

441564

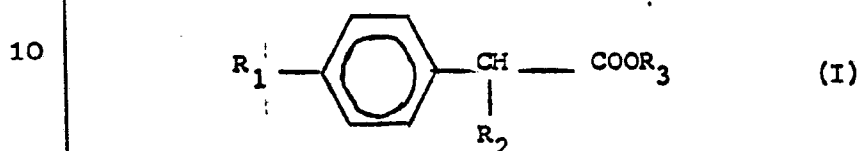
memoria descriptiva

Cl. CO7C, CO7D // A61K

CLASE DE REGISTRO	Una Patente de Invención, por veinte años en España.
NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE	HOMMEL AKTIENGESELLSCHAFT. - sociedad suiza -
RESIDENCIA Y DOMICILIO	CH - 8134 ADLISWIL (SUIZA) Industriering 34.
<input type="checkbox"/> OBJETO	" Procedimiento para la preparación de nuevos ácidos fenil alcanos sustituidos y sus derivados".
INVENTORES	1.- Jean HEUSSER. (Ambos de nacionalidad suiza). 2.- Max GLASBRENNER.
PRIORIDADES	Solicitud Pte. Suiza Nº 13.516/74 del 8 de Octubre de 1974. " " " Nº 13.517/74 del 8 de Octubre de 1974.

1 En el transcurso de los últimos años, la medicina
humana, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y
febriles así como el tratamiento de estados dolorosos, se em-
5 plearon, cada vez más, ácidos de fenil alcanó. Estos compues-
tos presentan al lado de su buena reactividad, en parte con-
siderables indeseables efectos secundarios.

Ahora se ha encontrado que compuestos de la fórmula
la I



en que

15 R_1 es isobutilo o etoxi,
 R_2 etilo o fenilo, y
 R_3 es hidrógeno, alquilo hasta con 8 átomos de car-
bono por un grupo de la fórmula $\text{R}_4 - \text{N} \begin{matrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{matrix}$, en que R_4 corres-
ponde a un grupo de alquilo eventualmente sustituido por hi-
droxi o alcoxi y R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferen-
20 tes, representan hidrógeno o alquilo o conjuntamente con el
átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo
heterocíclico, eventualmente sustituido, así como sus sales
farmacológicamente inocuas, presentan excelentes propiedades
anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas y tranquili-
25 zantes de la excitación de la tos, resaltando que en estos -
compuestos los cuatro efectos se manifiestan todos simultá-
neamente. Debe mencionarse en ello como ventaja especial que
estos nuevos compuestos son esencialmente mejor tolerable -
que los conocidos ácidos de fenil alcanó y practicamente no

1 presentan ningún efecto secundario indeseable. Los nuevos -
compuestos por lo tanto son adecuados de manera excelente pa
ra el tratamiento de enfermedades inflamatorias y febriles,
de
así como/ tos y estados dolorosos en el ser humano y pueden -
5 emplearse en combinación con mate~~ria~~les auxiliares farmacéuti-
cos para la obtención de preparaciones medicinales que contie
nen uno o varios compuestos de la fórmula I.

Son compuestos especialmente preferidos:

