

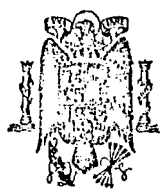
20 SET. 1978

ES

467606

NUMERO	467.606
FECHA DE PRESENTACION	7-3-1978

A1



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
9697/77	8-3-1977	Gran Bretaña
1946/78	18-1-1978	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA AUMENTAR LA PROPORCION DE UN ENANTIOMERO DESEADO DE UN ACIDO 2-ARILPROPIONICO"

71 SOLICITANTE (S)

THE BOOTS COMPANY LIMITED (Case 584/591)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1 Thane Road West, Nottingham, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

John Stuart Nicholson y James Gordon Tantum

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-68.343)

1 Esta invención se refiere a la preparación de ácidos 2-arilpropiónicos ópticamente activos. Se conocen ciertos ácidos 2-arilpropiónicos que tienen propiedades biológicas valiosas, y en particular propiedades antiinflamatorias.

5 Se cree que, en algunos ácidos 2-arilpropiónicos, la actividad biológica de uno de los isómeros ópticos es mayor que la de su enantiómero, y es deseable lograr un método simple de obtener preponderancia de uno de los enantiómeros.

10 Las técnicas convencionales de resolución que implican la separación de una mezcla de sales diastereoisómeras de un ácido son usualmente muy tediosas, ya que con frecuencia requieren varias etapas de recristalización y también la racemización del enantiómero no deseado para

15 aumentar el rendimiento.

 Se ha encontrado ahora en la invención que puede obtenerse un enantiómero que se desea de un ácido 2-arilpropiónico, a partir de una mezcla de sales diastereoisómeras, de un modo sencillo, que implica en general menos

20 etapas que en las técnicas de resolución convencionales.

 Según la invención, se proporciona un procedimiento para aumentar la proporción de un enantiómero deseado de un ácido 2-arilpropiónico, que comprende calentar, a una

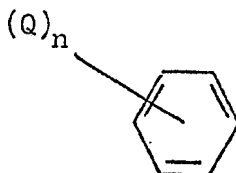
25 temperatura de al menos 80°C, una mezcla que comprende un diluyente orgánico líquido inerte y una sal del ácido 2-arilpropiónico con un enantiómero de una base nitrogenada de quiral, siendo tales la base y el diluyente que la

 sal del ácido racémico tiene una solubilidad de 0,1 a 10% en peso/vol en el diluyente a la temperatura de trabajo, procedimiento en el que una proporción de la sal no se di-

30

1
suelve en el diluyente, con lo que una proporción de uno
de los isómeros ópticos del componente ácido de la sal se
convierte en su enantiómero, y recoger la sal cuyo compo-
nente ácido tiene una proporción aumentada y preponderante
5 de ese enantiómero.

El ácido 2-arilpropiónico es en general uno en el
que el grupo arilo es de fórmula

