



MAY. 1970

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE B-07
SUBCLASE C

377842

No. 377.842

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá.

ENUNCIADO: "UN PROCESO PARA LA RACEMIZACION DE

UN ACIDO α -SUSTITUIDO D- Ó L-ARIL-

ACETICO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 809.957 del 24-3-1969

MJ/S

-2-
377842



1 Esta invención se refiere a un proceso para race-
mizar un ácido α -sustituido d- ó l- arilacético, lográndose
el paso de la racemización calentando una solución de una
5 sal básica nitrogenada asimétrica ópticamente activa del áci-
do. Esta invención se refiere también a combinaciones de pa-
sos de racemización y pasos de resolución (cristalización)
para producir ácidos α -sustituidos d- ó l- arilacéticos ópti-
camente específicos a partir de ácidos dl.

10 Con anterioridad a esta invención, la racemización
de ácidos carboxílicos ópticamente específicos se lograba
mediante varias técnicas específicas. El método más antiguo,
la racemización térmica del ácido libre, es ineficiente. Se
prefirió usualmente el tratamiento del ácido libre o el és-
ter del ácido, con un exceso de base fuerte. En los últimos
15 procesos, el compuesto para ser racemizado se disolvía en
agua o en un disolvente orgánico y se calentaba en presencia
de un exceso de una base hasta que tenía lugar la racemiza-
ción deseada. Generalmente los ácidos orgánicos se racemiza-
ban en forma de éster de alquilo inferior o sal de un metal
20 en una solución de hidróxido de metal alcalino. Habida cuen-
ta de que la resolución se conseguía por cristalización de
sales de bases nitrogenadas ópticamente activas de los áci-
dos, y la racemización se lograba usualmente con sales de
metales o ésteres de alquilo de los ácidos, la conversión de
25 un ácido dl en un ácido ópticamente específico requería re-
petidas conversiones de sales básicas nitrogenadas en sales
metálicas o alquil ésteres para la racemización y volver a
las sales de bases nitrogenadas para la resolución.

30 Un objeto de esta invención es proporcionar
un método simple y más eficiente para obtener ácido α -sus-

377842



1970

1 tituidos arilacéticos ópticamente específicos a partir de
la mezcla dl de los ácidos, siendo el paso clave una nueva
forma de racemización térmica de una sal de base nitrogena-
da asimétrica ópticamente activa del ácido, en solución
5 orgánica. Por medio de una serie de pasos de racemización
y resolución con el ácido restante en forma de sal de base
nitrogenada durante ambas operaciones, una mezcla de ácido
dl se puede convertir completamente en el ácido d- ó l-
ópticamente específico deseado como se describe después más
10 concretamente.

El paso de racemización de esta invención, en
general, consiste en mantener una solución que contiene una
sal de un ácido α -sustituido predominantemente d ó l aril-
acético y una base nitrogenada ópticamente activa, en un
15 disolvente, a una temperatura de racemización hasta que ocu-
rre la racemización, formando así una solución de una sal
del ácido arilacético racemizado y una base nitrogenada. En
este procedimiento no se necesita utilizar un exceso de ba-
se. Sin embargo, puede estar presente algún exceso de ella,
20 aunque no se ha encontrado que incremente la eficiencia del
paso de racemización.

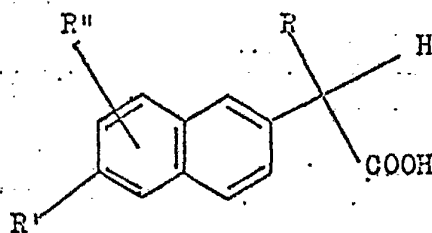
Los ácidos α -sustituidos arilacéticos racemi-
zados y resueltos según el proceso de esta invención tienen
en el carbono α asimétrico un átomo de hidrógeno y un susti-
tuyente no aromático diferente de hidrógeno además del gru-
25 po arilo. El carbono α está unido a un anillo aromático del
grupo arilo.

La identidad del sustituyente no aromático y
grupo arilo no es crítica en el paso de racemización del
30 proceso de esta invención. El grupo arilo puede ser cual-



1 quier grupo hidrocarbonado aromático incluyendo grupos deri-
vados del benceno, naftaleno, antraceno, fenantreno, inde-
no, difenilo, fluoreno, fluoranteno, pireno, criseno y por
ejemplo, los correspondientes análogos de los mismos sus-
5 tituidos por alquilo inferior, oxhidrilo, alcoxi inferior
y halógeno.

El proceso de esta invención es particularmen-
te eficiente para la racemización de ácidos naftalenacéti-
cos tales como aquellos representados por la fórmula I.



15 donde R es metilo, etilo, difluorometilo, fluor o cloro y
R' y R'' (en las posiciones 1, 4, 5, 7 u 8), cada uno es
hidrogeno, hidroxí, sus esteres convencionalmente hidrolí-
zables, flúor, cloro, alquilo inferior, oxiéter o tioéter.

20 Los términos "alquilo (inferior)" y sus deri-
vados que aparecen en las definiciones anteriores y en
cualquier lugar de la presente especificación se refieren a
grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono,
25 inclusive, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo,
butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, amilo, hexilo, y
similares.

