

345528

P.- 36.262

PHN 1261 A

**Memoria descriptiva**

24 MAY. 1969



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN

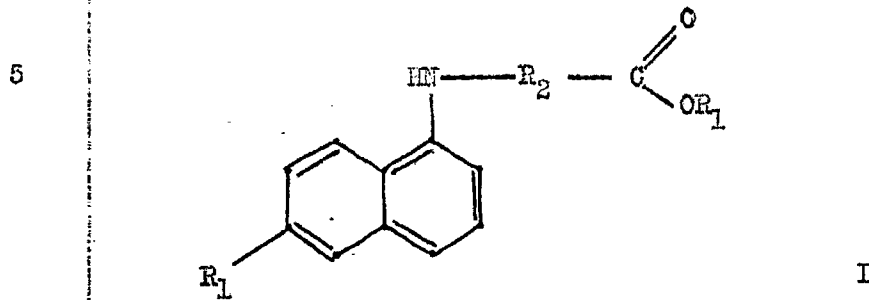
entidad / ~~de nacionalidad~~: Holandesa

con domicilio en Emmasingel 29, Eindhoven, Holanda.

por: " UN PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR PREPARACIONES FARMACEUTICAS A BASE DE ACIDOS NAPHTIL-AMINO-ALCOHIL-CARBOXILICOS" (Clase Internacional A61k)



Este invento se refiere a nuevos ácidos naftil-amino-alcohol-carboxílicos y a ésteres naftil-amino-carboxílicos de la fórmula general I:



10 en la que  $R_1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de metal, por ejemplo un átomo de sodio o un átomo de potasio o un grupo alcohol,  $R_2$  es un grupo alcoholeno, sustituido o no con alcohol, que tiene en total de 5 a 7 átomos de carbono con la excepción de un grupo metileno sustituido, y  $R_3$  es  
 15 un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y a sales de dichos compuestos formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos especificados han resultado tener una interesante acción depresora del sistema central, y más particularmente una fuerte acción sedante. Por esto los compuestos son muy apropiados para ser utilizados como atarajados o tranquilizantes. Después de que las sustancias han sido puestas en una forma apropiada de administración, pueden  
 25 ser utilizadas para tratar satisfactoriamente fenómenos psiconeurotícos leves.

30 La dosis y la frecuencia con la que los compuestos han de ser administrados dependen grandemente de la clase y de la gravedad de los desórdenes que se desea tratar. La dosis para las personas adultas estará generalmente entre



5 mg y 1.000 mg por día, y como regla entre 50 mg y 250 mg. Estas cantidades pueden ser administradas de una sola vez o divididas, por ejemplo, en 4 o 5 porciones. El médico no tendrá usualmente dificultad para prescribir la frecuencia, la dosificación y la forma de administración apropiadas para un determinado paciente.

Después de la administración de dichos compuestos, será posible generalmente encontrar bastante pronto una disminución en el miedo, en la excitación, en la agresividad y en el desasosiego motor.

La acción farmacológica de los compuestos se encontró entre otros en ensayos en que se determinó en ratones el efecto activador de los compuestos sobre el efecto depresor del hexobarbital. Una cierta cantidad del compuesto de ensayo fue administrada a los animales por vía intraperitoneal o por vía oral, 60 minutos antes de una dosis de hexobarbital (30 mg/kg) que era muy poco menor que la narcótica y que administrada intravenosamente. Durante estos ensayos se examinó la dosis que era suficiente para dormir a la mitad del número de animales de ensayo.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser puestos en una forma apropiada para la administración al paciente por técnicas empleadas usualmente en farmacia. Como tales se pueden mencionar tabletas, píldoras, tabletas recubiertas, supositorios, líquidos para inyección, polvos y capsulas. Si se desea, estas preparaciones pueden contener también otras sustancias terapéuticamente activas.