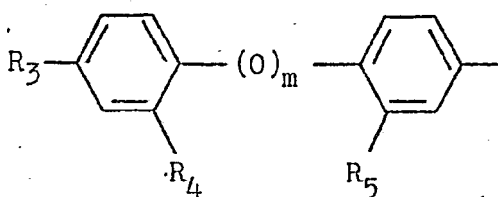


en la que n es un número entero de 1 a 4, preferiblemente
1 ó 2, y Q es el mismo o diferente y está seleccionado de
alcoholo de C_{1-4} , por ej. metilo; aralcoholo, por ej. ben-
15 cilo; cicloalcoholo, por ej. de tres a siete átomos de car-
bono, y especialmente ciclohexilo; cicloalcoholo sustituf-
do por alcoholo, por ej. ciclohexilo sustituido por mono-
metilo o monoetilo; arilo, por ej. fenilo y fenilo susti-
tuido con, por ejemplo, 1 ó 2-alcoholo, preferiblemente
20 alcoholo de C_{1-4} , alcoxi y preferiblemente alcoxi de C_{1-4} ,
alcoholitio y preferiblemente alcoholitio de C_{1-4} , ciano o
halógeno; alcoxi, preferiblemente alcoxi de C_{1-4} ; cicloal-
coxi, por ej. ciclohexiloxi; ariloxi, por ej. fenoxi, y
fenoxi sustituido con, por ejemplo 1 ó 2 átomos de halóge-
25 no, especialmente cloro o flúor; alcoholitio, preferiblemen-
te alcoholitio de C_{1-4} ; aralcoholitio; cicloalcoholitio; aril-
tio, por ej. feniltio; arilcarbonilo, por ej. benzofilo y
tenofilo; cicloalquenilo por ej. ciclohexenilo; trifluorome-
tilo; halógeno, por ej. flúor o cloro; furilo; pirrolidini-
30 lo; pirrolilo; pirrolinilo; tienilo; ó 1-oxo-2-isocindolini-

1 lo; o bien dos grupos Q juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico, anillos que pueden ser aromáticos y pueden estar sustituidos. Ejemplos de grupos formados por dos grupos Q juntamente con el benceno al que están unidos
 5 incluyen el naftilo y el naftilo sustituido, especialmente alcoxinaftilo, fluorenilo, benzoxazolilo, opcionalmente sustituido por ej. por p-clorofenilo, carbazolilo, opcionalmente sustituidos por cloro, benzotiazolilo, opcionalmente sustituido por fenilo, fenotiazinilo, opcionalmente sustituido por alcoxi y alcoholilo, benzofuranilo opcionalmente sustituido por fenilo, benzopirano[2,3-b]-piridinilo, y
 10 9-oxoxantenilo.

En lugar de ser un fenilo sustituido, el grupo arilo puede ser un grupo heteroarilo, por ej. benzotiazolilo, pirrolilo o tienilo, grupos que pueden estar sustituidos por los grupos indicados para Q anteriormente.

Son compuestos particularmente preferidos aquellos en que el grupo arilo es de fórmula



25 donde m es 0 ó 1, y R₃, R₄ y R₅ pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados de hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo y metoxi. Se prefieren especialmente los compuestos en que m es 0.

Otros grupos arilo preferidos incluyen 2-(6-metoxi-2-naftilo) y aquellos en que n es 1 y Q están en posición 3 y es benzofilo o fenoxi, o está en posición 4 y es

1 1-oxo-2-isoindolinilo.

La invención es aplicable particularmente al ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico y especialmente para obtener una preponderancia del isómero (+).

5 La invención puede efectuarse usando un ácido 2-arilpropiónico racémico, cualquiera de los enantiómeros de un ácido 2-arilpropiónico, o mezclas que contienen preponderancia de cualquiera de los enantiómeros. Dependiendo de las sales particulares implicadas, el procedimiento puede
10 dar como resultado un aumento de cualquiera de los enantiómeros del ácido. El uso de ácido racémico da como resultado la formación de una sal que contiene una preponderancia de uno de los enantiómeros del ácido. El procedimiento no convierte material para que de una sal de un enantiómero del
15 ácido exclusivamente en todos los casos, de modo que frecuentemente es deseable tratar el material obtenido con un número mínimo, generalmente no más de dos, etapas de recristalización u otros medios de purificación convencionales.

El ácido deseado puede recuperarse de la sal por
20 medios convencionales, por ej. por acidificación de la sal con un ácido mineral diluido, seguida de extracción de la mezcla acuosa con un disolvente orgánico adecuado. La recristalización del ácido puede aumentar aún más la pureza óptica.