30 El término "éster convencionalmente hidrolí-
zable" como se usa aquí indica aquellos grupos éster hidro-
lizables empleados convencionalmente en este campo, y de



1 y de preferencia aquellos derivados de ácidos carboxílicos
hidrocarbonados o ácidos fosfóricos y sus sales. El térmi-
no "ácido carboxílico hidrocarbonado" define ambos ácidos
carboxílicos hidrocarbonados, sustituidos y no sustituidos.
5 Estos ácidos pueden estar completamente saturados o poseer
variados grados de insaturación (incluyendo la aromática),
pueden ser de cadena lineal, ramificada, o de estructura
cíclica y de preferencia contener de 1 a 12 átomos de car-
bono. Además, pueden estar sustituidos por grupos funciona-
10 les, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi conteniendo hasta 6 áto-
mos de carbono, aciloxi, teniendo hasta 12 átomos de car-
bono, nitro, amino, halógeno, etc., unidos a la cadena
principal hidrocarbonada. Los ésteres convencionalmente hi-
drolizables típicos incluyen así dentro del alcance del
15 término y de la presente invención, el acetato, propionato,
butirato, valerianato, caproato, enantato, caprilato, pe-
largonato, acrilato, undecanoato, fenoxiacetato, benzoato
fenilacetato, definilacetato, dietilacetato, trimetilaceta-
to, t-butilacetato, trimetilhexanoato, metilneopentilaceta-
20 to, ciclohexilacetato, ciclopentilpropionato, adamantato,
glicolato, metoxiacetato, hemisuccinato, hemidipato, hemi-
 β , β -dimetilglutarato, acetoxiacetato, 2-cloro-4-nitroben-
zoato, aminoacetato, dietilaminoacetato, piperidinoacetato,
 β -cloropropionato, tricloroacetato, β -clorobutirato, mono-
25 fosfato, fosfato dibencílico, fosfato monobencílico, fosfa-
to bencilsódico, fosfato bencilciclohexilamónico, fosfato
fenilsódico, fosfato etilsódico, fosfato de di-p-nitroben-
cilo, fosfato o-metoxifenilsódico, fosfato p-cianobencil-
ciclohexilamónico, fosfato fenacilsódico, fosfato o-carbo-
30 metoxifenil bencílico, etc.

377842



1 El término "oxiéter" como se usa aquí indica
aquellos grupos éter empleados convencionalmente en la ma-
teria del ácido arilacético, preferiblemente derivados de
hidrocarburos de cadena lineal, ramificada, aromática e
5 hidrocarburos oxo heterocíclicos. El término "hidrocarburo"
incluye ambos hidrocarburos saturados y no saturados. Estos
hidrocarburos están opcionalmente sustituidos por grupos
tales como hidroxí; alcoxi como grupos éter hidrocarbona-
dos de cadena recta o ramificada de 6 o menos átomos de
10 carbono incluyendo metoxi, etoxi, 2-propoxi, butoxi, 3-pen-
toxi, etc; halógenos tales como bromo, yodo, cloro o fluor;
y ariltio inferior como grupos tioéter hidrocarbonados de
cadena recta o ramificada de 6 o menos átomos de carbono
incluyendo metiltio, etiltio, propiltio, 2-propiltio, 2-
15 butiltio, pentiltio, 2-hexiltio, etc. De preferencia los
hidrocarburos contienen de 1 a 12 átomos de carbono. Los
oxo éteres típicos incluyen así alcoxi inferior, difluoro-
metoxi, alcoxi (inferior)metoxi, alquil(inferior)tiometilo-
xi, tetrahidrofura-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, 4'-
20 alcoxi(inferior)tetrahidropiran-4'-iloxi, etc.

El término "tioéter" como se usa aquí indica
aquellos grupos éter empleados convencionalmente en este
campo, de preferencia aquellos derivados de hidrocarburos
de cadena normal, ramificada, cíclica y aromática. Estos
25 hidrocarburos están sustituidos opcionalmente por grupos
como hidroxí, alcoxi inferior, ariltio(inferior), halógeno,
etc, incluyendo en estos los grupos descritos anteriormente
con respecto al término "oxiéter". Los hidrocarburos con-
tienen de preferencia de 1 a 12 átomos de carbono. Los tio-
30 éteres típicos incluyen así alquiltio inferior, dimetiltio,

377842



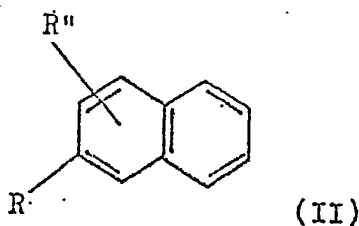
1970

1 alcoxi(inferior)metiltio; alquil(inferior)tiometiltio, etc.

Los compuestos de Fórmula I y métodos para su preparación se describen en las solicitudes Norteamericanas Expedientes No. 694,771 presentada el 7 de diciembre de 1967 y No. 741,858 presentada el 2 de julio de 1968, como se describe brevemente después.

Uno de dichos métodos por el cual se pueden preparar los compuestos de Fórmula I, implica la reacción de un naftaleno sustituido o no sustituido con cloruro de acetilo en nitrobencono en presencia de aproximadamente 3 equivalentes de cloruro de aluminio para dar el correspondiente derivado 2-acetilnaftaleno. El derivado resultante se calienta con morfolina en presencia de azufre a 150°C, el producto resultante se refluje con ácido clorhídrico concentrado para dar el correspondiente derivado ácido 2-naftilacético.

El naftaleno de partida para este procedimiento se puede representar por la fórmula siguiente:



25 donde R' y R'' son como se definió anteriormente. Los naftalenos de Fórmula II son conocidos en este campo y se pueden preparar por métodos convencionales conocidos en la materia.

Los ácidos 2-naftilacéticos se esterifican entonces para formar los correspondientes ésteres, por ejemplo, haciéndolos reaccionar con un alcohol en presencia de trifluoruro de boro. El éster se trata con un hidruro de me-

30

377842



1 tal alcalino en un disolvente etéreo y luego con un haluro
de alquilo tal como el yoduro de metilo para proporcionar
los correspondientes ésteres de ácido 2-(2'-naftil)-2-al-
5 quilacético. El último se puede hidrolizar en una solución
básica acuosa para obtener los correspondientes ácidos 2-
(2'-naftil)-2-alquilacéticos. Antes de este procedimiento,
los grupos hidroxilo se eterifican y los grupos carboxilo se
esterifican para protegerlos de los ataques por reactivos.
Dichos grupos protegidos se pueden regenerar por hidrólisis
10 después del proceso.

