

2283
PATENTE DE INVENCION

SG - 23 58 789

Int. Cl. C07C1 D//A61M

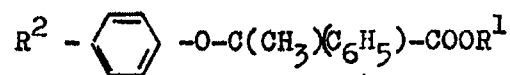
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL
ACIDO HIDRATROPAICO

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana

La invención se refiere a nuevos derivados
del ácido hidratropaico de fórmula general I



en la que R^1 significa H ó R^3 , R^2 significa Hal, fenilo,

4-Hal-fenilo, 4-Hal-fenoxi, 4-Hal-fenoximetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1-pirrido, piperidino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo ó 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo, R³ significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, 2-acetamidoetilo, 1-metil-4-piperidilo ó 2,3-dihidroxipropilo y Hal significa F, Cl ó Br, así como a sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases.

La invención tiene por objeto poner a disposición nuevas sustancias que se puedan emplear como medicamentos.

Se ha descubierto que las mencionadas sustancias de fórmula I y sus sales, con buena compatibilidad, poseen excelentes propiedades reductoras del nivel de coles-
terina, reductoras del nivel de triglicéridos, reductoras del nivel del ácido úrico e inductor de la enzima hepática. El efecto reductor del nivel de coles-
terina se puede determinar, por ejemplo, en el suero de ratas según el método de Levine et al. (Automation in Analytical Chemistry, Techni-
con Symposium 1967, Mediad, New York, páginas 25 - 28), el efecto reductor del nivel de triglicéridos según el método de Noble y Campbell (Clín. Chem. 16 (1970), págs. 166 - 170).

Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

El objeto de la invención son compuestos de fórmula I, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

En los compuestos de fórmula I significa el

resto R^1 preferentemente H, el resto R^3 significa preferentemente metilo, etilo, 2-acetamidoetilo, 1-metil-4-piperidilo ó 2,3-dihidroxi-propilo. R^3 puede significar además n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo ó terc.butilo. Hal significa preferentemente Cl. Por lo tanto, entre aquellos grupos en la definición del resto R^2 que contienen un átomo de Hal tienen preferencia las que contienen cloro, así Cl, 4-clorofenilo, 4-clorofenoxi y 4-clorofenoximetilo. En detalle, R^2 significa preferentemente Cl, 4-clorofenilo, 4-clorofenoxi, 4-clorofenoximetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo ó 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo.

Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I en los cuales como mínimo uno de los restos R^1 , R^2 y/o R^3 tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados.

Algunos de estos grupos preferentes de compuestos se pueden caracterizar por las fórmulas parciales Ia a Id, que corresponden a la fórmula I y donde los restos no definidos con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula I, donde, sin embargo,

en Ia R^3 significa metilo, etilo, 2-acetamidoetilo, 1-metil-4-piperidilo ó 2,3-dihidroxi-propilo;

en Ib R^3 significa metilo o etilo;

25 en Ic R^2 significa Cl, 4-clorofenilo, 4-clorofenoxi, 4-clorofenoximetilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo ó 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo;

en Id R^2 significa 4-clorofenoxi, 4-clorofenoximetilo, 30 isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-

tetrahidro-4-quinolilo ó 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo;

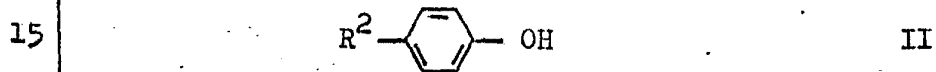
en Ie R^3 significa metilo, etilo, 2-acetamidoetilo, 1-metil-4-piperidilo ó 2,3-dihidroxipropilo y

5 R^2 significa 4-clorofenoxi, 4-clorofenoximetilo, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo ó 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo;

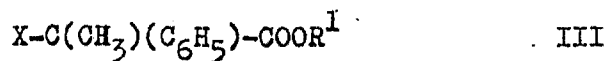
en If R^2 significa 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo;

10 en Ig R^1 significa H.

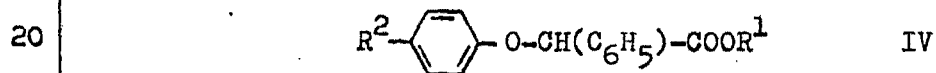
Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula I así como de sus sales fisiológicamente compatibles, que se caracteriza porque un fenol de fórmula II



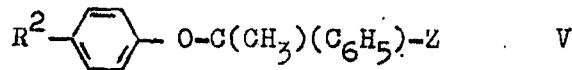
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



donde X significa Cl, Br, I, OH ó OH esterificado, ó porque un compuesto de fórmula IV



se trata con un agente de metilación, ó porque un compuesto de fórmula V



25 donde Z significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, pero que sin embargo es distinto a COOR^1 , se trata con un agente solvolizante, y porque, en caso dado, en un com-

5 puesto obtenido, de fórmula I, el resto R^1 se transforma por tratamiento con medios esterificadores, reesterificadores o solvolizantes en otro resto R^1 , y/o un compuesto obtenido, de fórmula I, se transforma mediante tratamiento con un ácido o bien una base en una de sus sales fisiológicamente compatibles, o un compuesto de fórmula I se libera de una de sus sales mediante tratamiento con un ácido o bien una base.

