



378520

PATENTE  
DE  
INVENCIÓN

ESTACION
CLASIFICACION
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D K

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ETHERES BASICOS", a favor de la firma italiana CARLO ERBA S.p.A., residente en Via Carlo Imbonati 24 - MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a ciertos éteres que tienen actividad antitusígena, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5. Durante los últimos diez años (después del desarrollo de diversos procedimientos de ensayos cuidadosos) han sido sintetizados muchos compuestos antitusígenos en un intento de obtener productos exentos de efectos secundarios molestos, especialmente hábito e influencia en el ritmo respiratorio,
10. hallados con los alcaloides naturales. Sin embargo, estas

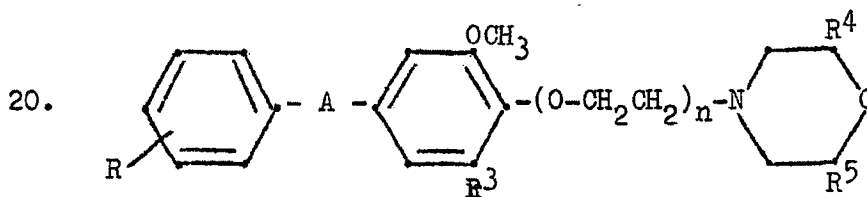
378520



desventajas están presentes incluso en compuestos derivados de alcaloides naturales, verbigracia los derivados de la metadona. Algunos compuestos antitusígenos sintéticos

5. son ésteres básicos que, sin embargo, se hidrolizan enzimáticamente de modo fácil en la parte superior del tracto intestinal, y de esta manera se inactivan. En efecto, una serie de ésteres básicos de ácido beta-ciano-beta, beta-difenil-propiónico, que se han comprobado efectivos en ensayos farmacológicos por la vía intravenosa, han sido
10. hallados inefectivos en subsiguientes ensayos clínicos por la vía oral. Ahora hemos encontrado que ciertos éteres aromáticos con cadenas laterales básicas tienen actividad antitusígena y no resultan hidrolizados por las enzimas intestinales.

15. Los éteres de esta invención tienen la fórmula general (I)



25. en la que R es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometílico, un grupo alquílico o alcoxi inferior, o un grupo amino substituido o insubstituido; A es

= 3 =

**378520**



5. un grupo carbonílico o un grupo de la fórmula  $-C(R^1)(R^2)-$  en donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior, hidroximetílico o hidroxilo, y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior;  $n$  es un número entero de 1 a 3;  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquílico o alcoxi inferior; y cada uno de los grupos  $R^4$  y  $R^5$ , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior; o una respectiva sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente.
- 10.

Las expresiones "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" tal como aquí se emplean, se refieren a aquellos grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono; pudiendo ser estos grupos de cadena lineal o ramificada.

15. Cuando el grupo R es un grupo amino substituido, es adecuadamente un grupo mono- o di-alquilamino, de preferencia un grupo dimetilamino. Otros grupos R apropiados son los átomos de flúor, cloro y bromo o los grupos metílicos. El grupo R está preferentemente en la posición 4, pero, si se desea, puede estar en la posición 2 o 3.
- 20.

Los grupos  $R^1$  y  $R^2$  son ambos convenientemente átomos de hidrógeno o grupos etílicos, o alternativamente  $R^1$  es un grupo hidroxilo y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo butílico.

25. De preferencia, el grupo  $R^3$  es un átomo de

378520



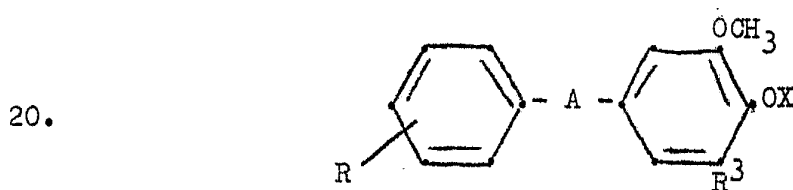
hidrógeno o un grupo metoxi, pero, si se desea, puede ser un átomo de bromo o un grupo metílico, mientras que los grupos  $R^4$  y/o  $R^5$  son convenientemente grupos metílicos.