El grupo α -difluorometilo se puede introducir
tratando los ésteres de ácido 2-naftilacético con un metal
alcalino o hidruro de metal alcalino en un carbonato de
dialquilo, tal como carbonato de dietilo, para dar los co-
15 rrespondientes α -alcoxicarbonil derivados. Los últimos se
tratan con clorodifluorometano y un alcóxido de metal alca-
lino, tal como t-butóxido de potasio, en un disolvente eté-
reo de preferencia 1,2-dimetoxietano, para dar los correspon-
dientes 2-alcoxicarbonil-2-difluorometil derivados, los cua-
20 les se hidrolizan para producir los correspondientes deriva-
dos del ácido 2-(2'-naftil)-2-carboxi-2-difluorometilacéti-
co. El producto desesterificado se descarboxila por calen-
tamiento a una temperatura comprendida entre 30°C y 150°C
hasta que cesa el desprendimiento de dióxido de carbono,
25 para dar los correspondientes derivados del ácido 2-(2'-naf-
til)-2-difluorometilacético.

El fluor en configuración α se introduce tra-
tando los ésteres del ácido 2-naftilacético con 2 o más
equivalentes de un formiato de alquilo, tal como formiato
de etilo, y 3 o más equivalentes de un metal alcalino o
30

377842



1 hidruro de metal alcalino en un disolvente hidrocarbonado
para dar los correspondientes derivados α -hidroximetilénicos, los cuales se tratan con un equivalente de un hidruro
5 de metal alcalino y un equivalente de fluoruro de perclorilo para dar los correspondientes derivados 2-fluoro-2-formilo. Los últimos se oxidan por métodos convencionales tales como con trióxido de cromo en ácido acético glacial o ácido sulfúrico 8N, para dar los correspondientes derivados 2-fluoro-2-carboxílicos que se decarboxilan por calentamiento a temperaturas de 100°C o más, para dar los correspondientes ésteres del ácido 2-(2'-naftil)-2-fluoroacético. Los correspondientes α -cloro derivados se preparan utilizando cloro en lugar de fluoruro de perclorilo en el proceso anterior.

15 Los grupos hidroxilo, hidroximetilo, éster convencionalmente hidrolizable, alcoximetiloxi, alquiltiometiloxi, tetrahidrofuran-2"-iloxi, tetrahidropiran-2"-iloxi, 4"-alcoxitetrahidropiran-4"-iloxi, alcoximetiltio y alquiltiomeltio se pueden introducir después de la introducción de los sustituyentes en la posición 2 de los derivados del ácido 2'-naftilacético.

20 Aquellos compuestos que contienen un grupo trifluorometilo se pueden preparar a partir de los correspondientes ésteres de ácidos 2-naftilacéticos metil sustituidos
25 tratando los últimos con cloro o trifluoruro de fósforo en presencia de luz para dar los correspondientes triclorometil derivados, que, cuando se refluyen con trifluoruro de antimonio en un disolvente hidrocarbonado producen los correspondientes ésteres de derivados de ácidos 2-naftilacéticos trifluoro metil sustituidos.
30

377842



1970

1 Aquellos compuestos que contienen grupos di-
fluorometoxi se preparan preferiblemente a partir de los
correspondientes ésteres de ácidos 2-naftilacéticos alcoxi
sustituidos refluendo los últimos con ácido bromhídrico
5 al 48% en ácido acético para dar los hidroxí libre deriva-
dos, que, por tratamiento con clorodifluorometano y un
hidróxido de metal alcalino en dioxano acuoso o tetrahidro-
furano, produce los correspondientes ésteres de ácidos 2-
naftilacéticos difluorometoxi sustituidos.

10 Utilizando ésteres de ácidos 2-naftilacéticos
alquiltio sustituidos en el proceso anterior, se obtienen
los correspondientes difluorometiltio derivados.

15 Los grupos hidroxí se eterifican por métodos
convencionales, por ejemplo, por tratamiento con un hidruro
de metal alcalino y luego con un haluro de alquilo, de pre-
ferencia un yoduro o bromuro de alquilo, o por tratamiento
con un diazoalcano o un alcanol en presencia de trifluoruro
de boro en un disolvente etéreo, etc.

20 Los grupos alcoximetiloxi se introducen por
tratamiento de los derivados de ácidos 2-naftilacéticos hi-
droxí sustituidos con un alcoxiclorometano en dimetilforma-
mida para dar los correspondientes derivados de ácidos 2-
naftilacéticos alcoximetiloxi sustituidos. Los derivados
de ácidos 2-naftilacéticos alquiltiometiloxi sustituidos
25 se preparan utilizando en el proceso anterior un alquiltio-
clorometano.

30 Los derivados de ácidos 2-naftilacéticos al-
coximetiltio sustituidos se preparan refluendo los deriva-
dos de ácidos 2-naftilacéticos tio sustituidos con un alco-
xiclorometano en dimetilformamida. Los derivados alquiltio-



1 metilitio sustituidos se preparan usando un alquiltiocloro-
metano en lugar de alcoxiclorometano en el proceso ante-
rior.

5 Los compuestos que contienen grupos tetrahidro-
furan-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, ó 4'-alcoxitetra-
hidropiran-4'-iloxi se preparan preferiblemente a partir de
los correspondientes éteres de ácidos 2-naftilacéticos hi-
droxi sustituidos por tratamiento con dihidrofurano, dihi-
dropirano ó 4'-alcoxidihidropirano, tal como 4'-metoxidi-
10 hidropirano, en presencia de un catalizador ácido.

Los compuestos que contienen grupos hidroxii-
éster se preparan a partir de los hidroxii derivados por me-
dios convencionales de esterificación tales como por calen-
tamiento con un anhídrido de ácido.

15 Las bases nitrogenadas asimétricas ópticamen-
te activas que pueden usarse en el proceso de esta inven-
ción pueden ser naturales o sintéticas. Deben ser capaces
de formar una sal con ácidos α -sustituidos aril acéticos de
acuerdo con esta invención.