10 En las fórmulas II a V tienen R^1 y R^2 los significados indicados más arriba en la fórmula I.

15 X significa preferentemente Cl ó Br; este resto puede significar, además de OH libre e I, sin embargo también, por ejemplo, alquilsulfoniloxi, especialmente con 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metanosulfoniloxi), arilsulfoniloxi, especialmente con 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1- ó 2-naftalinsulfoniloxi) ó aciloxi, especialmente con 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetoxi ó benzoiloxi).

20 Los compuestos de fórmula I se pueden obtener según métodos en si conocidos, descritos en la literatura.

25 Preferentemente se obtienen por reacción de los fenoles II con los derivados del ácido hidratopaico III. Los fenoles II son por regla general conocidos, por ejemplo, por la publicación alemana 21 12 272; se pueden obtener según métodos en si conocidos, por ejemplo, por disociación de sus metiléteres (correspondientes a la fórmula II, pero con OCH_3 en lugar de OH) con HBr. Los compuestos III son en su mayor parte conocidos; se pueden obtener según métodos conocidos por la literatura. El fenol II se pue-

30

de transformar aquí primeramente en una sal, especialmente en una sal metálica, por ejemplo, en una sal de metal alcalino, preferentemente una sal de Li, Na ó K. Para la formación de la sal se puede hacer reaccionar el fenol con un

5 reactivo formador de la sal metálica, por ejemplo, con un metal alcalino, tal como Na, un hidruro de metal alcalino ó una amida de metal alcalino, tal como LiH, NaH, NaNH₂ ó KNH₂, un alcoholato de metal alcalino, tal como metilato, etilato o terc.butilato de sodio o potasio, un compuesto

10 organometálico, tal como butillitio, fenillitio o fenilsodio, un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de litio, sodio, potasio o calcio. La obtención del fenolato se efectúa convenientemente en presencia de un disolvente, por ejemplo, de un hidrocarburo, tal como hexano, benceno, tolueno ó xileno, de

15 un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano o dietilenglicoldimetiléter, de una amida, tal como dimetilformamida (DMF) ó hexametilfosforotriamida (HMPT), de un alcohol, tal como metanol ó etanol, de una

20 cetona, tal como acetona o butanona, o también de una mezcla de disolventes. El fenol II, o bién una sal del mismo, se hace reaccionar con el compuesto III preferentemente en presencia de un diluyente, por ejemplo, del disolvente que se empleó para la obtención de la sal, pero que, sin embar-

25 go, se puede sustituir por otro disolvente o diluir con uno de estos. La reacción se efectúa por regla general a temperaturas entre -20 y 150°, preferentemente entre 20 y 120°, con especial conveniencia a la temperatura de ebullición del disolvente. Se puede realizar bajo un gas inerte, por ejemplo,

30 nitrógeno. El fenolato se puede formar también in situ;

en este caso se pueden hacer reaccionar el fenol II y el compuesto III entre si en presencia del reactivo formador de la sal.

5 Un método especialmente preferente consiste en hervir los compuestos II y III ($X = Cl$ ó Br , $R^1 = CH_3$ ó C_2H_5) junto con una solución alcohólica (por ejemplo, etanólica) de alcoholato sódico durante 2 a 8 horas.

10 También es posible hacer reaccionar un fenol II libre con un derivado de ácido hidroxilo de fórmula III ($X = OH$), preferentemente en presencia de un agente de condensación. Como agentes de condensación son adecuados, por ejemplo, los catalizadores de deshidratación, por ejemplo, los ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico o el

15 ácido fosfórico, además, el cloruro p-toluenosulfónico, el ácido arsénico, el ácido bórico, $NaHSO_4$ ó $KHSO_4$, además, los carbonatos diarílicos (por ejemplo, carbonato difenílico), los carbonatos dialquílicos (por ejemplo, carbonato dimetílico o dietílico) o las carbodiimidas (por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida). Cuando un ácido sirve como agente de con-

20 densación se realiza la reacción convenientemente con un exceso de este ácido sin la adición de un ulterior disolvente a temperaturas entre unos 0 y unos 100° , preferentemente entre 50 y 60° . Sin embargo, también se pueden agregar diluyentes, tales como por ejemplo, benceno, tolueno o dioxano.