Acido 2-(4-isobutilfenil)-butírico,

10 Acido 2-(4-etoxifenil)-butírico,

Acido 2-(4-isobutilfenil)fenilacético,

Acido 2-(4-etoxifenil)-fenilacético,

15 Dietilaminoetilester de ácido 2-(4-isobutilfenil)-
butírico,

Dietilaminoetoxietiléster de ácido 2-(4-isobutilfe
nil)-butírico,

Piperacinetiléster de 2-(4-isobutilfenil)-butírico

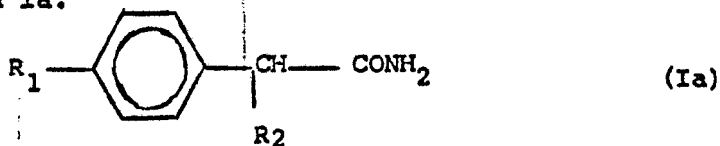
-1,

20 Morfolinéster de ácido 2-(4-isobutilfenil)-butíri-
co-4,

Dietilaminoetilester de ácido 2-(4-etoxifenil)-bu-
tírico, y

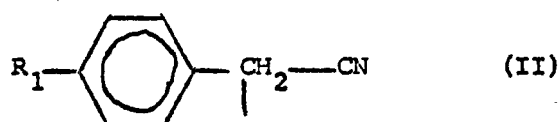
25 Dietilaminoetoxietiléster de ácido 2-(4-etoxifenil)
butírico, así como sus sales farmacológicamente tolerables.

Un efecto análogamente excelente muestran las ami-
das de los compuestos de la fórmula I, que corresponden a la
fórmula Ia.

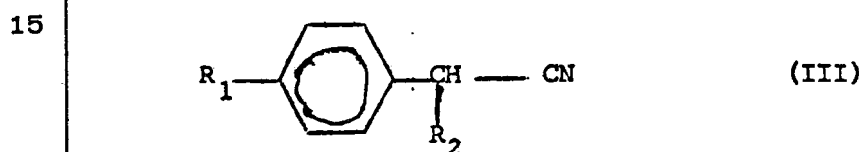


1 Estos pueden aplicarse de manera análoga a los com-
puestos de la fórmula I en la medicina humana.

5 Los compuestos de la fórmula I, en que R₃ significa
hidrógeno, se obtienen según el invento porque se alquiliza o
ariliza un compuesto de la fórmula II



10 por reacción con un compuesto que cede el grupo R₂ en presen-
cia de una base fuerte, preferentemente lejía sódica altamen-
te concentrada y un catalizador, ventajosamente cloruro de
trietilbencilamonio, el producto intermedio obtenido de la
fórmula III



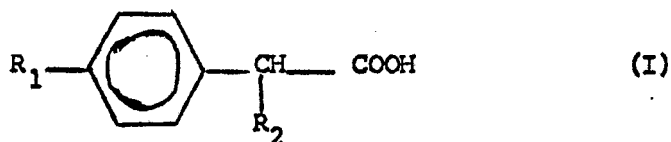
15 se separa con benzaldehído desde el compuesto de partida no
reaccionado de la fórmula II y seguidamente se saponifica en
20 condiciones ácidas, preferentemente empleando una mezcla de
ácido acético glacial, ácido sulfúrico y agua.

25 Los compuestos obtenidos pueden convertirse en sus
sales farmacológicamente tolerables tratando los compuestos
de la fórmula I, en que R₃ representa hidrógeno, en una base,
preferentemente NaOH o bien KOH.

30 Para la conversión de los compuestos de la fórmula
I en sus amidas de la fórmula Ia puede conseguirse esto por
amidización. Además pueden prepararse las amidas de la fórmu-

1 la Ia saponificando un compuesto de la fórmula III en condi--
ciones moderadas.

Los compuestos de la fórmula I, en que R₃ no es hi-
drógeno, se obtienen según el invento porque se esterifica un
5 compuesto de la fórmula I



10 en que

R₁ significa isobutilo o etoxi y

R₂ etilo o fenilo, o sus derivados funcionales por
reacción con un compuesto de la fórmula IV