20 Ejemplos de bases nitrogenadas adecuadas in-
cluyen cinconidina, cinconina, quinina, quinidina, estrieni-
na, brucina, morfina, 1-metilamina, d- α -feniletilamina,
1- α -feniletilamina, d-2-amino-1-hidroxi-hidrinidina, 1-ar-
ginina, dehidroabietilamina, cinconicina, d- α -(1-naftil)
25 etilamina, 1- α -(1-naftil)etilamina, d- α -metilbencilamina,
1- α -metilbencilamina, cafeina, L-2-amino-1-propanol, 1-2-
aminobutanol, d-2-aminobutanol, D-treo-2-amino-1-p-nitrofe-
nil-1,3-propanodiol, d-anfetamina, d-metilamina, 1-metila-
mina, colessterilamina, N-colessterilanilina, L-2-bencilami-
30 no-1-propanol, d-desoxiefedrina, 1-efedrina, d-dimetilami-

377842



MAY. 1970

1 no-1,2-difenil-3-metil-2-butanol, 1-dimetilamino-1,2-dife-
nil-3-metil-2-butanol, glucosamina, solanidina, conesina,
anabasina, etc.

5 El sistema de disolvente de racemización en
el proceso de esta invención puede ser cualquier disolvente
orgánico inerte, convencional en el que sean solubles las
sales de bases nitrogenadas asimétricas ópticamente acti-
vas del ácido α -sustituido-arilacético. Ejemplos de dichos
10 disolventes incluyen acetona, acetilacetona, adiponitrilo,
2-amino-2-metil-1-propanol, benzonitrilo, benzotiazol, al-
cohol bencílico, bencil mercaptano, alcohol butílico, al-
cohol caprílico, diacetona alcohol, dietanolamina, éteres
mono- y dialquil inferior de etilenglicol y dietilenglicol,
15 di-N-propilanolina, etanol, metanol, n-propanol, i-propanol
isotiocianato de metilo, etilenglicol, 1,2-propilenglicol,
1,3-propilenglicol, 2-etilhexanol, sulfóxido de dimetilo,
sulfolanos, dimetilformamida, N-metilpirrolidina, formami-
da, alcohol furfurílico, glicerol, hidroxietiletilendiami-
na, alcohol isoamílico, sulfuro de isoamilo, isobutilmer-
20 captano, disulfuro de metilo, dibutoxi tetraetilenglicol,
piridina, trimetilenglicol, dioxano, dimetilacetamida, etc.
Los disolventes de racemización preferidos son polares y
tienen un punto de ebullición por encima de 90°C, preferen-
tamente puntos de ebullición por encima de 110°C.

25 Los disolventes de racemización preferidos
incluyen dimetilacetamida, etilenglicol, piridina y los
semejantes.

30 La racemización tiene lugar en una velocidad
razonable a temperatura por encima de 80°C. La velocidad
con que se racemiza un ácido α -sustituido-arilacético par-



1 ticular está en función directa de la temperatura; a tem-
peraturas más altas, la velocidad de racemización es mayor.
La temperatura de racemización máxima es la temperatura
5 máxima en la cual no se degrada el ácido arilacético. Pre-
feriblemente, la temperatura de racemización es insuficien-
te para degradar en forma significativa la base nitrogenada
asimétrica ópticamente activa. Las temperaturas de racemi-
zación preferidas para la mayoría de sales de bases nitro-
10 a 170°C. Se encuentra generalmente que la temperatura más
satisfactoria es la comprendida entre 110 y 125°C.

Para obtener una mínima degradación de la
sal, los pasos de racemización (y resolución) de esta inven-
ción, se llevan a cabo de preferencia en una atmósfera
15 inerte como la de nitrógeno.

El paso de resolución de esta invención, en
general, comprende la cristalización de una sal de base ni-
trogenada asimétrica ópticamente activa del ácido α -susti-
tuido-arilacético a partir de una solución de la sal del
20 ácido y la base nitrogenada en un disolvente de cristali-
zación. Este paso tiene como finalidad dar cristales de la
sal conteniendo una mayor proporción de la sal del ácido d-
ó l-arilacético que la de la solución a partir de la cual
se cristaliza. Queda una solución en donde predomina el
25 isómero óptico opuesto (ácido l- o d-arilacético). De ella
cristaliza la sal básica nitrogenada del ácido d-arilacéti-
co o del ácido l-arilacético dependiendo de la elección del
disolvente para cualquier sal particular. El término "di-
solvente de cristalización" se define como un disolvente en
30 el cual se efectuará la resolución de una sal específica de

377942



MAY. 1970

1 un ácido dl- α -sustituido-arilacético y una base nitrogenada
asimétrica ópticamente activa cuando la última se cristali-
za en el mismo. La sal de base nitrogenada del ácido d-ari-
lacético se cristaliza a partir de la solución, dejando una
5 solución que contiene una sal del ácido l-arilacético pre-
dominante cuando la sal de base nitrogenada del ácido d-
arilacético es menos soluble en el disolvente de cristali-
zación que la correspondiente sal del ácido l-arilacético.
Se obtienen los correspondientes cristales de la sal del
10 ácido l-arilacético predominante, dejando una solución de
la sal del ácido d-arilacético predominante cuando la sal
de base nitrogenada del ácido l-arilacético es menos soluble
en el disolvente de cristalización que la correspondiente
sal del ácido d-arilacético.

15 En general, la resolución por cristalización
se logra enfriando una solución cercana a la saturada de la
sal de base nitrogenada del ácido arilacético a una tempe-
ratura a la cual la solución llega a ser supersaturada con
la sal. El enfriamiento continuo causa cristalización con-
20 tinua de la sal disuelta. Preferiblemente, la solución se
siembra con pequeñas cantidades de la forma óptica menos so-
luble de la sal de base nitrogenada del ácido arilacético du-
rante el enfriamiento puesto que esto permite una resolu-
ción más alta e incrementa rendimientos de la forma deseada
25 del ácido ópticamente activo. La temperatura inicial y la
final del disolvente de cristalización son seleccionadas
principalmente por consideración práctica, con tal que la
temperatura no degrade significativamente el ácido arilacéti-
co o la base nitrogenada asimétrica ópticamente activa. Por
30 ejemplo, la solución cercana a la saturada del ácido dl-



1
5
10
15
20
25
30

arilacético puede tener una temperatura inicial entre 50 y 100°C y se puede enfriar a una temperatura final de 10 a 40°C, siendo suficiente la diferencia de temperatura para proporcionar un alto rendimiento de cristales. La mezcla de cristalización se mantiene a bajas temperaturas hasta que la cristalización es completa o cercana a ella, usualmente por más de 15 minutos y de preferencia de media hora a 2 horas. Los cristales se separan de la mezcla resultante por ejemplo, por filtración, dejando las aguas madres que contienen (como sal) la forma óptica del ácido arilacético opuesto predominante al de los cristales. Las aguas madres se conservan.