Por esto el presente invento se refiere también a preparaciones farmacéuticas que están caracterizadas por contener materiales de vehículo sólidos o líquidos además



de un compuesto de la fórmula I o de una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Además, el invento se refiere a un método para fabricar preparaciones farmacéuticas, que está caracterizado porque un compuesto de fórmula I o una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable es mezclado con, o disuelto en materiales de vehículo sólidos o líquidos.

Como ejemplos de compuestos de acuerdo con el invento que se pueden elaborar de dicha manera para formar preparaciones farmacéuticas, se pueden mencionar las otras sustancias siguientes: ácido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-3-aminopropiónico, éster etílico del ácido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-3-amino-propiónico, ácido N-(6-cloro-alfa-naftil)-3-metil-3-amino-propiónico, ácido N-(6-alfa-naftil)-2,2-dimetil-3-aminopropiónico.

Los materiales de vehículo sólidos utilizados pueden ser, por ejemplo, almidón, polvo de talco, lactosa, gelatina, carboximetil celulosa de sodio, estearato de magnesio y/o mezclas de los mismos, y los materiales de vehículo líquidos utilizados pueden ser agua hecha isotónica con la sangre, con ayuda de sal o pueden ser agua mezclada con un polialcohol, por ejemplo glicerina.

Las sales utilizadas pueden ser, por ejemplo, las formadas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido tartárico, ácido cítrico o ácido acético.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser fabricados por métodos de por sí conocidos.

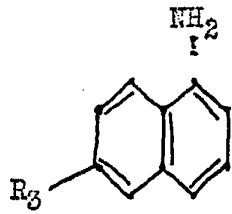
Por esto, el invento incluye también un método de fabricar ácido naftil amino alcohol carboxílicos y ésteres



de acidos naftil amino alcohol carboxilicos, que está caracterizado porque los compuestos de formula I y las sales de los mismos con acidos farmaceuticamente aceptables son fabricados por metodos conocidos para la fabricación de este tipo de compuestos, y por metodos analogos a estos.

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser fabricados, por ejemplo, haciendo reaccionar una naftil amina de formula II

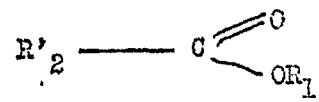
10



II

en la que R3 tiene la misma significación que en la fórmula I, con un compuesto de formula III

15



III

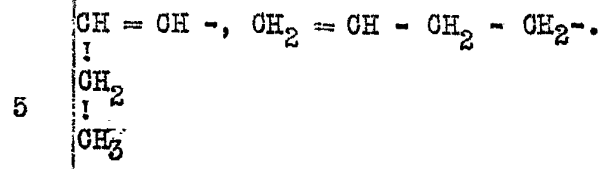
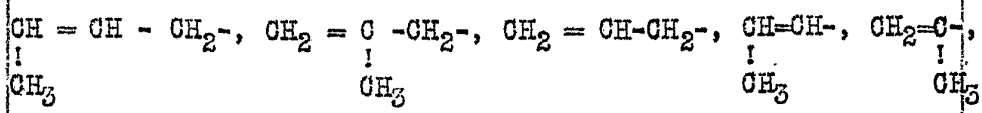
en la que R1 tiene la misma significación que en la formula I, y R'2 es un grupo alquienilo a partir del cual se puede formar durante la reacción el grupo alcoholeno R2 de formula I añadiendo un atomo de hidrogeno.

20

La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, calentando los reaccionantes en un disolvente apropiado. Así, es posible por ejemplo poner en reflujo por ejemplo en tolueno, xileno, benceno, aceto-nitrilo o acido acetico.