R₃ - OH

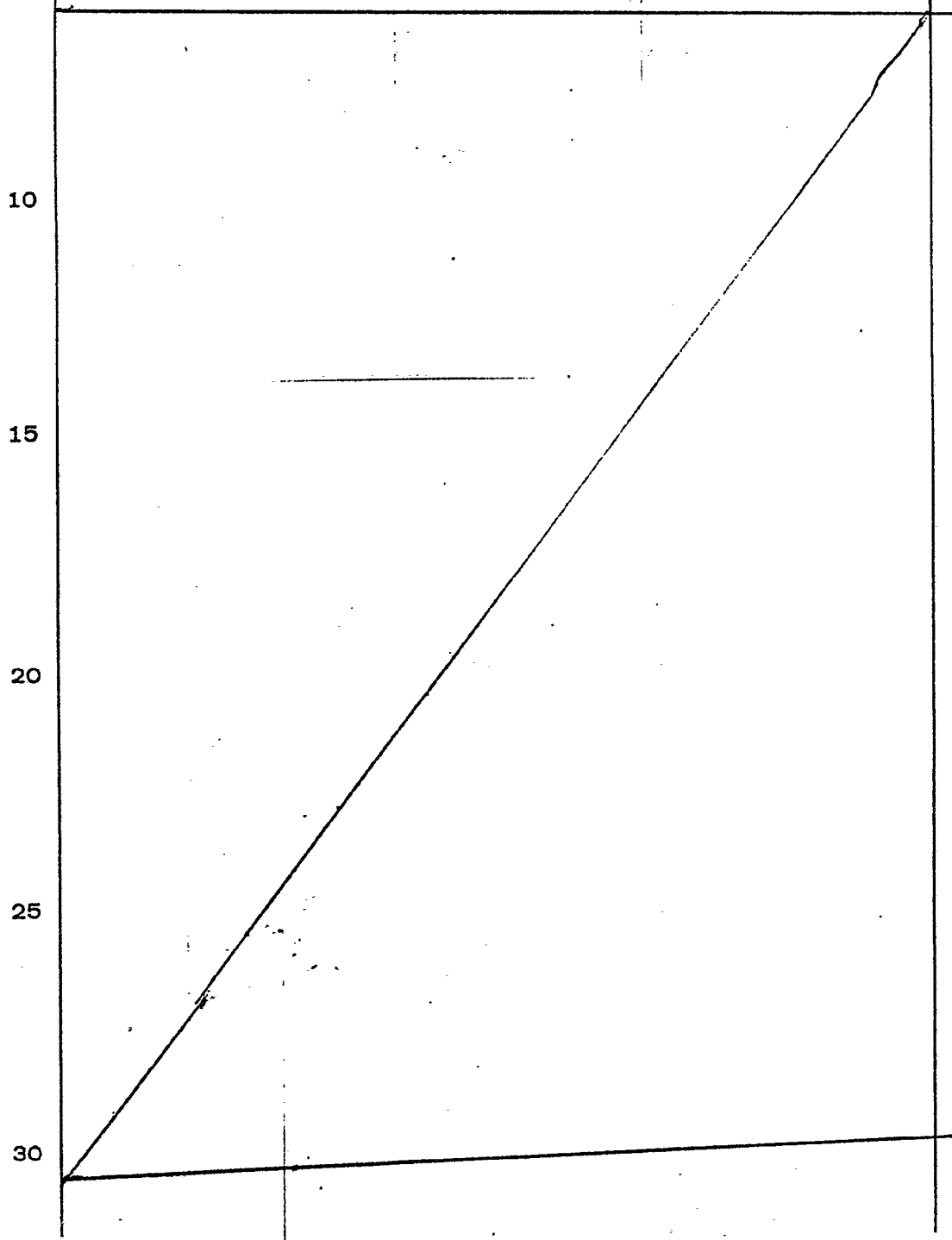
15 En ello se procede ventajosamente de tal modo que -
primeramente se convierte el compuesto de la fórmula I por -
reacción con un medio de halogeneización en el halogenuro áci-
do, en lo que entra en consideración, como medio de halogeni-
zación, especialmente cloruro de tionilo.

20 Los compuestos de la fórmula IV son conocidos en la
bibliografía y pueden obtenerse según métodos conocidos.

Los compuestos obtenidos pueden ser convertidos en
sus sales farmacológicamente tolerables tratando los compues-
tos de la fórmula I con un ácido.