25 Con un éster de ácido carbónico se trabaja preferentemente a una temperatura mas alta, convenientemente entre unos 100 y unos 210° , especialmente entre 180 y 200° , pudiendose agregar, si se desea, un catalizador de reesterificación, tal como carbonato sódico o potásico o metilato sódico.

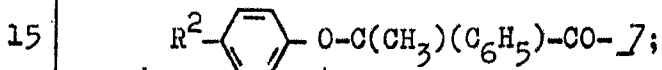
30 Los derivados del ácido hidrátropaico I se ob-

tienen, además, por metilación de los correspondientes derivados del ácido fenilacético IV. Estos derivados del ácido fenilacético son por regla general conocidos; se obtienen, por ejemplo, por reacción de los fenoles II con compuestos de fórmula $C_6H_5-CHX-COOR^1$ bajo las condiciones indicadas para la reacción de los compuestos II con los compuestos III.

Para la metilación IV son adecuados, como agentes de metilación, por ejemplo, el cloruro, bromuro, yoduro, p-toluenosulfonato de metilo o también el sulfato dimetílico. Antes de la metilación se transforman los compuestos IV convenientemente en sus derivados metálicos, por ejemplo, por reacción con un alcoholato tal como etilato de sodio o terc.butilato de potasio, en un hidruro, tal como hidruro sódico, una amida, tal como amida sódica ó diisopropilamida de litio, un compuesto organometálico, tal como n-butil-Li ó un metal, tal como sodio (por ejemplo, en amoníaco líquido). Esta transformación se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo, en un alcohol tal como metanol, etanol ó terc.butanol, en un éter, tal como dietiléter, en una amida tal como DMF ó HMPT ó en un hidrocarburo, tal como benceno, además también en mezclas de estos disolventes. La reacción con el agente de metilación se realiza convenientemente a continuación en la misma mezcla de reacción. Las temperaturas de reacción se encuentran, por regla general, entre unos -20 y $+120^\circ$, preferentemente entre unos 0 y 80° . Los tiempos de reacción se encuentran preferentemente entre 1 y 48 horas.

Los derivados del ácido hidrotropaico I se obtienen, además, por solvólisis (preferentemente hidrólisis) de otros derivados del ácido hidrotropaico de fórmula V.

En estos significa Z especialmente uno de los restos siguientes (donde los grupos a disociar R' y R" pueden ser restos de clase arbitraria y, por ejemplo, significar en cada caso alquilo con preferentemente 1 - 4 átomos de carbono, pudiendo ser iguales o diferentes y conjuntamente se por ejemplo, también tetrametileno o pentametileno, en caso dado interrumpidos por O): CHal₃; COOR'' (donde R'' puede ser un resto distinto a R³, especialmente alquilo con 5 a 12 átomos de carbono ó un resto alquilo arbitrariamente sustituido, que sin embargo sea distinto a R³); C(OR')₃; COOacilo [donde acilo significa el resto de un ácido carboxílico con hasta 25 átomos de carbono, preferentemente un resto acílico correspondiente al ácido hidratropaico (I) de fórmula



CN; CONH₂; CONHR'; CONR'R"; CONHOH; C(OH)=NOH; CONHNH₂; CON₃; C(OR')=NH; C(NH₂)=NNH₂; C(NHNH₂)=NH; CSOH; CSOR'; CSNH₂; CSNHR'; ó CSNR'R". Preferentemente Z significa un grupo nitrilo o amida de ácido. Los compuestos V se obtienen, por ejemplo, por reacción de los fenoles II con compuestos de fórmula X-C(CH₃)(C₆H₅)-Z según los métodos arriba indicados.

Una hidrólisis de los compuestos de fórmula V se puede efectuar en medio ácido o alcalino a temperaturas entre unos -20° y 300°, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente seleccionado. Como catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico; como catalizadores básicos se emplean convenientemente el hidróxido sódico, potásico o

5 cálcico, el carbonato sódico o potásico. Como disolvente se
selecciona preferentemente agua, alcoholes inferiores, tales
como metanol o etanol, éteres, tales como THF ó dioxano, ami-
das, tales como DMF, nitrilos, tales como acetonitrilo, sul-
fonas, tales como tetrametilensulfona o mezclas de estos di-
solventes, especialmente las mezclas conteniendo agua. La hi-
drólisis preferente de los nitrilos (V, Z=CN) ó de las ami-
das de ácido (V), Z=CONH₂, CONHR' ó CONR'R") se efectua con-
venientemente en medio ácido (por ejemplo, con ácido acéti-
co/ácido clorhídrico) ó medio alcalino (por ejemplo, con al-
cali alcohólico).