25 Se advertirá que la elección de base dependerá del ácido 2-arilpropiónico. La elección de diluyente dependerá del ácido 2-arilpropiónico y la base,

En general, la base es una alquilamina α -monosustituída, y preferiblemente una etilamina α -monosustituída, especialmente una α -feniletilamina en la que el
30

1 anillo de fenilo puede estar sustituido por uno o más gru-
-pos tales como alcoholilo, por ej. alcoholilo de C_{1-4} , especial-
mente isopropilo, halógeno, por ej. cloro o flúor, alcoxi,
por ej. alcoxi de C_{1-4} ; especialmente metoxi. Son bases par-
5 ticularmente preferidas la (-)-alfa-metilbencilamina y la
(-)- α -(2-metoxifenil)etilamina, Otras bases adecuadas in-
cluyen la (-)- α -(4-isopropilfeniletilamina), (-)- α -(3-
-clorofenil)etilamina, (-)- α -(4-fluorofenil)etilamina,
(-)- α -(3-fluorofenil)etilamina, (-)- α -(2-fluorofenil)eti-
10 lamina, (-)- α -(2-clorofenil)etilamina, (+)- α -(2-metoxife-
nil)etilamina, (-)- α -(2,6-dimetoxifenil)etilamina y tam-
bién la (+)- α -ciclohexiletilamina.

Preferiblemente, la mezcla de diluyente y sal se
calienta a una temperatura de 90-150°C, por ej. 95-130°C.
15 El calentamiento se efectúa usualmente durante al menos
1 hora, por ej. de 8 a 96 horas.

Se prefiere que la proporción de la sal al dilu-
yente sea de 1:1 a 1:100 en peso/volumen, por ej. 1:5 a
1:15 en peso/vol.

20 Preferiblemente, la solubilidad de la sal del áci-
do racémico en el diluyente a la temperatura de trabajo es
de 0,5 a 2% en peso/vol.

Preferiblemente, del 50 al 98% en peso de la sal,
por ej. de 80-95%, no se disuelve en el diluyente a la tem-
25 peratura de trabajo.

El diluyente inerte es un líquido a la temperatu-
ra a la que la mezcla se calienta, y puede comprender uno
o más compuestos orgánicos. Usualmente el diluyente es de
baja polaridad; y por ejemplo puede comprender uno o más
30 hidrocarburos. El diluyente es preferiblemente una mezcla

1 de hidrocarburos que son predominantemente alifáticos, y
- tiene preferiblemente un punto de ebullición en el inter-
valo de 110-135°C. Pueden incluirse en el diluyente compues-
tos polares, en cantidades de por ej. hasta 1%.

5 Es preferible que el diluyente sea tal que la
reacción se efectúe en condiciones de reflujo.

Puede ser deseable, para evitar la formación de
subproductos, efectuar el calentamiento en una atmósfera
inerte, por ej. nitrógeno.

10 La invención se ilustra en los Ejemplos siguien-
tes, en los que flurbiprofen es ácido (+)-2-(2-fluoro-4-
-bifenilil)propiónico. Si no se indica otra cosa, las ro-
taciones específicas se midieron en etanol a una concen-
tración de 1% en peso/vol. y a temperatura ambiente.

15 Ejemplos 1 a 31

Diversas mezclas que comprendían una sal de ami-
na de un ácido 2-arilpropiónico y un diluyente que consta-
ba de uno o más compuestos orgánicos líquidos se agitaron
y se calentaron. Una vez completado el calentamiento, las
20 mezclas calientes se filtraron a través de un embudo de
Buchner calentado con vapor, las sales se lavaron con el
diluyente caliente, se secaron en vacío, se acidificaron
con ácido sulfúrico o clorhídrico diluido, y las mezclas
ácidas se sometieron a extracción con éter. Los extractos
25 en éter se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron
dando ácidos 2-arilpropiónicos que tenían diferente acti-
vidad óptica del componente ácido de la sal del comienzo
del experimento.