5. La reducción de los grupos ceto de los éteres de benzofenona a alcohol da productos con actividad antitúsígena más baja, mientras que la reducción catalítica del grupo ceto a un grupo metilénico proporciona productos con actividad antitúsígena elevada y menor toxicidad.

10. Ejemplos de sales de adición de ácido convenientes son aquellas con ácidos inorgánicos (verbigracia, ácido clorhídrico, fosfórico y sulfúrico) y ácidos orgánicos [verbigracia, ácido cítrico y ácido o-(p'-hidroxibenzoil)-benzoico].

15. Esta invención proporciona también un procedimiento para preparar los éteres, comprendiendo este procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)



25. en la que X es un átomo de metal alcalino, y A, R y  $R^3$  tienen la misma significación que se ha indicado antes,



378520

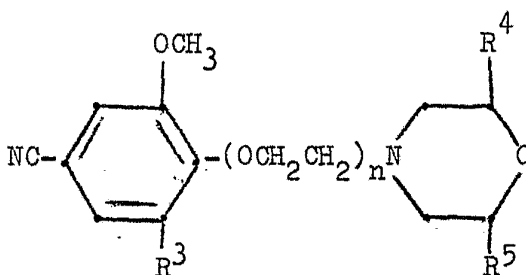


en la que  $R^4$  y  $R^5$  tienen la misma significación antes indicada;

o bien

(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI)

5.

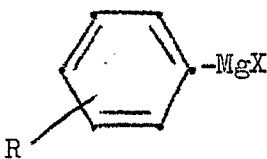


10.

en la que  $n$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen la misma significación antes indicada,

con un compuesto de la fórmula (VII)

15.



en la que X es un átomo de halógeno y R tiene la misma definición antes indicada;

20.

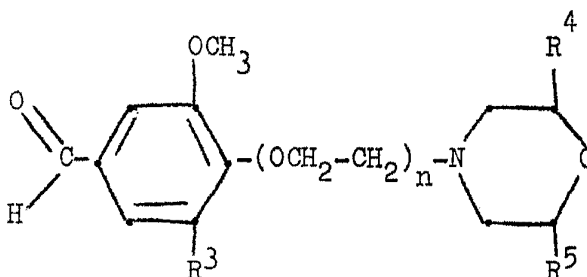
o bien

378520



(d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VIII)

5.



10. en la que  $\underline{n}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen la misma definición antes indicada,

con un compuesto de la fórmula general (VII);

o bien

15. (e) hacer oxidar un compuesto de la fórmula general (I) en la que A es un grupo de la fórmula  $-C(R^1)(R^2)-$ , en donde  $R^1$  es un grupo hidroxilo y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, y  $\underline{n}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen la misma significación antes indicada, para dar un compuesto de la fórmula general (I), en la que A es un grupo carbonílico;

20. o bien

(f) la reducción de un compuesto de la fórmula general (I) en la que A es un grupo carbonílico, y  $\underline{n}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen el mismo significado antes indicado, para dar un

10-972  
= 8 =

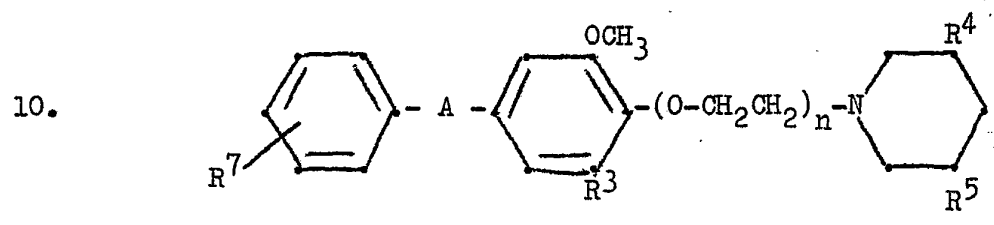
378520



compuesto de la fórmula general (I) en la que A es un grupo de la fórmula  $-C(R^1)(R^2)-$ , en la que  $R^1$  es un grupo hidroxilo y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, o en donde ambas  $R^1$  y  $R^2$  son átomos de hidrógeno;

5. o bien

(g) la reducción de un compuesto de la fórmula general (IX)



15. en la que  $R^7$  es un grupo nitro, y  $n$ , A,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen la misma definición antes indicada, para dar un compuesto de la fórmula general (I) en la que R es un grupo amínico insustituido, y luego la conversión del producto de reducción a un compuesto de la fórmula general (I) en la que R es un grupo amínico sustituido, y, si se desea, la conversión del producto de (a), (b), (c), (d), (e), (f) o (g) en una sal de adición de ácido por reacción mediante el ácido apropiado.