10 Con ayuda de métodos solvólíticos se logra
también la obtención de los ésteres de fórmula I ($R^1 = R^3$).
Por ejemplo, los nitrilos V (Z = CN) se pueden transformar
15 por reacción con ácido clorhídrico alcohólico en los corres-
pondientes hidroccloruros de iminoalquiléter y estos por hi-
drólisis parcial en los ésteres de alquilo correspondientes.

En caso deseado se puede transformar en un
compuesto obtenido de fórmula I según los métodos descritos
20 en la literatura, el resto R¹, por esterificación, reesteri-
ficación o solvólisis en otro resto R¹.

Por ejemplo es posible esterificar un ácido
obtenido de fórmula I ($R^1 = H$) con el alcohol correspondien-
te de fórmula R³OH, convenientemente en presencia de un áci-
do inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H₂SO₄,
25 H₃PO₄, ácido trifluoracético, ácido bencenosulfónico ó áci-
do p-toluenosulfónico ó de un intercambiador de iones ácido,
en caso dado en presencia de un disolvente inerte, tal como
benceno, tolueno o xileno a temperaturas entre 0° y preferen-
30 temente la temperatura de ebullición. El alcohol se emplea

preferentemente en exceso. Los ésteres se pueden obtener también por adición de los ácidos carboxílicos I ($R^1 = H$) a olefinas (por ejemplo, isobutileno) ó por reacción de los ácidos carboxílicos con diazoalcanos, por ejemplo, diazometano. Además, los ésteres se pueden obtener por reacción de las sales metálicas de los ácidos I ($R^1 = H$), preferentemente las sales de metal alcalino, de plomo o de plata, con los haluros de fórmula R^3Hal o con los correspondientes clorosulfitos de fórmula R^3OSOCl , descomponiéndose a continuación térmicamente los productos de adición obtenidos. La esterificación se puede realizar también en varias etapas. Por ejemplo, del ácido I ($R^1 = H$) se puede preparar primeramente el haluro de ácido correspondiente, por ejemplo, el cloruro del ácido y este reaccionar con el alcohol R^3OH , en caso dado en presencia de un catalizador ácido o básico.

Además, los ésteres deseados de fórmula I ($R^1 = R^3$) se pueden obtener por reesterificación, especialmente por reacción de otros ésteres con un exceso del alcohol correspondiente o por reacción de los ácidos carboxílicos I ($R^1 = H$) con otros ésteres arbitrarios del alcohol correspondiente (preferentemente alcanosatos, donde el resto alcanilo tiene hasta 4 átomos de carbono), especialmente en presencia de catalizadores básicos o ácidos, por ejemplo, etilato de sodio o ácido sulfúrico, y a temperaturas entre 0° y preferentemente la temperatura de ebullición.

Además, es posible, en un compuesto obtenido de fórmula I, transformar el resto R^1 mediante tratamiento con agentes solvolizantes, en otro resto R^1 , especialmente saponificar un éster obtenido de fórmula I ($R^1 = R^3$) al ácido correspondiente I ($R^1 = H$). La solvólisis o bien la sapo-

nificación se puede efectuar según uno de los métodos indicados mas arriba para la solvólisis de los compuestos de fórmula V. Preferentemente se saponifican los ésteres mediante tratamiento con soluciones de alcali alcohólicas, por ejemplo hidroxido potásico etanólico, a temperaturas entre unos 20 y 120°, preferentemente bajo la temperatura de ebullición.

Un compuesto básico de fórmula I se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran aquellos ácidos en consideración que suministran sales fisiológicamente compatibles. Asi son adecuados los ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malóico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácidos aminocarboxílicos, ácido sulfamínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascorbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalinmono- y-disulfónicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico, ó ácidos fosfóricos, tales como el ácido ortofosfórico.

Por otra parte, los ácidos de fórmula I ($R^1 = H$) se pueden transformar por reacción con una base en una de sus sales de metal o bien amónicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración

5 las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además, las sales amónicas sustituidas, tales como, por ejemplo, las sales dimetil-, dietil- y diisopropilamónicas, monoetanol-, dietanol- y trietanolamónicas, ciclohexilamónicas, dicitclohexilamónicas y dibenciletilendiámónicas.

Por otra parte, los compuestos de fórmula I se pueden liberar de sus sales de adición de ácido mediante tratamiento con bases fuertes, o bien de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos.