Con cualquier sal de una base particular nitrogenada asimétrica ópticamente activa de un ácido arilacético particular, se selecciona el disolvente para dar como cristales, la forma óptica deseada de la sal del ácido. Un disolvente en el que es menos soluble la forma d- de un ácido arilacético y una base nitrogenada particular, por ejemplo, puede ser apropiado para la cristalización de las sales d- de otra base nitrogenada. Por ejemplo, las sales de los ácidos α -sustituido-naftalen acéticos y cinconidina dan una sal del ácido d- menos soluble en metanol y dimetilacetamida, en tanto que, algunos ácidos naftalenoacéticos tales como la sal del ácido 2-(2'-naftil)propiónico de cinconidina forma una sal del ácido l- menos soluble en etanol. Las sales de naftiletilamina, cinconina y quinina del ácido α -sustituido-naftalen-acético forman en general sales del ácido d- menos solubles en metanol. Las sales de dehidroabietilamina del correspondiente ácido forman sales del ácido l- menos solubles en metanol. La selec-



1 ción de los sistemas de disolventes que proporcionan la sal
deseada menos soluble es una rutina convencional en este
campo.

5 La recrystalización de los cristales de la
sal de base nitrogenada del ácido α -sustituido-arilacético
que contiene una mayor proporción de la sal d ó l- que la
solución a partir de la cual se cristaliza, proporciona
10 cristales que tienen mayor pureza (mayor resolución) que
los cristales originales. La recrystalización se puede lle-
var a cabo usando los mismos disolventes y el mismo proce-
dimiento seguido en el paso inicial de cristalización o con
diferentes disolventes según se desee. Una segunda recriss-
talización dará un producto que tiene aún una pureza ópti-
ca mayor.

15 Se pueden conservar las aguas madres combi-
nadas obtenidas en cada paso de cristalización.

20 Los pasos de los procesos de racemización y
resolución anteriores se pueden usar en varias combinacio-
nes de secuencias según se desee bajo circunstancias parti-
culares. Aunque las secuencias se describen como procedi-
mientos para producir ácidos d-, por ejemplo para obtener
el ácido d-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico a partir del
correspondiente ácido dl- usando como base la cinconidina
y como disolvente, la dimetilacetamida, debe ser evidente
25 que por selección de un sistema base-disolvente apropiado,
la secuencia es aplicable igualmente para obtener los áci-
dos l-.

30 (1) La mezcla de ácido dl se hace reaccionar
con una base nitrogenada, la sal resultante se resuelve por
cristalización de la sal del ácido d- a partir de un primer

377842



1 disolvente de cristalización, y los cristales se separan,
dejando unas aguas madres donde predomina la sal del ácido
l-.

5 (2) La sal donde predomina el ácido d- se
recristaliza una o más veces para purificarla, dando una
sal pura del ácido d- y además las aguas madres contienen
la sal del ácido l-predominante. (La sal se puede hidrolizar
para dar el ácido d- y recuperar la base nitrogenada).

10 (3) Las aguas madres de los pasos anteriores
combinadas se racemizan en un primer disolvente de racemización
para dar una mezcla de la sal del ácido dl.

15 (4) La mezcla de la sal del ácido dl- resultante
se resuelve en un segundo disolvente de cristalización.
Se puede resolver separadamente o de preferencia, las aguas
madres combinadas se pueden reciclar por resolución para
dar la mezcla de la sal del ácido dl- original (Paso 1).
En el último caso los disolventes de la primera y segunda
cristalización son los mismos. Se separan los cristales
donde predomina la sal del ácido d- resuelto, dejando además
20 aguas madres que contienen cristales de la sal del ácido
l- predominante.

25 (5) Las aguas madres del Paso 4 se pueden
racemizar en un segundo disolvente de racemización para dar
una mezcla de la sal del ácido dl. El paso se puede llevar
a cabo con las aguas madres del Paso 4 por sí mismo, o las
aguas madres se pueden reciclar al primer disolvente de racemización
(Paso 3), en dicho caso el segundo y el primer
disolvente de racemización son los mismos.

30 (6) La mezcla de la sal del ácido dl del
Paso 5 se cristaliza en un tercer disolvente de cristali-

377842



1 zación para dar la sal del ácido d- predominante dejando
unas aguas madres donde predomina la sal del ácido l-. Es-
ta racemización se puede llevar a cabo separadamente, o se
puede llevar a cabo en previos disolventes de cristaliza-
5 ción como un resultado del reciclo, con las aguas madres
antes de la racemización o la solución racemizada antes de
la resolución. En el primer caso, el primero y el segundo
disolvente de racemización y el segundo y el tercer disol-
vente de cristalización serian los mismos. En el último ca-
10 so, el segundo y el tercer disolvente de cristalización son
los mismos, o si se lleva a cabo la reciclación al Paso 1,
el tercero y el primer disolvente de cristalización son los
mismos.

15 (7) Los cristales de la sal de base nitroge-
nada del ácido arilacético purificados se acidifican enton-
ces y extraen para dar el ácido arilacético ópticamente es-
pecífico purificado.

20 Debe ser evidente por lo anterior que los
pasos de racemización y resolución de esta invención pueden
ser combinados en muchas otras combinaciones y variaciones
para proporcionar el procedimiento mas eficiente y económi-
co para obtener un ácido d- ó l- ópticamente específico a
partir del correspondiente ácido dl. Además se pueden obte-
ner variaciones mezclando los productos cristalinos de los
25 Pasos 4 y 6 o sus productos recristalizados con cristales
de pureza comparable a la obtenida en los Pasos 1 ó 2.