30 Los detalles y los resultados de diversos Ejem-
plos se dan en la Tabla I.

TABLA I

Ejem- plo Nº	Acido	Amina	Dilu- yente	Diluyen- te por g. de sal (ml)	Solubilidad de la sal de ácido (+) en diluyente a la temperatu- ra de reacción (ml/g)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (horas)	Rendimien- to de sal, (%)	$\sum \bar{x} / D$ del ácido recu- perado, (%)
1	A2	G	R	10	110	115	24	58,0	+23,6
2	A2	G	R	10	110	115	72	71,0	+35,3
3	AL	G	R	10	110	115	72	80,0	+31,3
4	AL	H	R	10	85	115	72	61,2	+34,2
5	AL	J	R	10	100	115	72	61,3	+29,3
6	B	G	R	10	100	115	72	71,0	+34,9
7	C	G	R	10	90	115	72	69,0	+27,9
8	AL	G	S	10	26	117	72	73,3	+33,4
9	AL	G	T	10	15,5	117	72	74,5	+33,0
10	AL	G	UL	10	68,4	113	72	75,3	+33,4
11	AL	G	R	10	186	108	72	76,5	+25,5
12	AL	G	R	10	352	97	72	77,0	+15,8

TABLA I (continuación)

Ejem- plo Nº	Acido	Amina	Dilu- yente	Diluyen- te por g. de sal (ml)	Solubilidad de la sal de ácido (+) en diluyente a la temperatu- ra de reacción (ml/g)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (horas)	Rendimien- to de sal, (%)	$\sum D$ del ácido recu- perado, (°)
13	A3	G	V	10	72	115	72	66,5	+27,6
14	A1	K	R	10	33	115	72	49,0	+37,0
15	A1	G	W	10	124	125	8	71,0	+22,5
16	A1	G	W	10	124	125	96	73,5	+33,6
17	A1	G	X	10	57	126	72	70,0	+35,4
18	A1	G	Y	10	114	115	72	76,0	+32,4
19	A1	LL	R	14,4	160	115	72	84,3	-41,45
20	A1	M	R	9,4	94	115	72	64,0	+37,3
21	A4	G	R	10	110	115	72	80,5	+35,0
22	A1	G	U2	10	57	112	72	66,0	+32,4
23	D	G	R	6,7	58	115	72	67,7	+27,3
24	A1	G	T	3	15,5	117	72	87,0	+33,3

(continúa)

1

5

10

15

20

25

30

200378

TABLA I (continuación)

Ejem- plo Nº	Acido	Amina	Dilu- yen- te	Diluyen- te por g de sal (ml)	Solubilidad de la sal de ácido (+) en diluyente a la temperatu- ra de reacción (ml/g)	Temperatura de reacción (ºC)	Tiempo de reacción (horas)	Rendimien- to de sal, (%)	$\Delta \alpha$ D del ácido recu- perado, (o)
25	Al	G	S	5	26	117	72	79,0	+35,4
26	Al	N	R	6	66	115	72	69,5	-35,2
27	Al	L2	R	15,2	160	115	72	80,1	+42,1
28	Al	O	R	4	40	115	72	57,6	+37,6
29	Al	P	R	6	59	115	72	58,0	+34,9
30	E	G	R	3	28	115	72	65,4	+12,6
31	F	G	Z	7	90	115	72	57,7	+32,3

1

Clave de la TABLA IAcidos 2-arilpropiónicos

- A1 = ácido (\pm)-2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico
 A2 = ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, que tiene $[\alpha]_D -30^\circ$
 A3 = ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, que tiene $[\alpha]_D -44,7^\circ$
 A4 = ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, que tiene $[\alpha]_D +8,9^\circ$
- Los isómeros
 ópticos puros
 tienen $[\alpha]_D$ de
 + 6 - 44,7^o
- B = ácido (\pm)-2-(2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico: el isómero (+) ópticamente puro tiene una $[\alpha]_D$ de + 50,3^o
 C = ácido (\pm)-2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico: el isómero (+) ópticamente puro tiene $[\alpha]_D$ de + 35,9^o
 D⁺ = ácido (\pm)-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico: el isómero (+) ópticamente puro tiene una $[\alpha]_D$ de +66^o
 E = ácido (\pm)-2-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)propiónico: el isómero (+) ópticamente puro tiene $[\alpha]_D$ de +42,0^o
 F = ácido (\pm)-2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico: el isómero ópticamente puro tiene una $[\alpha]_D$ de +47,6^o
- + Las rotaciones específicas de este ácido se midieron en cloroformo a una concentración de 1% en peso/vol.