10 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o varios centros de asimetría y se presentan generalmente en forma racémica. Los racematos se pueden separar con ayuda de los métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura, en sus antipodas ópticos. Además, naturalmente
15 es posible obtener los compuestos ópticamente activos según los métodos descritos empleando compuestos de partida que ya sean ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula I y/o en su caso las sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semi-
20 líquidos como medicamento en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo,
25 agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicol, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones
30 oleginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones ó

implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar, en caso dado, esterilizados o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabilización o de humectación, emulsionantes, sales para influencias la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazónantes y/o aromatizantes.

Las sustancias se emplean preferentemente en dosificaciones entre 10 y 1000 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre 0,2 y 20 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la aplicación oral.

Ejemplo 1

a) Una solución de 4,6 g de sodio en 140 cc de metanol se mezcla con 27,55 g de hidrocloreuro de 1-metil-4-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. Se agita durante 30 minutos a 20°, se gotean entonces 25,7 g de 2-bromo-2-fenilpropionato de etilo y la mezcla se hierve a continuación durante 4 horas. Después de evaporar se mezcla el residuo con agua y se extrae con cloroformo. De la fase orgánica se obtiene el 2-fenil-2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-propionato de etilo, como aceite amarillo; n_D^{20} 1,5738.

En forma análoga se obtiene de 4-fluorfenol, 4-clorofenol, 4-bromofenol, 4-hidroxidifenilo, 4'-fluor-4-hidroxidifenilo, 4'-cloro-4-hidroxidifenilo, 4'-bromo-4-hidroxidifenilo, 4'-fluor-4-hidroxidifeniléter, 4'-cloro-4-hi-

- droxidifeniléster, 4'-bromo-4-hidroxidifeniléster, 4-(4-fluorfenoximetil)-fenol, 4-(4-clorofenoximetil)-fenol, 4-(4-bromofenoximetil)-fenol, 4-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenol, 1-(4-hidroxfenil)-pirrol, 1-(4-hidroxfenil)-piperidina,
- 5 2-(4-hidroxfenil)-iscindolina, 1-(4-hidroxfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina ó bien 4-(4-hidroxfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, mediante reacción con 2-bromo-2-fenilpropionato de etilo: el
- 2-fenil-2-(4-fluorfenoxi)-propionato de etilo,
- 10 2-fenil-2-(4-clorofenoxi)-propionato de etilo, n_D^{20} 1,5497,
- 2-fenil-2-(4-bromofenoxi)-propionato de etilo,
- 2-fenil-2-(4-fenilfenoxi)-propionato de etilo, p.f. 88 - 89°,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenil)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)-fenoxi]-propionato de etilo, p.
- 15 f. 92 - 93°,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenil)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi]-propionato de etilo,
- n_D^{20} 1,5747,
- 20 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 25 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi]-propionato de etilo,
- 30 p.f. 66 - 67°.

2-fenil-2-(4-piperidinofenoxi)-propionato de etilo,
2-fenil-2-(4-isoindolinofenoxi)-propionato de etilo, p. f.
108 - 110^o,
2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiona-
5 to de etilo,
2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -pro-
pionato de etilo, n_D²⁰ 1,6127.

b) 10 g de 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetra-
hidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de etilo se hierven
10 con 10 g de KOH en 100 cc de etanol durante 3 horas. Se eva-
pora, se mezcla con agua, se extrae con éter y se agrega
ácido clorhídrico hasta un pH de 5. El ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -
(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico
obtenido (denominado a continuación como Ih) se separa por
15 succión. P.f. 172^o. Sal ciclohexilamínica, p.f. 190 - 192^o;
sal sódica, p.f. 257 - 260^o.

En forma análoga se obtiene por saponifica-
ción de los ésteres de etilo correspondientes: el
ácido 2-fenil-2-(4-fluorfenoxi)-propiónico; sal ciclohexil-
20 amínica, descomposición a 216 - 218^o;
ácido 2-fenil-2-(4-clorofenoxi)-propiónico, p.f. 101 - 102^o;
ácido 2-fenil-2-(4-bromofenoxi)-propiónico;
ácido 2-fenil-2-(4-fenilfenoxi)-propiónico, p.f. 125 - 127^o;
ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico;
25 ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico, p.f.
127^o;
ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico;
ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico;
ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico, p.f.