30 El proceso de esta invención se ilustra ade-
más por los siguientes ejemplos específicos pero no limitan-
tes:



EJEMPLO 1

Una solución de 1,5 g. de la sal de cinconidina enriquecida del ácido 1-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico en 6 ml. de dimetilacetamida conteniendo 5% de agua se mantiene a una temperatura de 115°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 24 horas. Al terminar este tiempo, la solución contiene la sal de cinconidina del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico. El ácido 1-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico enriquecido original tiene: $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ (c = 1,0 en CHCl_3). El ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico tiene: $[\alpha]_D^{25} = \pm 0^\circ$ (c=1,0 en CHCl_3).

EJEMPLO 2

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 con soluciones de la sal de cinconidina del ácido 1-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico en cada uno de los siguientes: acetona, acetilacetona, adiponitrilo, 2-amino-2-metil-1-propanol benzonitrilo, benzotiazol, alcohol bencílico, bencilmercaptano, alcohol butílico, alcohol caprílico, diacetona alcohol, dietanolamina, éteres de etilenglicol y dietilenglicol mono- y dialquilo (inferior), di-N-propilanilina, alcohol etílico, metanol, n-propanol, i-propanol, metilisotiocianato, etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propilenglicol, 2-etilhexanol, dimetilacetamida formamida, alcohol furfurílico, glicerol, hidroxietiletilendiamina, alcohol isoamílico, sulfuro de isoamilo, isobutilmercaptano, disulfuro de metilo, dibutoxitetraetilenglicol, piridina, trimetilenglicol, dioxano, dimetilsulfóxido, sulfolano, N-metilpirrolidina y dimetilformamida, se obtiene la sal del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.



377842²¹

EJEMPLO 3

1 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 1 con
las sales de cinconina, quinina, quinidina, estriocina,
brucina, morfina, l-metilamina, d- α -feniletilamina, l- α -
5 feniletilamina, d-2-amino-1-hidroxi-hidrindina, l-arginina,
cinconicina, d- α -(1-naftil)etilamina, l- α -(1-naftil)etila-
mina, d- α -metilbencilamina, l- α -metil-bencilamina, cafeína,
L-2-amino-1-propanol, l- α -aminobutanol, d-2-aminobutanol,
D-treo-2-amino-1-p-nitrofenil-1,3-propanediol, d-amfetami-
10 na, d-metilamina, l-metilamina, colesetilamina, N-coleste-
rilanilina, L-2-bencilamino-1-propanol, d-desoxyfedrina,
l-efedrina, d-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-butanol,
l-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2-butano glucosamina, so-
lanidina, conisina, anabasina, y dehidroabietilamina enri-
15 quecidas del ácido l- ó d-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propióni-
co se obtienen las correspondientes sales del ácido dl-2-
(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

EJEMPLO 4

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero
reemplazando la sal de cinconidina enriquecida del ácido
l-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico por las sales de cin-
conidina enriquecidas de los siguientes ácidos d- ó l- aril-
acéticos se obtienen por racemización:

ácido 2-(2'-naftil)propiónico,

25 ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico,

ácido 2-(6'-etinil-2'-naftil)propiónico,

ácido 2-(6'-difluorometiltio-2'-naftil)propiónico,

ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)propiónico,

ácido 2-(7'-difluorometoxi-2'-naftil)propiónico,

30 ácido 2-(1'-difluorometoxi-6'-difluorometiltio-2'-naftil)



377842

1

5

10

15

20

25

30

- propiónico,
- ácido 2-(6'-hidroxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-metoximetiloxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico,
- ácido 2-(6'-vinil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-difluorometoxi-8'-cloro-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-naftilcloroacético,
- ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-fluoro-7'-metoxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-naftilfluoroacético,
- ácido 2-(6'-difluorometiltio-1'-metoxi-2'-naftil)butírico,
- ácido 2-(6'-isopropoximetiloxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-metiltiometiloxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-metoximetiltio-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-metiltiometiltio-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(4', 6'-di(metoximetiloxi)-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6', 7'-di(metoximetiltio)-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(7'-metoximetiltio-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico,
- ácido 2-(6'-hidroxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico,
- ácido 2- $\sqrt{6}$ '-(4"-metoxitetrahidropiran-4"-iloxi)-2-naftil]-3,3-difluoropropiónico,
- ácido 2- $\sqrt{6}$ '-(tetrahidropiran-2"-iloxi)-2'-naftil]-3,3-difluoropropiónico,
- ácido 6,8-bis(tetrahidrofuran-2'-iloxi)-2-naftilfluoroacético,
- ácido 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(1'-metoxi-6'-trifluorometil-2'-naftil)butírico,
- ácido 2-(7'-trifluorometil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-trifluorometil-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico,



377842

21 MAY

- 1 ácido 2-(6'-hidroximetil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-(1"-hidroxietil)-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico,
- ácido 2-(6'-metil-2'-naftil)butírico,
- 5 ácido 2-(1'-metil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(1'-fluoro-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(1'-metoxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(1',6'-dimetiltio-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(4'-etil-2'-naftil)butírico,
- 10 ácido 2-(4'-cloro-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(4'-metoxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(4'-metil-6'-fluoro-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(4'-fluoro-6'-metoxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-etoxi-2'-naftil)propiónico,
- 15 ácido 2-(6'-etil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-metoximetil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-isopropil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-cloropropil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-fluoro-2'-naftil)propiónico,
- 20 ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-cloro-2'-naftil)butírico,
- ácido 2-(6'-acetil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-metiltio-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-etiltio-2'-naftil)propiónico,
- 25 ácido 2-(6'-fluoro-7'-metil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-metil-7'-metoxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-metiltio-7'-fluoro-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(7'-cloro-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(7'-metoxi-2'-naftil)propiónico,
- 30 ácido 2-(7'-metil-2'-naftil)propiónico,