Los éteres se evalúan para la actividad anti-tusígena por determinación de la dosis más inferior que muestra

378520



la inhibición total de tos en los gatos por el método de Domenjoz (Arch. Exper. Path. und Pharmacol., 1952, 215, 1924). Las soluciones en agua destilada de los éteres se administran por la vía intra-duodenal a través de una cánula previamente inserta. Las dosis relacionadas en la Tabla se refieren a los clorhidratos.

5.

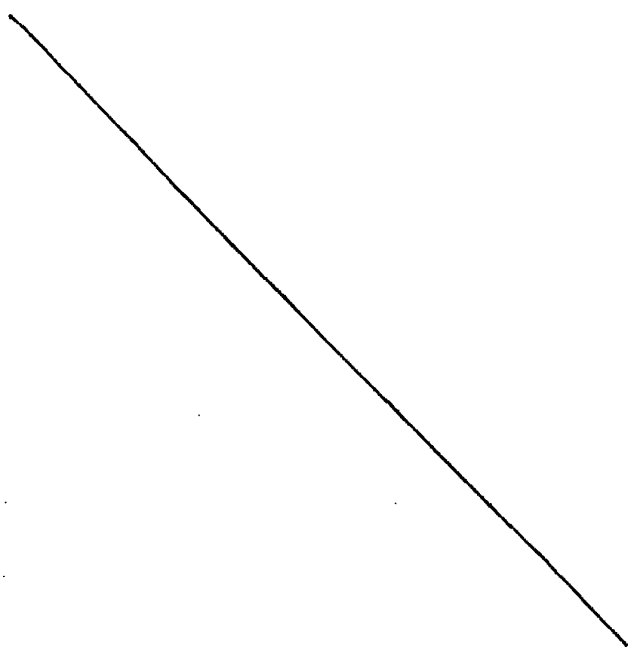
Los éteres son insípidos, lo cual es una característica particularmente ventajosa desde el punto de vista terapéutico.

10.

La invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula general (I) y un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente.

15.

Las composiciones están de preferencia en forma adecuada para la administración oral, por ejemplo tabletas, cápsulas, paquetes en polvo, soluciones líquidas, suspensiones y elixires.





TABLA

COMPUESTO	Toxicidad en el ratón (mg/kg) por la boca	Posología (mg/kg) por vía intraduodenal) mostrando capacidad de inhibición total de la tos	Duración en minutos de inhibición total
5. <chem>COc1ccc(OCCN2CCOCC2)c(C(=O)c3ccccc3)c1OC</chem>	338	20	40'
10. <chem>COc1ccc(OCCOCCN2CCOCC2)c(C(=O)c3ccccc3)c1OC</chem>	610	35	45'
15. <chem>COc1ccc(OCCN2CCOCC2)cc1Cc3ccccc3OC</chem>	550	50	65'
20. <chem>COc1ccc(OCCN2CCOCC2)cc1C(=O)c3cc(Cl)ccc3OC</chem>	552	30	60'
20. <chem>COc1ccc(OCCOCCN2CCOCC2)cc1C(=O)c3cc(Cl)ccc3OC</chem>	500	35	60'
25. <chem>COc1ccc(OCCN2CCOCC2)cc1Cc3cc(Cl)ccc3OC</chem>	500	50	60'

= 10a =

378520



La invención se ilustra mediante los Ejemplos que siguen.