25

Como ejemplos del grupo R'2 se pueden mencionar:



Otro método de fabricar compuestos de acuerdo con el invento es aquel en el cual un compuesto de formula II es hecho reaccionar con un compuesto oxo de formula IV

10

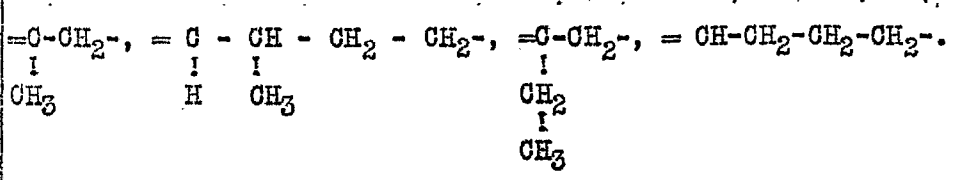


seguido por reducción catalitica de la base de Schiff formada como intermedio. R<sub>1</sub> en la formula IV tiene la misma significación que en la formula I y R<sub>2</sub>' es un grupo alcohileno a partir del cual se forma durante la reducción el grupo alcohileno R<sub>2</sub> añadiendo un atomo de hidrogeno.

15

Ejemplos del grupo R<sub>2</sub>' son :

20



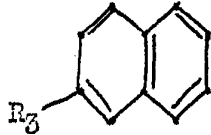
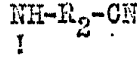
La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, un alcohol inferior: etanol, propanol, o similares. Preferiblemente, el medio es hecho ligeramente alcalino por ejemplo con acetato de sodio o sosa.

25

La reducción catalitica se puede llevar a cabo por ejemplo con niquel Raney, paladio/carbono o platino, mientras se introduce hidrogeno, bajo presión aumentada o no.

30

Un metodo alternativo para fabricar compuestos de formula I es aquel en el cual un nitrilo de formula V



5

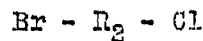
en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen la misma significación que en la fórmula I, es saponificado y el ácido resultante es esterificado después para la fabricación de los compuestos en los que  $R_1$  representa un grupo alcohol.

10

La reacción se puede llevar a cabo en un medio ácido o alcalino en la presencia, por ejemplo, de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio respectivamente. El disolvente utilizado puede ser, por ejemplo, alcohol eventualmente diluido con agua.

15

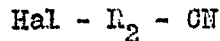
Los compuestos de fórmula V se pueden obtener de diferentes maneras, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

20

en la que  $R_2$  tiene la misma significación que en la fórmula I, con una naftil amina de fórmula II y convirtiendo el producto de reacción con KCN, y también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VII



VII

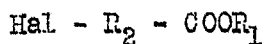
25

Mediante dicha reacción es también posible obtener compuestos de acuerdo con el invento, es decir si una amina de fórmula II es hecha reaccionar con un compuesto halogenado, por ejemplo con un compuesto clorado o bromado de fórmula

30

la VIII

345528



VIII

5 en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen la misma significación que en la fórmula I. Esta reacción es especialmente apropiada para los compuestos en los que el átomo de carbono del grupo alcohileno, que está en la posición beta con relación al grupo amino, lleva un sustituyente alcohilo.

10 La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, en aceto-nitrilo, tetrahidrofurano o alcoholes inferiores en ebullición. Se añade preferiblemente un compuesto que reacciona con ácidos tal como KOH, NaOH,  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  o  $\text{NaNH}_2$ .

Los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser obtenidos también haciendo reaccionar una amina de fórmula II con una lactona de fórmula IX

15



IX

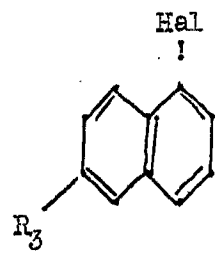
20 en la que  $\text{R}_2$  tiene la misma significación que en la fórmula I. Esta reacción, que produce especialmente resultados satisfactorios con compuestos en los que  $\text{R}_2$  representa un grupo etileno sustituido se puede llevar a cabo, por ejemplo, en éter, acetonitrilo o tetrahidrofurano en ebullición. El ácido producido puede ser convertido subsiguientemente en

25 los correspondientes ésteres, por ejemplo calentando en los alcoholes correspondientes por la acción de un ácido, por ejemplo HCl o  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

30 Finalmente, se pueden fabricar compuestos de acuerdo con el invento haciendo reaccionar a un compuesto halogenado de fórmula X

12.9.67

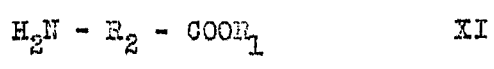
345528



X

5

en la que R<sub>3</sub> tiene la misma significación que en la fórmula I, con un compuesto de fórmula XI



10

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la misma significación que en la fórmula I y Hal es un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o un átomo de bromo. Preferiblemente no se utiliza la reacción si R<sub>3</sub> es un átomo de halógeno. El disolvente utilizado puede ser acetonitrilo, dimetilformamida o un alcohol. El compuesto que reacciona con ácidos puede ser KOH, NaOH, NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o NaNH<sub>2</sub>.