- 1 ácido 2-(8'-metil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(8'-etoxi-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(8'-fluoro-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(8'-isopropiltio-2'-naftil)propiónico,
- 5 ácido 2-(6',8'-dimetil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6',8'-dicloro-8'-metil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-etoximetil-2'-naftil)propiónico,
- ácido 2-(6'-difluorometoxi-2'-naftil)-3,3-difluoropropiónico,
- ácido 2-(6'-acetoxi-2'-naftil)propiónico,

EJEMPLO 5

Este ejemplo describe la formación de la sal de cinconidina del ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico. Se mezclan 1,57 g. de cinconidina con 20 ml. de metanol, y la mezcla se agita y calienta a temperatura de reflujo hasta que se disuelve la cinconidina. A esta solución caliente (60-64°C) se le agrega una solución caliente (60-64°C) de ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico en 10 ml. de metanol, formando una solución de la sal de cinconidina del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

Repitiendo este procedimiento pero reemplazando la cinconidina por: cinconina, quinina, quinidina, estricnina, brucina, morfina, l-metilamina, d-α-feniletilamina, l-α-feniletilamina, d-2-amino-1-hidroxi-hidrindina, L-arginina, dehidroabietilamina y otras bases nitrogenadas ópticamente activas en el Ejemplo 3, se forman las correspondientes sales de bases nitrogenadas del ácido 2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

EJEMPLO 6

La solución de la sal de cinconidina del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico, preparada por el pro-

377842



1 cedimiento del Ejemplo 1, se enfria a 60°C. A esta solución
se le agregan entonces 3 ml. de metanol y siembra con cris-
tales puros de la sal de cinconidina del ácido d-2-(6'-me-
toxi-2'-naftil)propiónico. La mezcla resultante se enfria
5 lentamente a temperatura ambiente y se filtra, los sólidos
separados comprenden una mezcla de 90% en peso por peso de
la sal de cinconidina del ácido d-2-(6'-metoxi-2'-naftil)
propiónico y 10% en peso de la sal de cinconidina del ácido
1-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

10 Los sólidos separados se recrystalizan repitien-
do el procedimiento anterior para incrementar la pureza de
la sal de cinconidina del ácido d-2-(6'-metoxi-2'-naftil)
propiónico.

15 Los cristales de la sal d- de cinconidina re-
suelta se agregan a 60 ml. de ácido clorhídrico 0,2N. La
mezcla resultante se agita por 2 horas y luego se extrae
con éter dietílico para recuperar el ácido d-2-(6'-metoxi-
2'-naftil)propiónico y separar la cinconidina.

EJEMPLO 7

20 Las aguas madres ricas en sal de cinconidina del
ácido l-arilacético de los pasos de filtración del Ejemplo
6 se colectan y racemizan por el procedimiento descrito en
el ejemplo 1 para dar una solución de la correspondiente
sal de cinconidina del ácido arilacético racemizado.

EJEMPLO 8

25 La solución de la sal del ácido arilacético ra-
cemizado obtenida por el procedimiento del Ejemplo 7 se
trata por el procedimiento descrito en el Ejemplo 6 y fil-
tra, los sólidos separados comprenden una mezcla de la sal
30 del ácido d-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico resuelto y la

377842



1 sal del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico no resuelto.

5 Como un procedimiento alternativo, la solución de la sal del ácido arilacético racemizado obtenida en el Ejemplo 7 se recicla y mezcla con una solución recién preparada de la sal de cinconidina del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico (preparada por el procedimiento del Ejemplo 1) y se trata por el procedimiento de cristalización descrito en el Ejemplo 6.

10 EJEMPLO 9

15 La solución de la sal de dehidroabietilamina del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico preparada por el procedimiento del Ejemplo 3 se enfria a 60°C. A esta solución se le agregan entonces 3 ml. de metanol y se siembra con cristales puros de la sal de dehidroabietilamina del ácido l-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico. La mezcla resultante se enfria lentamente a temperatura ambiente y se filtra, los sólidos separados contienen una mezcla de la sal de dehidroabietilamina del ácido l-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico resuelto y la sal de dehidroabietilamina del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico no resuelto.

20 Los sólidos separados se recrystalizan repitiendo el procedimiento anterior para incrementar la pureza de la sal de dehidroabietilamina del ácido l-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico.

25 Los cristales de la sal l- de la dehidroabietilamina resuelta se agregan a los 60 ml. de ácido clorhídrico 0,2N. La mezcla resultante se agita por 2 horas y luego se extrae con éter dietílico para recuperar el ácido l-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico y la dehidroabietilamina.

30



377842 21: M
EJEMPLO 10

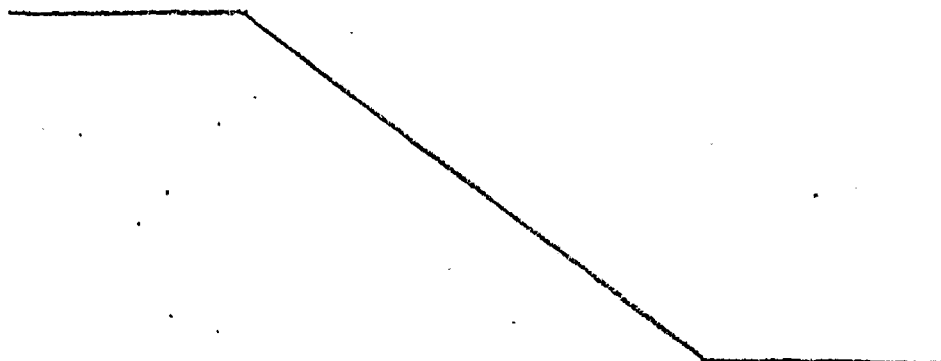
1
5 Las aguas madres ricas en sal del ácido d-filtradas, a partir de los pasos de filtración del Ejemplo 9 se colectan y racemizan por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 para dar una solución de la correspondiente sal del ácido dl racemizado.