25 Las propiedades farmacológicas de los compuestos se
gún el invento, así como su toxicidad, se determinaron por ex-
perimentos en animales y se compararon con compuestos conoci-
dos de efectos análogos. Los resultados conseguidos en ello -
se recopilan en las siguientes tablas. Se emplearon como sus-
30

1 tancias de prueba en ello, HH 10 110 (2-(4-isobutilfenil)áci-
do butírico)(Tabla 1), y HH 10 120 (2-(4-isobutilfenil)ácido
butírico-dietilaminoetoxietiléster (tabla 2). Fueron en ello
5 sustancias de comparación Ibuprofen, Butazon y fosfato de co-
deina.



- T A B L A - I -

Substancias.	Actividad		Acción Analgésica		Procedimiento de combustión de Schwanz	Acción anti-réctica		Acción anti-inflamatoria			Eritema - Lampa ra UV	
	sc	p.o	Ensayo de placa caliente	Ensayo - de extensión con tracción		Levadura	Peptona de Witt	Macro dex	Carre gina	DL50		Espas-molisis
HH 10 110	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	0	0,9
Ibuprofen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Butazon			2			1	1	2				0,9
Codein - phos			12	4	12	20						
HH 10110 Acido 2-(4-isobutilfenil)-butfrico												sc subcutáneo
Ubuprofen Acido 2-(p-isobutilfenil)propiónico												p.o oral
Butazon 4-butil-1,2,-difenilpirazolidin-3,5dion												DL50 toxicidad media

- T A B L A - 2 -

\$\$\$

Substan- cias	Actividad		Acción Analgésica				Acción anti- rética		Acción anti- inflamatoria				Erite- ma - Lampa- ra UV	
	sc	p.o	Placa ca- liente	Ensayo - exten- sión con tracción	Procedi- miento com- bustión de Schwanz	Levadura	Pepto- na de Witt	Macro dex	Carre- gina	DL ₅₀	Espas- moli- sis			
HH 10120	1	1	6	2	2	0,5	1-2	1,3	2	0,8	1	1	1	1
Ibuprofen	1	1	1	1	1	1			1		1	1	1	1
Butazon			2			1	1	1	2	1				0,9
Codein phos.			12	4	20	12	20							

HH 10 120 Dietilaminoetiléster de ácido 2-(4-isobutilfenil)-butríco sc subcutáneo

Ibuprofen ácido 2-(p-isobutilfenil)-propiónico p.o oral

Butazon 4-butil-1,2-difenilpirazolidin-3,5-dion DL₅₀ Toxicidad media

- T A B L A - 3 -

1

5

Compuesto	Efecto tranquilizante de la excitación de tox	
	p.o.	i.v.
HH 10 120	1	1
Citrato de butamirato	1	8
Fosfato de codeína	1	-

10

Los compuestos de las fórmulas I y Ia, así como sus sales farmacológicamente tolerables pueden elaborarse de manera usual en preparados medicinales, utilizando materias portadoras y auxiliares farmacológicamente aceptables. Los nuevos compuestos son adecuados, tanto para la dosificación oral como también para la administración rectal y parenteral, así como para la utilización local.

15

20

Para la utilización oral, son adecuadas especialmente tabletas, tabletas de películas, grajeas, cápsulas, jarabes, gotas y elixires. Como materias portadoras pueden llegar a aplicarse en ello las sustancias usuales para la preparación de productos farmacéuticos como carbonato magnésico o estearato magnésico, cal, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón gelatinas, tragacanto, metilcelulosa o sodiocarboximetilcelulosa. Además, pueden agregarse medios diluyentes, materias que dan gusto, intermediarios de disolución, medios deslizantes, medios de suspensión, aglutinantes u otras materias usuales auxiliares para preparación de tabletas.

25

30

Las preparaciones adecuadas para la administración oral, presentes en forma sólida, contienen con preferencia 5

1 ó 10 hasta 99% de componente activo. Entran en consideración
como preparados líquidos, soluciones, suspensiones o emulsio-
nes. Para la administración oral, las suspensiones acuosas -
pueden prepararse utilizando caucho natural o sintético, etil-
5 celulosa u otros medios de suspensión conocidos; además con-
tienen ventajosamente materias gustativas.