EJEMPLO 1

- 2 g de hidruro sódico al 50% en aceite se suspenden en dimetilformamida (300 cc), se trata rápidamente con 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzofenona (10,32 g) en dimetilformamida (50 cc), y luego se calienta a 120-130°C durante 4 horas para dar una suspensión amarilla de su sal sódica. Tras enfriar, se adiciona cloruro de beta-morfolinoetile (9 g) y se calienta la mezcla a 120-130°C durante 2 horas. Se filtra un precipitado de cloruro sódico y se evapora el disolvente en vacío.

- Se destila el residuo para dar 3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolinoetoxi)-benzofenona, punto de ebullición 230/0,8 mm, cuyo clorhidrato se obtiene por métodos conocidos y funde a 146-148°C (tras cristalización en tetrahydrofurano/etanol al 99% /éter de petróleo). Los compuestos que siguen pueden obtenerse de manera similar: 3,5-dimetoxi-2'-metil-4-(beta-morfolinoetoxi)-benzofenona; 3,5-dimetoxi-4'-metil-4-(beta-morfolinoetoxi)-benzofenona; 3-metoxi-5-metil-4-(beta-morfolinoetoxi)-benzofenona; y 3-metoxi-5-bromo-4-(beta-morfolinoetoxi)-benzofenona.

378520



EJEMPLO 2

5. Se trata metóxido sódico (1,2 g) en dimetilformamida (150 cc) con 3,5-dimetoxi-4'-cloro-4-hidroxi-benzofenona (6 g) en dimetilformamida (50 cc) y se lava durante 2 horas a 120°C; se trata con cloruro beta-morfolinoetílico (3,4 g), se calienta durante 1 hora a 140°C, se evapora hasta sequedad, y se trata con agua para dar un material sólido. Se filtra la mezcla, se lava y se cristaliza en ciclohexano para dar 3,5-dimetoxi-4'-cloro-4-(beta-morfolinoetílico)-benzofenona (6,5 g), punto de fusión 91-92°, que se hace reaccionar con ácido clorhídrico gaseoso en alcohol para dar, tras cristalización en isopropanol, el clorhidrato, de punto de fusión 187-189°C.
- 10.

15. Las sustancias siguientes pueden prepararse de manera similar: 3,5-dimetoxi-4'-flúor-4-(beta-morfolinoetílico)-benzofenona; 3,5-dimetoxi-4'-bromo-4-(beta-morfolinoetílico)-benzofenona; 3,5-dimetoxi-2'-cloro-4-(beta-morfolinoetílico)-benzofenona; 3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolinoetílico)-3'-trifluorometilbenzofenona.

20. EJEMPLO 3

3,5-Dimetoxi-4-[beta-(beta'-cloroetílico)-etílico]-benzofenona (7 g, 215°/0,2 mm; a partir de 3,5-dimetoxi-4-



- hidroxibenzofenona, sal sódica, y éter beta,beta'-diclorodietílico en dimetilformamida) en etanol anhidro (25 cc) se trata con morfolina (7 cc), se calienta en un aparato de Carius a 120°C durante 8 horas y luego se evapora hasta sequedad.
5. El residuo se distribuye entre agua y éter; la capa etérea se lava con hidróxido sódico al 1%. Se separa el disolvente en baño de vapor para dar 3,5-dimetoxi-4-[beta-(beta'-morfolinoetoxi)-etoxi]benzofenona, que puede hacerse reaccionar en forma conocida, para dar, tras cristalización en isopropanol, el clorhidrato, con punto de fusión 75°C.

EJEMPLO 4

- 3,5-Dimetoxi-4- { beta-[beta'-(beta"-cloroetoxi)-etoxi/etoxi] } benzofenona (8,17 g; punto de ebullición 190-200°C/0,01 mm) a partir de 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzofenona y éter beta-cloro-beta'-cloroetoxietílico, en etanol (25 cc) que contiene morfolina (7 g) se calienta en un tubo de Carius a 100°C durante 2 horas, se evapora hasta sequedad y, tras dilución en agua, se extrae con éter dietílico. La mezcla se lava con hidróxido sódico al 0,5%; el residuo,
15. tras concentración, se destila bajo alto vacío para dar, como un aceite amarillento, la 3,5-dimetoxi-4- { beta-[beta'-(beta"-morfolinoetoxi)etoxi]etoxi } -benzofenona, punto de ebullición 235-240°C/0,01 mm. Mediante procedimiento similar,

378520



puede obtenerse la 3,5-dimetoxi-4'-cloro-4-{beta-[beta'-  
-(beta"-morfolinoetoxi)-etoxi]-etoxi}-benzofenona.

