilo, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro y R significa un grupo carboxi libre o este-

30. *[Handwritten signature]*

377601



- rificado, o las sales del mismo, bajo la condición de que en un nuevo compuesto, en el que R_1 y R_2 significan átomos de hidrógeno y R significa un grupo carboxi libre o un grupo carboetoxi, el grupo A-N- signifique el grupo 3-alquenilen amino con 6 miembros de anillo.
5. 129.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 5, 9, 13, 17, 20, 24, 28, 32, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 62, 66, 69, 73, 77, 80, 84, 87, 91, 93, 100, 104, 108, 112, 116, 120 y 124, caracterizado porque se preparan los compuestos indicados en la reivindicación 128 o las sales de los mismos.
10. 130.- Mejoras según una de las reivindicaciones 3, 7, 11, 15, 19, 22, 26, 30, 34, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 64, 68, 71, 75, 79, 82, 86, 89, 102, 106, 110, 114, 118, 122 y 126, caracterizado porque se preparan los compuestos ácido carboxílicos α -(aminofenil)-alifáticos de fórmula I, según la reivindicación 1 en la que A-N- significa el grupo 3-pirrolin-1-ilo, R_1 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo o ciclopropilo, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro y R significa el grupo carboxi libre o el grupo carbometoxi o carboetoxi, o las sales amónicas, sódicas o potásicas o las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica de los mismos.
15. 131.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 6, 10, 14, 18, 21, 25, 29, 33, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 79, 81, 85, 88, 92, 101, 105, 109, 113, 117, 120 y 124, caracterizado porque se preparan los compuestos indicados en la reivindicación 130 o las sales de los mismos, bajo la condición de que en los compuestos
20. 30. *[Handwritten mark]*

377601



en los que R significa el grupo carboetoxi libre, como mínimo uno de los restos R_1 y R_2 sea diferente a hidrógeno.

5. 132.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 5, 9, 13, 17, 20, 24, 28, 32, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 62, 66, 69, 73, 77, 80, 84, 87, 91, 93-100, 104, 108, 112, 116, 120 y 124, caracterizado porque se preparan los compuestos indicados en la reivindicación 130 o las sales de los mismos.
10. 133.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 5, 9, 13, 17, 20, 24, 28, 32, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 62, 66, 69, 73, 77, 80, 84, 87, 91, 93-100, 104, 108, 112, 116, 120 y 124, caracterizado porque se preparan los compuestos ácidos carboxílicos α -(aminofenil)-alifáticos de fórmula I según la reivindicación 1 en la que A N- significa el resto 3-pirrolin-1-ilo, R_1 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo o ciclopropilo, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro y R significa el grupo carboxi o las sales de los mismos.
15. 134.- Mejoras según una de las reivindicaciones 4, 8, 12, 16, 23, 27, 31, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 65, 72, 76, 83, 90, 103, 107, 111, 115, 119, 123 y 127, caracterizado porque se prepara el α -3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil-7-propionato de etilo o una sal del mismo.
20. 135.- Mejoras según una de las reivindicaciones 3, 7, 11, 15, 19, 22, 26, 30, 34, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 64, 68, 71, 75, 79, 82, 86, 89, 102, 106, 110, 114, 118, 122 y 126, caracterizado porque se prepara el α -3-cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil-7-propionato de etilo o una sal del mismo.
30. *ly.*



136.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 6, 10, 14, 18, 21, 25, 29, 33, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 78, 81, 85, 88, 92, 101, 105, 109, 113, 117, 121 y 125, caracterizado porque se prepara el

5. α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil γ -propionato de etilo o una sal del mismo.

137.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 5, 9, 13, 17, 22, 24, 28, 32, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 62, 66, 69, 73, 77, 80, 84, 87, 91, 93-100, 104, 108, 112, 116, 120 y 124, caracterizado porque se prepara el

10. α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil γ -propionato de etilo o una sal del mismo.

138.- Mejoras según una de las reivindicaciones 3, 7, 11, 15, 19, 22, 26, 30, 34, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 64, 68, 71, 75, 79, 82, 86, 89, 102, 106, 110, 114, 118, 122 y 126, caracterizado porque se prepara el ácido

15. α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil γ -propiónico o las sales del mismo.

139.- Mejoras según una de las reivindicaciones 2, 6, 10, 14, 18, 21, 25, 29, 33, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 78, 81, 85, 88, 92, 101, 105, 109, 113, 117, 121 y 125, caracterizado porque se prepara el ácido

20. α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil γ -propiónico o las sales del mismo.

140.- Mejoras según una de las reivindicaciones 1, 5, 9, 13, 17, 20, 24, 28, 32, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 62, 66, 69, 73, 77, 80, 84, 87, 91, 93-100, 104, 108, 112, 116, 120 y 124, caracterizado porque se prepara el ácido

25. α - β -cloro-4-(3-pirrolin-1-ilo)-fenil γ -propiónico o las sales del mismo.

30.

27



141.- Mejoras descritas en el ejemplo 13.

142.- Mejoras descritas en los ejemplos 1 - 3.

143.- Mejoras descritas en el ejemplo 7.

144.- Mejoras introducidas en el objeto de la

5. Patente Principal nº 365.215, presentada el 25 de Marzo de 1969, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS CARBOXILICOS α -(AMINO-FENIL)-ALIFATICOS, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de 86 hojas escritas a máquina por una solá cara.

Madrid, 27 OCT. 1972

CIBA SOCIETE ANONYME.-

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
p. p. Firmados L. Geste, Geste