La dosis diaria importa en la administración oral
ventajosamente de 100a 600 mg. y se administra en tres dosis,
en cada caso, de 100 a 200 mg.

10 Para la administración rectal entran en considera-
ción especialmente supositorios, que se preparan con los -
usuales medios portadores y deslizantes. La dosificación im-
porta en general de 100 a 300 mg. por cada supositorio.

15 Para la administración parenteral entran en conside-
ración preparados líquidos, como soluciones, suspensiones o
emulsiones, Tales preparados contienen dispersiones en un ma-
terial portador no tóxico, por ejemplo, aceite de cacahuete
o agua estéril, preferentemente en combinación con un agente
superficie-activo, no iónico, de compuestos de polihidroxi.

20 Para la administración parenteral entran en consideración am-
pollas, frascos o soluciones de infusión. En caso necesario,
tales preparados pueden hacerse isotónicos por adición de -
agentes usuales adecuados. Para la administración parenteral
se prefiere una dosis de 10 a 50 mg. por ampolla.

25 Además, los compuestos de las fórmulas I y Ia pue-
den emplearse para la fabricación destinada a aplicación lo-
cal de preparados adecuados. Para la utilización local entran
en consideración especialmente ungüentos, linimentos y locio

1 nes, para los que se utilizan materias portadoras o auxilia-
res generalmente utilizadas. Los siguientes ejemplos sirven
para la explicación detallada del invento.

EJEMPLO 1

5 800 gr. de isobutil benzol, 197 g, de paraformalde
hido, 150 gr. de cloruro de zinc y 906 gr. de ácido acético
glacial se calentaron en un baño de agua a 80°C y durante 7
horas se introdujo gas seco de HCl. Entonces se enfrió la -
mezcla, se diluyó con agua y el aceite separado se extrajo -
10 con éter. La fase de éter se lavó con solución de carbonato
sódico, se separó y el éter se evaporó. Así se obtuvieron -
527 gr. de cloruro de 4-isobutilbencilo crudo.

15 527 gr. de cloruro de 4-isobutilbencilo, 153 gr. -
de cianuro sódico y 720 ml. de dimetilsulfóxido se agitaron
durante 6 horas a 40°C. Después de enfriado se diluyó con --
agua y el aceite separado se extrajo con éter. La solución -
de éter se fraccionó, obteniéndose 367 gr. de 4-isobutilfeni
lacetonitrilo.

20 A 470 gr. de 4-isobutilfenilacetonitrilo, 1.550 gr.
de lejía sódica al 50% y 11,4 gr. de cloruro de trietilben--
cilamonio, se añadieron a gotas en el plazo de 2 horas 550 -
gr. de bromuro de etilo, no debiendo sobrepasar la temperatu
ra 40°C. La mezcla se agitó a 40°C durante 10 horas. Después
de enfriar se desechó la fase alcalina y la fase orgánica se
25 lavó con agua para dejarla neutra. Después del fraccionado -
se obtienen 536 gr. de 4-isobutilfeniletilacetonitrilo crudo.

30 143 gr. de 4-isobutilfeniletilacetonitrilo crudo,
50 gr. de benzaldehído, 10,7 gr. de sodio y 358 ml. de meta-
nol se dejan reposar durante 2 días, después se diluye con

1 agua y se extrae con éter. La fase de éter se extrajo con solución saturada de sodio sulfito de hidrógeno hasta que se liberó del aldehído. La solución de éter se fraccionó y se obtuvieron 133 gr. de 4-isobutilfeniletacetónitrilo puro.