25

Aminas

- G = (-)- α -metilbencilamina
 H = (-)- α -(4-isopropilfenil)etilamina
 J = (+)- α -ciclohexiletilamina
 K = (-)- α -(3-clorofenil)etilamina
 LL = (+)- α -(2-metoxifenil)etilamina

30

200378

- 1 L2 = (-)- α -(2-metoxifenil)etilamina
M = (-)- α -(4-fluorofenil)etilamina
N = (+)- α -(2-fluorofenil)etilamina
O = (-)- α -(2-clorofenil)etilamina
5 P = (-)- α -(3-fluorofenil)etilamina

Disolventes

- R = Fracción de petróleo, punto de eb. inicial 112°C
S = (-)- α -pineno
T = mirceno
10 U1 = 85% de R + 15% de tolueno
U2 = 67% de R + 33% de tolueno
V = Fracción de petróleo, intervalo de ebullición 120°C-
-160°C
W = Fracción de petróleo, punto de ebullición inicial
15 125°C
X = Octano
Y = Fracción de petróleo, punto de ebullición inicial
115°C, con 1% de n-butanol.
Z = Tolueno.

20

Ejemplo 32

25

Se mezcló flurbiprofen (4,75 kg) con una fracción de petróleo de p. de eb. 125°C (48 litros) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno y se calentó para formar una disolución. Se añadió (-)- α -metilbencilamina (2,35 kg) en la misma fracción de petróleo (23 litros) con agitación y la mezcla se calentó después se calentó bajo reflujo y bajo nitrógeno durante 72 horas. La temperatura interna era de 125°C. La mezcla se filtró después, y la sal se lavó con el petróleo caliente y se secó, dando la sal de (-)- α -metilbencilamina de ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico

30

1 (5,4 kg) con un rendimiento de 76%. Una pequeña parte de
-ésta se acidificó para dar ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-
propiónico que tenía una $[\alpha]_D + 33^\circ$. El resto se recrista-
lizó a partir de isopropanol y una parte se acidificó para
5 dar ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico que tenía una
 $[\alpha]_D + 41^\circ$.

El resto de la sal recristalizada (4,3 kg) se mez-
cló con petróleo ligero (p.de eb. 102-120°C, 35 litros) y
agua (37 litros), y la mezcla se agitó bajo nitrógeno. Se
10 añadió ácido clorhídrico concentrado (1 kg) y la mezcla se
sometió a reflujo durante 1 hora. La capa orgánica calien-
te se separó, se lavó con agua, se filtró, se enfrió y el
producto se recogió por filtración, se lavó con hexano y se
secó, dando ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, que
15 tenía $[\alpha]_D + 43,7^\circ$, lo que representa un 98% de pureza
óptica.

El producto de filtración después del calentamien-
to inicial de 72 horas de la sal, juntamente con el sólido
recuperado de las aguas madres de la recristalización en
20 isopropanol de la sal y la cristalización en la fracción
de petróleo del ácido, se recircularon para su tratamiento
con una cantidad adicional de flurbiprofen.

La sal de amina del ácido racémico tiene una so-
lubilidad en la fracción de petróleo de 124 ml/g. a 125°C.

25 Ejemplo 33

La sal de (-)- α -metilbencilamonio (1 parte en
peso) de flurbiprofen se mezcló con petróleo ligero (p. de
eb. 40-60°C, 10 partes en volumen) y se calentó a 116°C en
un autoclave cerrado herméticamente durante 72 horas. La
30 mezcla se enfrió después y se filtró, y la sal se lavó con

1 petróleo ligero y se secó en vacío para dar un rendimiento de 93,5% de sal, que dió ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-propiónico que tenía $[\alpha]_D + 21,9^\circ$.