113 - 115°;

ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenoxi7-propiónico;

ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi7-propiónico;

ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi7-propiónico;

5 ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi7-propiónico;

ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi7-propiónico, sal ciclohexilamínica, p.f. 195 - 197°;

ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi7-propiónico, p.f. 130 - 135°;

10 ácido 2-fenil-2-(4-piperidinofenoxi)-propiónico; p.f. 159 - 161°; sal ciclohexilamínica, p.f. 203 - 205°;

ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi7-propiónico, sal ciclohexilamínica, p.f. 196 - 198°;

15 ácido 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi7-propiónico; sal ciclohexilamínica, p.f. 184 - 185°; sal sódica, p.f. 240 - 243°.

c) Una mezcla de 3,87 g del ácido 1h, 1,1 cc de cloruro tionílico y 50 cc de benceno se hierve durante 2 horas. Se evapora; el residuo se disuelve en 15 cc de DMF y esta solución se agrega, bajo enfriamiento con hielo, en el
20 plazo de 1 hora a una solución de 1,03 g de N-(2-hidroxietyl) acetamida en una mezcla de 11 cc de DMF y 1,6 g de piridina. Se agita durante 24 horas a 20°, la mezcla se vierte en agua de hielo, se extrae con éter, la fase etérica se lava con
25 ácido clorhídrico diluido y se seca. Después de evaporar, disolver el producto en bruto en cloroformo/acetato de etilo 24:1 y filtrar a través de gel de sílice se obtiene el 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi7-propionato de (2-acetamidoetilo).

En forma análoga se obtienen de los ácidos correspondientes: el

2-fenil-2-(4-fluorfenoxi)-propionato de (2-acetamidoetilo),
2-fenil-2-(4-clorofenoxi)-propionato de (2-acetamidoetilo),
5 2-fenil-2-(4-bromofenoxi)-propionato de (2-acetamidoetilo),
2-fenil-2-(4-fenilfenoxi)-propionato de (2-acetamidoetilo),
2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-fluorfenil})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

10 2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-clorofenil})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-bromofenil})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-fluorfenoxi})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

15 2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-clorofenoxi})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo), aceite, n_D^{20} 1,5638;

2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-bromofenoxi})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

20 2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-fluorfenoximetil})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-clorofenoximetil})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

2-fenil-2- $\sqrt[4]{(4\text{-bromofenoximetil})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

25 2-fenil-2- $\sqrt[4]{(1,2,3,4\text{-tetrahidro-1-naftil})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

2-fenil-2- $\sqrt[4]{(1\text{-pirril})\text{-fenoxi}}$ -propionato de (2-acetamidoetilo),

30 2-fenil-2-(4-piperidinofenoxi)-propionato de (2-acetamidoetilo),

2-fenil-2-(4-isocindolinofenoxi)-propionato de (2-acetamido-
etilo),

2-fenil-2-(4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi)-propionato
de (2-acetamidoetilo),

5 2-fenil-2-(4-(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi)-propiona-
to de (2-acetamidoetilo).

d) Una mezcla de 3,87 g del ácido Ih, 3 g de 1-
metil-4-hidroxipiperidina, 2,3 g de dicitclohexilcarbodiimida
y 35 cc de THF absoluto se deja reposar durante la noche a
10 20°. Se filtra, el filtrado se mezcla con agua y se extrae
con acetato de etilo. Después de secar y evaporar se disuel-
ve el producto en bruto en cloroformo y se filtra a través
de gel de sílice. Se obtiene el 2-fenil-2-(4-(1-metil-1,2,3,4-
tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi)-propionato de (1-metil-4-pi-
15 peridilo).

En forma análoga se obtienen de los ácidos
correspondientes: el

2-fenil-2-(4-fluorfenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperi-
dilo),

20 2-fenil-2-(4-clorofenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidi-
lo),

2-fenil-2-(4-bromofenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperi-
dilo),

25 2-fenil-2-(4-fenilfenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidi-
lo),

2-fenil-2-(4-(4-fluorfenil)-fenoxi)-propionato de (1-metil-
4-piperidilo),

2-fenil-2-(4-(4-clorofenil)-fenoxi)-propionato de (1-metil-
4-piperidilo),

- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 5 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo); n_D^{20} 1,5716,
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoxi)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-fluorfenoximetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 10 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 15 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 2-fenil-2-(4-piperidinófenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 20 2-fenil-2-(4-isoindolinofenoxi)-propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo),
- 25 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (1-metil-4-piperidilo).

e) Se disuelven 0,23 g de sodio en 25 cc de etanol, se agregan 3,87 g del ácido Ih y después 30 cc de HMPT y lentamente se separa a una temperatura del baño de 130°

por destilación el etanol. Después de agregar 0,8 cc de 3-cloro-propandiol se aumenta la temperatura a 160° y se mantiene durante 7 horas. Se vierte sobre agua de hielo, se extrae con éter, se seca, se evapora y se obtiene el 2-fenil-2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-propionato de (2,3-dihidropropilo).