5 337 gr. de 4-isobutilfeniletacetónitrilo, 337 ml. de ácido sulfúrico concentrado, 337 ml. de ácido acético glacial y 337 ml. de agua se saponificaron durante 8 horas a reflujo. Entonces se enfrió la mezcla, se diluyó con agua y el aceite separado se extrajo con éter. La fase de éter se lavó con agua para dejarla neutra y se fraccionó.

10 Se obtuvieron 433 gr. de ácido 2-(4-isobutilfenil)butírico.

Kp: 134 a 138°C/0, 15 mm/n²⁰_D/1,5060.

15 $C_{14}H_{20}O_2$ calculado: C = 76,3%; H = 9,2%

hallado: C = 77,3%; H = 9,8%

EJEMPLO 2

20 366 gr. de fenetol, 900 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 900 ml. de benzol se enfriaron con agitación a -3°C y se saturaron con gas de cloro-hidrógeno. Entonces se añadieron 90 gr. de paraformaldehído suspendidos en 1.350 ml. de ácido clorhídrico concentrado y se agitaron durante 20 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y se virtió sobre hielo. Entonces se lavó varias veces con agua fría. Seguidamente se lavó posteriormente la solución de carbonato de sodio-hidrógeno hasta que fue neutra, se separó y se secó con carbonato potásico. La solución de mentol se fraccionó, obteniéndose 210 gr. de cloruro de 4-etoxibencilo.

25 210 gr. de cloruro de 4-etoxibencilo, 70 gr. de cia

1 nuro sódico y 300 ml. de dimetil sulfóxido se agitaron durante 6 horas a 40°C. Después de enfriar se diluyó con agua y el aceite separado se extrajo con éter. La solución de éter se fraccionó obteniéndose 179 gr. de 4-etoxifenilacetónitrilo.

5 179 gr. de 4-etoxifenilacetónitrilo se alquilizaron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, obteniéndose 195 gr. de 4-etoxifeniletilacetónitrilo.

195 gr. de 4-etoxifeniletilacetónitrilo crudo se purificaron de la misma manera que en el Ejemplo 1 con benzaldehído, obteniéndose 168 gr. de 4-etoxifeniletilacetónitrilo puro.

168 gr. de 4-etoxifeniletilacetónitrilo se saponificaron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, obteniéndose 124 gr. de ácido 2-(4-etoxifenil)-butírico.

15 Kp: 148 a 161°C/0,4 mm.

Fp: 58 a 61°C (corregido)

EJEMPLO 3

20 110 gr. de ácido 2-(4-isobutilfenil)butírico y 89 gr. de cloruro de tionilo se calentaron en un baño de agua hasta que terminó el desarrollo de gas. Entonces se separó por destilación el cloruro de tionilo sobrante y quedó un residuo de 117 gr. de cloruro de ácido 2-(4-isobutilfenil)-butírico.

25 117 gr. de cloruro de ácido 2-(4-isobutilfenil)-butírico se disolvieron en 40 ml. de toluol. A esta solución se añadió lentamente una solución de 68 gr. de dietilaminoepoxietanol en 40 ml. de tolueno, calentándose la mezcla de reacción.

30 Seguidamente se hirvió durante 7 horas a reflujo. Después de enfriar se añadieron 400 ml. de agua y con amonia-

1 co concentrado se llevó a un pH de 9. Después de buena mezcla
de la solución se separó la capa de toluol y se lavó con agua
hasta neutralidad. La fase de toluol se trató con carbón acti-
vo y se separó por destilación desde la solución filtrada en
5 toluol.

Se obtuvieron 165 gr. de dietilaminoepoxietiléster
de ácido (2-(4-isobutilfenil)-butírico). $n_D^{20} = 1,4876$.

142 gr. del éster básico se disolvieron en 375 ml.
de acetona y se añadieron a una solución de 75 gr. de ácido -
10 cítrico en 375 ml. de acetona. Después de dejar reposar algún
tiempo se cristalizó el citrato del éster. Después de estru-
jar y lavar con ispropiléter el citrato de éster se recristali-
zó desde acetona.