15

Seguidamente se dan varios ejemplos de fabricaciones de agentes de acuerdo con el invento, los cuales por lo demás pueden ser modificados en lo que se refiere a la proporción y a la clase de los constituyentes de cualquier manera conocida en la técnica de la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

20

Ejemplo 1.- Fabricación de una tableta.

25

200 g de la sal con ácido clorhídrico del ácido N-(6-metoxi-alfa-naftil-)-3-metil-3-amino propionico, 355 g de lactosa y 30 g de fécula de patata son mezclados para obtener una mezcla homogénea. La mezcla fue humedecida con una solución al 10 % de gelatina en agua. La masa húmeda fué granulada y secada a 45° C y después fue granulada de

30



nuevo. Subsiguientemente, los granulos fueron mezclados con 25 g de talco, 5 g de estearato de magnesio y 30 g de fecu-  
la de patata. La mezcla resultante fué comprimida en table-  
tas que pesaban cada una 650 mg.

5            Ejemplo 2.- Fabricación de un líquido para inyec-  
ción.

70 l de agua destilada y 2,5 kg de glicerina fueron  
introducidos en un deposito de mezcla, añadiendose seguida-  
mente una solución de 0,5 kg de la sal con acido clorhidri-  
co del ester etilico del acido N-(alfa-naftil)-2-metil-3-  
10 amino-propionico en 10 l de agua mientras se agitaba, des-  
pués de lo cual el contenido del deposito de mezcla fué com-  
pletado con agua destilada hasta obtener 100 l.

15            El líquido para inyección obtenido después de mez-  
clar a fondo fué introducido de la manera usual en ampollas  
que contenian cada una 2 ml del líquido para inyección.

Ejemplo 3.- Acido N-(alfa-naftil)-3-metil-3-amino-  
propionico. HCl.

Una mezcla que consistia en 7,5 g de alfa-naftil  
20 amina, 6,25 g de acido crotonico y 75 ml de tolueno absolu-  
to fue hervida con enfriamiento a reflujo durante 20 horas.  
Después de esto se añadieron 125 ml de benceno y, después  
de enfriar, el conjunto fue extraido dos veces con 100 ml  
de Na OH 1 N. Los extractos en NaOH combinados fueron aci-  
25 dificados cuidadosamente con acido acetico glacial y el  
aceite resultante fue absorbido en eter. La capa acuosa fue  
extraida de nuevo dos veces con eter y los extractos en  
eter combinados fueron secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La adición de  
12,5 ml de solución de HCl alcoholica 4 N dio como resulta-  
do un deposito cristalino que fue filtrado con succión, fué  
30



lavado con eter y fue secado en aire. Rendimiento: 4,3 g.  
Punto de fusión: 186 - 188° C. Después de recrystalización  
a partir de acetona: punto de fusión 187 - 188° C.

5 Ejemplo 4.- Acido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-3-metil-  
3-aminopropionico

Partiendo de 10 g de 6-metoxi-alfa-naftil amina, se  
obtuvo este compuesto por el metodo descrito en el Ejemplo  
3. Rendimiento: 4,9 g de sal de HCl. Punto de fusión: 203  
a 205° C. Después de recrystalización a partir de alcohol  
10 absoluto; punto de fusión 205 a 207° C.

Ejemplo 5.- Acido N-(alfa-naftil)-3-etil-3-amino  
propionico. HCl.