En forma análoga se obtiene de los ácidos correspondientes: el

- 10 2-fenil-2-(4-fluorfenoxi)-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
2-fenil-2-(4-clorofenoxi)-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
2-fenil-2-(4-bromofenoxi)-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
15 2-fenil-2-(4-fenilfenoxi)-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
2-fenil-2-[4-(4-fluorfenil)-fenoxi]-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
2-fenil-2-[4-(4-clorofenil)-fenoxi]-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
20 2-fenil-2-[4-(4-bromofenil)-fenoxi]-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
2-fenil-2-[4-(4-fluorfenoxi)-fenoxi]-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
25 2-fenil-2-[4-(4-clorofenoxi)-fenoxi]-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
2-fenil-2-[4-(4-bromofenoxi)-fenoxi]-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
30 2-fenil-2-[4-(4-fluorfenoximetil)-fenoxi]-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),

- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-clorofenoximetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(4-bromofenoximetil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
- 5 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1-pirril)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
- 10 2-fenil-2-(4-piperidinofenoxi)-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
- 2-fenil-2-(4-isoindolinofenoxi)-propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
- 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidroquinolino)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (2,3-dihidroxi-propilo),
- 15 2-fenil-2- $\sqrt{4}$ -(1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de (2,3-dihidroxi-propilo).

Ejemplo 2

2,39 g de 1-metil-4-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina se agregan a una suspensión de 0,24 g de NaH en 20 cc de dimetilacetamida. Se agita durante una hora a 20°, después de agregar 2,6 g de 2-bromo-2-fenilpropionato de etilo se mantiene durante 20 horas a 90°, se enfría, se mezcla con agua y se extrae con éter. La solución etérica se lava dos veces con lejía sódica diluida y después de secar se evapora. Se obtiene el éster de etilo del Ih.

Ejemplo 3

Una mezcla de 2,39 g de 1-metil-4-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y 0,23 g de sodio en 50 cc

de xileno se hierve durante 3 horas. Se deja enfriar a 20°, se agregan 2,57 g de 2-bromo-2-fenilpropionato de etilo en 10 cc de xileno, la suspensión se agita durante 6 horas bajo el calor de ebullición, se enfría y se agregan 2 cc de etanol. El precipitado inorgánico se separa por filtración, el filtrado se evapora, el residuo se recoge en éter, la solución se lava con solución de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. Se obtiene el éster de etilo del Ih.

10

Ejemplo 4

A una mezcla de 2,39 g de 1-metil-4-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina y 1,94 g de 2-hidroxi-2-fenil-propionato de etilo se le agregan 1,5 g de ácido sulfúrico y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 50 - 60°. Después de enfriar se mezcla con agua, se agrega lejía sódica diluida hasta un pH de 8 y la fase acuosa se extrae con éter. Se seca, se evapora y se obtiene el éster de etilo del Ih.

15

Ejemplo 5

a) 2,39 g de 1-metil-4-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina se disuelven en 20 cc de acetona. Bajo agitación se agregan 0,4 g de NaOH y después, bajo agitación y ebullición, gota a gota, 2,29 g de ácido 2-bromo-2-fenil-propiónico en 6 cc de acetona, se agita aún durante una hora a 56° y se deja reposar durante 24 horas. La acetona se separa por destilación, el residuo se disuelve en 100 cc de agua, la solución se lava varias veces con éter y se acidifica con HCl hasta un pH de 4. Se obtiene el ácido Ih.

20

25

b) 1 g de Ih se disuelven en 20 cc de éter y gota a gota se mezcla con solución etérica de diazometano hasta que se mantenga el color amarillo. Después de evaporar se obtiene el éster del Ih como aceite.

5 c) 1 g de Ih se disuelve en 40 cc de ácido clorhídrico etanólico saturado, se deja reposar durante 12 horas a 20°, se hierve durante 2 horas y se evapora. El residuo se disuelve en agua, la solución acuosa se ajusta con lejía sódica diluida a un pH de 8 y se extrae con acetato de etilo. Se seca, se evapora y se obtiene el éster de etilo del Ih.

10

Ejemplo 6

Una mezcla de 0,78 g de NaNH₂ y 3,73 g de ácido 2-fenil-2-(4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi)-acético en 30 cc de THF se calienta lentamente bajo agitación a 70°. Se enfría a 20°, se agregan 20 cc de HMPT, se enfría a 0° y a 0° se gotean 1,5 g de ioduro metílico. A continuación se calienta durante 2 horas, bajo agitación, a 70°. Se evapora y se obtiene, después de la elaboración usual, el ácido Ih.