El punto de fusión del citrato importó de 83 a 84°C
15 (corregido)

$C_{28}H_{45}N O_{10}$ calculado: C = 60,5%, H = 8,2%; N = 2,5%
hallado: C . 60,4%; H = 8,3%; N = 2,6%

EJEMPLO 4

15 gr. de cloruro de ácido 2-(4-isobutilfenil)-butí-
20 rico se disolvieron en 5 ml. de toluol. A estas solución se -
añadió lentamente una solución de 7,4 gr. de dietilamonoeta-
nol en 5 ml. de toluol, calentándose la mezcla de reacción.

Seguidamente se hirvió durante 7 horas a reflujo. -
Después de enfriar se añadieron 50 ml. de agua, y con amonia-
25 co concentrado se llevó a pH 9. Después de buena mezcla de la
solución se separó una capa de toluol y se lavó con agua has-
ta neutralidad. La fase de toluol se extrajo con carbón activo
y se separó por destilación el toluol desde la solución fil-
30

1 trada.

Se obtuvieron 18,2 gr. de dietilamonietiléster de ácido 2-(4-isobutilfenil)butírico $n_D^{25} = 1,4855$.

5 18,2 gr. del éster básico se disolvieron en 50 ml. de acetona y se añadieron a una solución de 11 gr. de ácido cítrico en 50 ml. de acetona. Después de algún reposo se separó por cristalización el citrato del éster. Después de fijar y lavar con éter se recristalizó el citrato de éster desde acetona.

10 El punto de fusión del citrato importó de 95 a 97°C (corregido).

EJEMPLO 5

15 28 gr. de cloruro de ácido 2-(4-etoxifenil)-butírico se disolvieron en 10 ml. de toluol. A esta solución se añadió lentamente una solución de 19,9 gr. de dietilaminoetoxietanol en 10 ml. de toluol calentándose la mezcla de reacción.

20 Seguidamente se hirvió durante 7 horas a reflujo. Después de enfriar se añadieron 100 ml. de agua y con amoniaco concentrado se llevó al pH 9. Después de buena mezcla de la solución se separó la capa de toluol y se lavó con agua hasta neutralidad. La fase de toluol se trató con carbón activo y se separó por destilación el toluol desde la solución filtrada.

25 Se obtuvieron 43 gr. de dietilaminoetoxietiléster de ácido 2-(4-etoxifenil)-butírico. $n_D^{20} = 1,4908$.

30 43 gr. del éster básico se disolvieron en 75 ml. de acetona y se añadieron a una solución de 24 gr. de ácido cítrico en 75 ml. de acetona. Después de algún reposo se separó

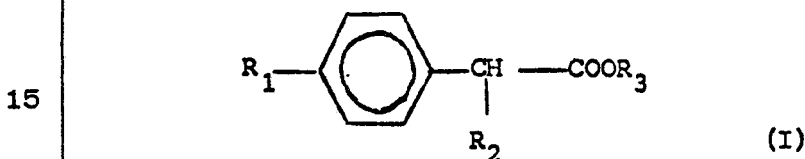
1 por cristalización el citrato del éster. Después de estrujar
y lavar con éster el citrato del ester se recristalizó desde
acetona.

5 El punto de fusión del citrato importó de 73 a 74°C
(corregido).

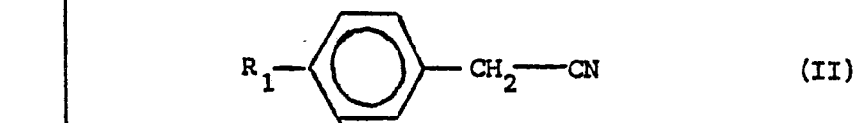
- N O T A -

La presente patente de invención comprende las si-
guientes reivindicaciones:

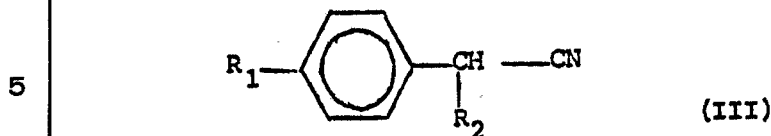
10 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos áci-
dos de fenil alcano sustituidos y sus derivados, especialmen-
te de un compuesto de la fórmula I



en que R₁ puede ser isobutilo o etoxi, R₂ etilo o fenilo y -
R₃ hidrógeno, alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un gru-
20 po de la fórmula $R_4-N \begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$, correspondiendo R₄ a un grupo al-
quilo eventualmente sustituido por hidroxilo o alcoxi y R₅ y R₆
que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno o
alquilo o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno, al que es
25 tán enlazados, forman un anillo heterocíclico, eventualmente
sustituido, así como de sus sales farmacológicamente tolera-
bles, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



1 por reacción con un compuesto, que emita el grupo R_2 se alqui-
liza o ariliza en presencia de una base fuerte y de un cata-
lizador, el producto intermedio de la fórmula III



se separa con benzaldehído del compuesto de partida no reac-
cionado de la fórmula II y seguidamente, bajo condiciones áci-
das, se saponifica y el ácido obtenido se esterifica eventual-
mente por reacción con un compuesto de la fórmula IV



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque como catalizador se utiliza cloruro de trietil-
bencilamonio.

15 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2,
caracterizado porque como base se emplea lejía sódica altamen-
te concentrada.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque la saponificación del compuesto de la fórmula
20 III se ejecuta con una mezcla de ácido acético glacial, ácido
sulfúrico y agua.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones prece-
dentes, para la preparación de sales farmacológicamente tole-
rables de un compuesto de la fórmula I, en que R_3 significa
25 hidrógeno, caracterizado porque este último compuesto se tra-
ta con una base.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones prece-
dentes, para la preparación de un compuesto de la fórmula Ia,

1 caracterizado porque se ~~adidiza~~ adiciona un compuesto de la fórmula I, en que R_3 significa hidrógeno.

5 7.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, para la preparación de un compuesto de la fórmula Ia, caracterizado porque se saponifica en condiciones moderadas - un compuesto de la fórmula III.

10 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula I, en que R_3 significa hidrogeno, se convierte, por reacción con un medio halogenizador, en el halogenuro de ácido.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como medio halogenizador se emplea cloruro de tionilo.

15 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se esterifica en un disolvente orgánico.

20 11.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para la preparación de sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables, de un compuesto de la fórmula I, en que R_3 significa hidrógeno, este último compuesto se trata con un ácido.

25 12.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para obtener un producto medicinal se procura que éste contenga por lo menos un compuesto de la fórmula I o sus sales farmacológicamente tolerables y una materia portadora adecuada para la administración oral, parenteral o local, así como eventualmente otras materias auxiliares o adicionales.

30 13.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para la obtención de preparados

1 medicinales se procura que el preparado medicinal contenga -
por lo menos un compuesto de la fórmula Ia y una materia por
5 tadora adecuada para la administración oral, parenteral o lo
cal, así como eventualmente contiene otras materias usuales
auxiliares o adicionales.

14.- Procedimiento según las reivindicaciones pre-
cedentes, caracterizado porque para la preparación de produc-
tos medicinales se incluye por lo menos un compuesto de la -
fórmula I, en que R₃ significa hidrógeno, y por lo menos un
10 compuesto de la fórmula Ia, y un material portador adecuado
para la administración oral, parenteral o local, así como -
eventualmente otras materias usuales, auxiliares o adiciona-
les.

15.- Procedimiento para la preparación de nuevos -
ácido de fenil alcano sustituidos y sus derivados.

Según se describe y reivindica en la presente memo-
ria descriptiva.

Consta la presente memoria de dieciocho hojas folia-
das y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20 MADRID

27 OCT 1975

CARLOS ROEB

P. R.

Acta: Pedro J. Martínez

25

30