Se obtuvo el compuesto deseado por el metodo des-  
crito en el Ejemplo 3 partiendo de 12 g de alfa-naftil ami-  
15 na y 12 g de acido beta-etil acrilico. Rendimiento 3,87 g.  
Punto de fusión 170 a 171° C. Después de recrystalización  
a partir de acetona-eter: punto de fusión: 174 a 175° C.

Ejemplo 6.- Acido N-(alfa-naftil)-2-metil-3-amino  
propionico. HCl

20 Se obtuvieron 2,66 g de sal de HCl por el metodo  
descrito en el Ejemplo 3 utilizando 7,5 g de alfa-naftil  
amina y 6,25 g de acido metacrilico. Punto de fusión 181 a  
182° C. Después de recrystalización a partir de eter y al-  
cohol absoluto: punto de fusión 182 a 183° C.

25 Ejemplo 7.- Ester etilico del acido N-(alfa-naftil)  
-3-metil-3-aminopropionico. HCl

2,7 g de acido N-(alfa-naftil)-3-metil-3-amino pro-  
pionico HCl fueron disueltos en 27 ml del alcohol anterior,  
añadiendose seguidamente 0,25 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado e hir-  
30 viendo el conjunto durante 5 horas. Después de esto el al-



5 cohol fue separado en vacio. El residuo fue tratado con  
 100 ml de solución al 5 % de bicarbonato y después el con-  
 junto fue extraído dos veces con 100 ml de eter cada vez.  
 Los extractos en eter combinados fueron secados sobre  
 5  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y después fueron acidificados con 5 ml de solución  
 de HCl alcoholica 4N. Después de rasgar, resultó un deposi-  
 to cristalino blanco. Este fue filtrado con succión despues  
 de permanecer en reposo durante un determinado periodo y  
 después fue lavado con eter. Rendimiento: 2,42 g de sal de  
 10 HCl. Punto de fusión 175 a 180° C. Después de recristaliza-  
 ción a partir de alcohol-eter: punto de fusión 186,5 a  
 189,5° C.

Ejemplo 8.- Ester etilico del acido N-(6-metoxi-  
 alfa-naftil)-3-metil-3-amino propionico. HCl.

15 Se obtuvieron 1,35 g de sal de HCl por el metodo  
 descrito en el Ejemplo 7 utilizando 2,2 g de acido N-(6-me-  
 toxi-alfa-naftil)-3-metil-3-amino propionico. HCl. Punto  
 de fusión 98 a 101° C.

Ejemplo 9.- Acido N-(alfa-naftil)-4-amino butirico

20 15 g del ester metilico del aldehido-acido succini-  
 co y 15 g de alfa-naftil amina fueron disueltos en 100 ml  
 de alcohol absoluto. Después se añadió 1 g de acetato de  
 sodio anhidro y aproximadamente 25 g de catalizador de ni-  
 quel Raney y el conjunto fue hidrogenado a la temperatura  
 25 ambiente bajo una presión de hidrogeno de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> duran-  
 te 5 horas. Subsiguientemente el catalizador fué separado  
 y la solución alcoholica fue evaporada hasta un pequeño  
 volumen (aproximadamente 25 ml). Se añadió una solución  
 de 10 g de KOH en 20 ml de agua y el conjunto fue hervido  
 30 con refrigeración a reflujo durante 2 horas. Después de



este el alcohol fue separado en vacio y se añadió agua, y el conjunto fue extraido tres veces con eter. La capa de agua fue después cuidadosamente acidificada con acido acetico, después de lo cual el aceite inicialmente formado resultó cristalino después de un corto periodo. Rendimiento: 17,4 g. Punto de fusión 100° C. Después de recristalización a partir de acetona-agua: punto de fusión 105 a 107° C.

Ejemplo 10. Acido N-(6-metoxi-alfa-naftil)-4-amino butirico

10 Se obtuvieron 2,8 g de compuesto por el metodo descrito en el Ejemplo 9 utilizando 7 g de ester metilico del aldehido-acido succinico y 3,5 g de 6-metoxi-alfa-naftil amina. Punto de fusión 138 a 140° C. Después de recristalización a partir de acetona-agua: punto de fusión 141 a 142° C.