5

10

15

20

25

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

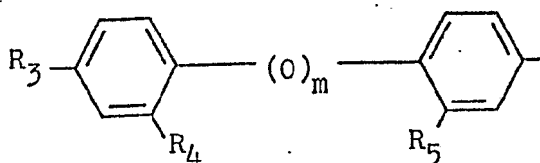
1ª.- Un procedimiento para aumentar la proporción de un enantiómero deseado de un ácido 2-arilpropiónico, que comprende calentar a una temperatura de al menos 80°C una mezcla que comprende un diluyente orgánico líquido inerte y una sal del ácido 2-arilpropiónico con un enantiómero de una base nitrogenada orgánica de quirral, siendo tales la base y el diluyente que la sal del ácido racémico tiene una solubilidad de 0,1 a 10% en peso/vol. en el diluyente a la temperatura de trabajo, procedimiento en que una proporción de la sal no se disuelve en el diluyente, con lo que una proporción de uno de los isómeros ópticos del componente ácido de la sal se convierte en su enantiómero, y recoger la sal cuyo componente ácido tiene una proporción mayor y preponderante de ese enantiómero.

15

20

25

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el ácido 2-arilpropiónico es uno en el que el grupo arilo es de la fórmula



30

200378

1 en la que m es 0 ó 1, y R_3 , R_4 y R_5 pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados de hidrógeno, cloro, flúor, hidroxilo y metoxi.

5 3^a.— Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que el ácido 2-arilpropiónico está seleccionado de entre ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilil)propiónico, ácido 2-(2'-fluoro-4-bifenilil)propiónico, ácido 2-(2,2',4'-trifluoro-4-bifenilil)propiónico, ácido 2-(2-hidroxi-4-bifenilil)propiónico y ácido 2-[4-(2-fluoro-fenoxi)fenil]propiónico.

10 4^a.— Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el ácido 2-arilpropiónico es ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico.

15 5^a.— Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base nitrogenada orgánica de quirál es una alcohiloamina α -monosustituída.

6^a.— Un procedimiento según la reivindicación 5^f, en el que la alcoholamina α -monosustituída es una etilamina α -monosustituída.

20 7^a.— Un procedimiento según la reivindicación 5^e, en el que la etilamina α -monosustituída es una α -feniletilamina en la que el anillo de fenol puede estar sustituido por uno o más grupos alcoholilo de C_{1-4} , alcoxi de C_{1-4} , o halógeno.

25 8^a.— Un procedimiento según la reivindicación 7^a, en el que el enantiómero de la α -feniletilamina está seleccionado de entre (-)- α -metilbencilamina, (-)- α -(2-metoxifenil)etilamina, (-)- α -(4-isopropilfenil)etilamina, (-)- α -(3-clorofenil)etilamina, (-)- α -(4-fluorofenil)etilamina, (-)- α -(3-fluorofenil)etilamina, (-)- α -(2-fluorofenil)etilamina y (-)- α -(2-clorofenil)etilamina.

1

9ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla se calienta a una temperatura de 90-150°C.

5

10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª, en el que la temperatura es de 95-130°C.

11ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla se calienta durante 8-96 horas.

10

12ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación de la sal al diluyente es desde 1:1 a 1:100 en peso/vol.

13ª.- Un procedimiento según la reivindicación 12ª, en el que la relación es desde 1:5 a 1:15 en peso/vol.

15

14ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la solubilidad de la sal del ácido racémico es de 0,5 a 2% en peso/vol.

15ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que de 50 a 98% en peso de la sal no se disuelve en el diluyente a la temperatura de trabajo.

20

16ª.- Un procedimiento según la reivindicación 15ª, en el que de 80 a 95% en peso de la sal no se disuelve.

17ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el diluyente es un líquido a la temperatura a la que la mezcla se calienta, y es de baja polaridad.

25

18ª.- Un procedimiento según la reivindicación 17ª, en el que el diluyente es una mezcla de hidrocarburos que son predominantemente alifáticos y tiene un punto de ebullición en el intervalo de 110-135°C.

30

200378

1

19ª.- Un procedimiento para aumentar la proporción de un enantiómero deseado de un ácido 2-arilpropiónico.

5

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de DIECISIETE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28. MAR 1978

P.A.

10

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



15

20

25

30

200378

VAL