15

20

Ejemplo 7

A -40° se disuelven 50 mg de nitrato de hierro (II) y a continuación, bajo agitación, 2,3 g de Na en 100 cc de amoníaco líquido. Después de agitar durante dos horas se agregan 3,54 g de 2-fenil-2-(4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi)-acetonitrilo, se agita aún durante 30 minutos y entonces se gotean 19,2 cc de sulfato

25

dimetílico en el plazo de una hora. La mezcla se sigue agitando durante la noche a -35° y después se mezcla, gota a gota, con otros 10 cc de sulfato dimetílico. Después de evaporar el amoniaco se mezcla el residuo con agua y se extrae con éter. El 2-fenil-2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-propionitrilo en bruto obtenido después de evaporar el éter se hierve con 3 g de KOH en 30 cc de etanol y 3 cc de agua durante 40 horas. Se evapora, se mezcla con agua, se extrae con éter, se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 5 y se obtiene el ácido Ih.

Ejemplo 8

1 g de 2-fenil-2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-propionitrilo se hierve con 6 cc de ácido acético y 6 cc de ácido clorhídrico concentrado durante dos horas bajo nitrógeno. Se evapora, se disuelve en NaOH diluido, se extrae con éter, se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 5 y se obtiene el ácido Ih.

Ejemplo 9

3 g de amida de ácido 2-fenil-2-[4-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolil)-fenoxi]-propiónico (obtenible de 1-metil-4-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y amida de ácido 2-bromo-2-fenilpropiónico) y 5 g de KOH se hierven en 100 cc de etanol bajo nitrógeno durante 3 horas. Se evapora, se mezcla con agua, se extrae con éter, se agrega ácido clorhídrico hasta un pH de 5 y se obtiene el ácido Ih.

Los ejemplos siguientes se refieren a prepara-

dos farmacéuticos que contienen sustancias activas de fórmula general I o bien sus sales fisiológicamente compatibles.

Ejemplo A: Tabletas

5 Una mezcla compuesta de 100 kg de la sal ciclohexilamínica del ácido Ih, 400 kg de lactosa, 120 kg de fécula de patata, 20 kg de talco y 10 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual de manera que se obtengan tabletas conteniendo 100 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

10 Análogo al ejemplo A se presan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual de un revestimiento de azucar, fécula de maiz, talgo y traganta.

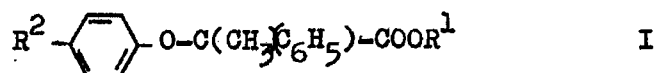
15 En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contienen uno o varios de las demas sustancias activas de fórmula I o bien de sus sales fisiológicamente compatibles.

N O T A

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, asi como la manera de realizarlo en la practica, 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 una solicitud de patente presentada en la Republica Federal Alemana con fecha 26
25 de noviembre de 1973 bajo el número P 23 58789, acogiéndose

por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL ACIDO HIDRATROPAICO, caracterizándose por lo siguiente:

1. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido hidratopaico de fórmula general I



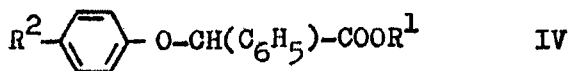
en la que R¹ significa H ó R³, R² significa Hal, fenilo, 4-Hal-fenilo, 4-Hal-fenoxi, 4-Hal-fenoximetilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilo, 1-pirriilo, piperidino, isoindolino, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolino, ó 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolilo, R³ significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, 2-acetamidoetilo, 1-metil-4-piperidilo ó 2,3-dihidroxipropilo y Hal significa F, Cl ó Br, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases, caracterizado porque un fenol de fórmula II



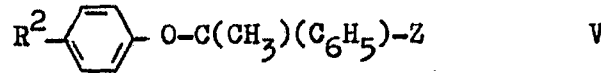
donde R² tiene el significado indicado en la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



donde X significa Cl, Br, I, OH u Oh esterificado y R¹ tiene el significado indicado en la fórmula I, o porque un compuesto de fórmula IV



donde R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la fórmula I, se trata con un agente de metilación, o porque un compuesto de fórmula V



5 donde Z significa un grupo carboxilo funcionalmente modificado, pero que sin embargo es distinto a COOR^1 , R^2 tiene el significado indicado en la fórmula I, se trata con un agente solvolizante y porque, en caso dado, en un compuesto obtenido de fórmula I, el resto R^1 se transforma por tratamiento con medios esterificadores, reesterificadores o solvolizantes en otro resto R^1 , y/o un compuesto obtenido, de fórmula I, se transforma mediante tratamiento con un ácido o bien una base en una de sus sales fisiológicamente compatibles, o un compuesto de fórmula I se libera de una de sus sales mediante tratamiento con un ácido o bien una base.

10

15

2. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido hidratropáico tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid,

26 NOV. 1974

MERCK PATENT GESELLSCHAFT

MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
I. GÓMEZ ACEBO Y RUDEZ

p. p. Firmado: L. García Fernández