15

Ejemplo 11.- Acido N-(alfa-naftil)-5-amino valerianico HCl

20 EL compuesto deseado fue obtenido por el metodo descrito en el Ejemplo 9 utilizando 3,75 g de ester metilico del aldehido-acido glutarico y 2,2 g de alfa-naftil amina. Ya que la sustancia no resultó cristalina, el aceite fue absorbido en eter y cristalizó en forma de sal de HCl con solución alcoholica de acido clorhidrico. Rendimiento: 1,6 g. Punto de fusión 180,5 a 183,5° C. Después de recristalización a partir de acetona-metanol: punto de fusión 183,5 a 185° C.

25

Ejemplo 12a.- N-(alfa-naftil)-4-aminobutiro nitrilo. HCl

30 10 g de bromuro de N-(alfa-naftil)-5-amino-n-propilo y 4,5 g de KCN fueron disueltos en 150 ml de dimetil for-



mamida ÷ 25 ml de agua. La mezcla de reacción resultante  
fue calentada a 60° C durante 16 horas. Después el disolvente  
fue separado en vacío y el residuo fue absorbido en cloro-  
5 formo. La capa de cloroformo fue lavada una vez con agua  
y fue separada en vacío. El residuo fue absorbido en éter  
seco y fue acidificado cuidadosamente con ácido clorhídrico  
alcohólico 4N. Después de raspar ligeramente, resultó un  
deposición cristalino. Este fue filtrado con succión, lavado  
con éter y secado. Rendimiento, 7,86 g. Punto de fusión 115  
10 a 120° C.

Ejemplo 12b. Acido N-(alfa-naftil)-4-amino butirico

HCl

7,87 g de N-(alfa-naftil)-4-amino butiro nitrilo  
HCl y 64 g de solución al 50 % de ácido sulfúrico fueron  
15 hervidos con enfriamiento en reflujo durante 3 horas. Des-  
pués de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en agua  
helada y fue hecha básica cuidadosamente con solución de  
KOH al 50 % mientras se enfriaba. Entonces la solución acuosa  
fue extraída una vez con éter para evitar la contamina-  
20 ción y la capa básica fue acidificada cuidadosamente con  
ácido acético. El ácido naclente fue absorbido en éter, es-  
te fue secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y fue acidificado con solución  
de HCl alcohólica 4N. Después de raspar, resultó un depósi-  
to cristalino que fue filtrado con succión, fue lavado con  
25 éter y fue secado sobre  $\text{CaCl}_2$  y NaOH. Rendimiento 1,11 g.  
Punto de fusión 136 a 140° C con disociación.

Ejemplo 13.- Acido N-(6-cloro-alfa-naftil)-3-metil-  
3-amino propionico. HCl

Una mezcla que consistía en 1,82 g de 6-cloro-alfa-  
30 naftil amina, 1,5 g de ácido crotonico y 20 ml de tolueno

28 SEP 1967



absoluto, fué hervida con enfriamiento a reflujo durante 20 horas.

Después de esto se añadieron 50 ml de benceno y el conjunto fue extraído dos veces con 20 ml de NaOH 2 N. Los  
5 extractos en NaOH combinados fueron acidificados cuidadosamente con ácido acético y la sustancia semi sólida resultante fue absorbida en éter. La capa en éter fue secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , introduciéndose seguidamente gas de HCl seco. Después de rasear ligeramente, resultó un depósito cristalino;  
10 este fue filtrado con succión y lavado con éter. Después de recristalización a partir de acetona-éter, el punto de fusión era de 156 a 160° C.