EJEMPLO 11

10 La solución de la sal del ácido arilacético racemizado obtenida por el procedimiento del Ejemplo 10 se trata por el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 y se filtra, los sólidos separados contienen una mezcla de la sal del ácido 1-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico resuelto y la sal del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico no resuelto.

15 Como un procedimiento alternativo, la solución de la sal del ácido arilacético racemizado obtenida en el Ejemplo 10 se recicla y se mezcla con la solución recién preparada de la sal de dehidroabietilamina del ácido dl-2-(6'-metoxi-2'-naftil)propiónico (preparada por el procedimiento del Ejemplo 3) y se trata por el procedimiento de cristalización descrito en el Ejemplo 9.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:





377842

29

REIVINDICACIONES

1

1.- Un proceso para la racemización de un ácido α -sustituído d- ó l-arilacético que posee en el carbono α asimétrico un hidrógeno, un sustituyente no aromático diferente de hidrógeno y un grupo arilo, estando el carbono α ligado a un anillo aromático del grupo arilo, que comprende el paso de mantener una primera solución de una sal de dicho ácido d- ó l-arilacético predominante en un solvente de racemización orgánico inerte y una base nitrogenada asimétrica ópticamente activa a una temperatura de racemización hasta que ocurre la racemización, formando así una solución de una sal del ácido arilacético racemizado y la base nitrogenada.

5

10

15

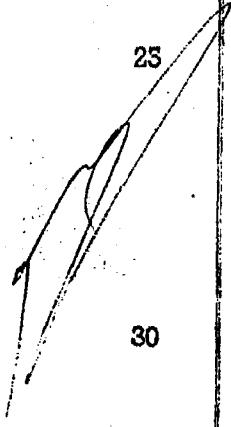
2.- Un proceso según la reivindicación 1 que incluye el paso de cristalización de la sal de la base nitrogenada del ácido arilacético a partir de una solución de la sal del ácido racemizado y la base nitrogenada en un segundo solvente de cristalización para dar cristales de la sal conteniendo una mayor proporción de la sal del ácido d-arilacético que la solución de la cual se cristalizó y dejando una solución de la sal del ácido l-arilacético predominante, donde la sal de la base nitrogenada del ácido d-arilacético es menos soluble en el solvente de cristalización que la correspondiente sal del ácido l-arilacético.

20

25

3.- Un proceso según la reivindicación 2, donde se prepara una primera solución conteniendo por lo menos algo de la sal del ácido d- ó l-arilacético predominante y una base nitrogenada ópticamente activa en un solvente de racemización, cristalizando los cristales del correspondiente ácido opuesto l- ó d-arilacético predominante a partir

30



377842 29 JUL



1 una mezcla racémica de los ácidos l- ó d- en un primer sol-
vente de cristalización.

5 4.- Un proceso según la reivindicación 3 donde
los solventes de cristalización son los mismos en la primera
y segunda solución.

10 5.- Un proceso según la reivindicación 2 donde
una segunda solución de la sal del ácido l-arilacético pre-
dominante en un solvente de racemización se mantiene a una
temperatura de racemización hasta que ocurre la racemiza-
18 ción, para formar una solución de una sal de ácido arilacé-
tico racemizado y una base nitrogenada, y la sal de la ba-
se nitrogenada del ácido arilacético se cristaliza a partir
de una tercera solución de la sal del ácido racemizado y la
base nitrogenada en un solvente de cristalización para dar
cristales de la sal conteniendo una mayor proporción de la
sal del ácido d-arilacético que la de la solución de la -
cual se cristaliza.

20 6.- Un proceso según la reivindicación 5 donde
los solventes de racemización son los mismos en la primera
y segunda solución y los solventes de cristalización son -
los mismos en la segunda y tercera solución.

25 7.- Un proceso según la reivindicación 1 que
incluye el paso de cristalización de la sal de la base ni-
trogenada del ácido arilacético a partir de una segunda so-
lución de la sal del ácido racemizado y la base nitroge-
na en un solvente de cristalización para dar cristales de
la sal conteniendo una mayor proporción de la sal del ácido
l-arilacético que la solución original en el solvente de
cristalización y dejando una solución de la sal del ácido -
30 d-arilacético predominante en la cual, la sal de la base -



1 nitrogenada del ácido l-arilacético es menos soluble en el
solvente de cristalización que la correspondiente sal del
ácido d-arilacético.

5 8.- Un proceso según la reivindicación 7, don-
de se prepara una primera solución conteniendo por lo menos
algo de la sal del ácido d- ó l-arilacético predominante y
una base nitrogenada ópticamente activa en un solvente de
racemización orgánico inerte, por cristalización de crista-
les del correspondiente ácido opuesto l- ó d-arilacético -
10 predominante a partir de una primera solución de una mezcla
racémica de los ácidos l- y d- en un solvente de cristali-
zación.

15 9.- Un proceso según la reivindicación 8 donde
los solventes de cristalización son los mismos en la prime-
ra y segunda solución.

20 10.- Un proceso según la reivindicación 7 donde
una segunda solución de racemización de la sal del ácido -
d-arilacético predominante se mantiene a una temperatura de
racemización hasta que ocurre la racemización para formar
una solución de una sal del ácido arilacético racemizado y
una base nitrogenada, y la sal de la base nitrogenada del
ácido arilacético se cristaliza a partir de una tercera so-
lución de la sal del ácido racemizado y la base nitrogenada
25 en un solvente de cristalización para dar cristales de la
sal conteniendo una mayor proporción de la sal del ácido -
l-arilacético que la de la solución a partir de la que se
cristaliza.

30 11.- Un proceso según la reivindicación 10 don-
de los solventes de racemización son los mismos en la pri-
mera y segunda solución y los solventes de cristalización



377842

29 JUL 1972

1

son los mismos en la segunda y tercera solución.

5

12. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: "UN PROCESO PARA LA RACEMIZACION DE UN ACIDO α -SUSTITUIDO D- O L-ARILACETICO".

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de treinta hojas mecanografiadas.

Madrid, 23 de marzo de 1.970

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

20

25

30