Ejemplo 14.- Acido N-(alfa-naftil)-2,2-dimetil-3-amino propionico

15 Una mezcla que consistia en 6,85 g de ácido beta-cloro pivalínico, 14,3 g de alfa-naftil amina y 50 ml de dimetil formamida fueron calentados a 140° C durante 24 horas. Después de esto el disolvente fue separado en vacío y se añadieron al residuo 50 ml de NaOH 2 N. La capa alcalina  
20 de agua fue extraída con éter para evitar la contaminación y después fue acidificada con ácido acético. El aceite resultante fue absorbido en éter, secándose seguidamente sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e introduciéndose gas de HCl seco. Después de añadir una pequeña cantidad de acetone, cristalizó la sal  
25 de HCl. Esta fue filtrada con succión y lavada con éter. El ácido libre fue preparado suspendiendo la sal de HCl en agua, añadiendo NaOH diluido hasta que apareció una reacción básica y añadiendo después de nuevo ácido acético hasta que apareció reacción ácida, durante cuyo procedimiento el ácido  
30 libre se depositó en estado cristalino. La sustancia fué



filtrada con succión, lavada con agua y secada sobre  $P_2O_5$ .  
 El punto de fusión es de 121 a 122,5° C.

Ejemplo 15.- Acido N-(alfa-naftil)3-metil-3-amino  
 propionico. HCl.

5 Una mezcla que consistia en 7,5 g de alfa-naftil  
 amina, 6,25 g de beta-butiro lactona y 100 ml de aceto-ni-  
 trilo fue hervida con enfriamiento a reflujo durante 24 ho-  
 ras. Después el disolvente fue separado en vacio y el resi-  
 duo fue tratado con 50 ml de NaOH 2 N. La capa basica fué  
 10 extraida con eter para evitar la contaminación y después  
 fué acidificada con 7,5 ml de acido acetico. El aceite de-  
 positado fue absorbido en eter, secandose seguidamente so-  
 bre  $Na_2SO_4$ , e introduciendose gas HCl seco. La sal de HCl  
 cristalina resultante fue filtrada con succión y lavada con  
 15 eter. Rendimiento: 1 g. Punto de fusión 184 a 186° C. El  
 punto de fusión de una mezcla con la sustancia obtenida por  
 condensación con ácido crotonico no dió disminución. Los  
 espectros en infrarrojos de los dos compuestos eran tambien  
 identicos.

20 La presente solicitud que corresponde a la presen-  
 tada en Holanda el 30 de noviembre de 1.965 con el número  
 65-15.519 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vi-  
 gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

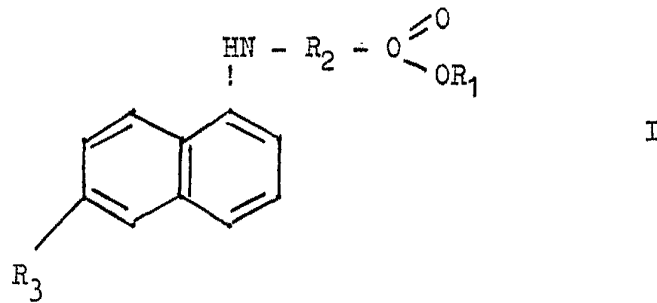
N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-  
 sentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de  
 30 Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

12.9.67



12.- Un procedimiento para fabricar preparaciones farmacéuticas a base de ácidos naftil-amino-alcohol-carboxilicos, caracterizado porque un compuesto de fórmula I



en la que  $R_1$  es un átomo de hidrogeno, un átomo de metal o un grupo alcoholo,  $R_2$  es un grupo alcoholeno, sustituido o no con alcoholo, que tiene en total 3 a 7 átomos de carbono, excepto un grupo metileno sustituido, y  $R_3$  es un

15

átomo de hidrogeno, un átomo de halogeno, por ejemplo un átomo de cloro o un átomo de bromo, un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono o una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable es mezclado con o disuelto en materiales de vehículo solidos o líquidos.

20

22.- Un procedimiento para fabricar preparaciones farmacéuticas a base de ácidos naftil-amino-alcohol-carboxilicos.

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

24



29

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

24 MAY. 1969

Madrid,

P. A.

Alberto de Elizaburu  
*Alto*

345528

MTR/.