EJEMPLO 5

3,5-Dimetoxi-4'-dimetilamino-4-hidroxibenzofenona

5. (3 g) en dimetilformamida (30 cc) se adicionan a 0,5 g de hidruro sódico al 50% en aceite en dimetilformamida (200 cc), se calienta durante 2 horas a 100°C para dar una solución amarillo-anaranjada de la sal sódica. Se adiciona cloruro beta-morfolinoetílico (2,2 g), y luego se calienta la mezcla a 140°C. Se filtran las sales inorgánicas, se concentra luego la mezcla en vacío y después se disuelve el residuo en éter y se lava repetidamente con hidróxido sódico al 0,5%. La eliminación del éter de la 3,5-dimetoxi-4'-dimetilamino-4-(beta-morfolinoetoxi)-benzofenona.
15. Puede obtenerse el mismo compuesto mediante reducción y luego metilación de la 3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolinoetoxi)-4'-nitrobenzofenona:

EJEMPLO 6

3,5-Dimetoxi-4-[beta-(beta'-cloroetoxi)etoxi]-

20. -benzofenona (3,65 g) y 2-metilmorfolina (2,3 g) en etanol (10 cc) se calienta durante 8 horas en un tubo de Carius

378520



- a 120°C. La elaboración por métodos conocidos da la 3,5-dimetoxi-4- $\left\{ \begin{array}{l} \text{beta-} \\ \text{xi} \end{array} \right\}$ -[beta'-(2'-metilmorfolino)etoxi/etoxi]-benzofenona, de la que puede obtenerse el clorhidrato, de punto de fusión 156-157°C, tras cristalización en benceno/éter de petróleo.

#### EJEMPLO 7

- 3,5-Dimetoxi-4-hidroxi-difenilmetano (5,5 g) en dimetilformamida (25 cc) se adicionan a metóxido sódico (1,25 g) en dimetilformamida (100 cc) y se mantiene durante 10. 0,5 horas a 80°C, y luego se adiciona cloruro beta-morfolinoetílico (3,4 g). Se calienta la mezcla durante 2 horas a 100°C. Se separan por filtración las sales inorgánicas, se concentra la solución en vacío y se disuelve el residuo en éter y se lava con agua. Se evapora el disolvente y el residuo reacciona por métodos conocidos para 15. dar, tras cristalización en acetato etílico/éter de petróleo, 3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolinoetoxi)difenilmetano, de punto de fusión 112-114°C.

- Mediante procedimiento similar puede obtenerse el 20. 3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolinoetoxi)-4'-clorodifenilmetano.

#### EJEMPLO 8

3,5-Dimetoxi-4-(beta-morfolinoetoxi)benzofenona

378520



(5,5 g) en etanol (100 cc) se hidrogenan bajo presión de 2-3 atmósferas en presencia de paladio en carbón (2 g) y ácido N-clorhídrico (15,1cc). Tras filtración y concentración, cristalización del residuo en benceno/éter de petróleo, da el 3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolinoetoxi)benzohidrol, clorhidrato, de punto de fusión 121-123°C.

EJEMPLO 9

10. 4'-Cloro-3,5-dimetoxi-4-[beta-(beta'-cloroetoxi)-etoxi]-benzofenona (10 g) y morfolina (6,5 g) en etanol absoluto (30 cc) se calienta en un tubo de Carius a 125°C durante 12 horas. Tras enfriamiento, se evapora la mezcla hasta sequedad en un baño de vapor y se distribuye entre ácido clorhídrico al 10% y éter. La fase acuosa se basifica luego con hidróxido sódico concentrado y se extrae con éter.

15. La evaporación del disolvente da la 4'-cloro-3,5-dimetoxi-4-[beta-(beta'-morfolinoetoxi)etoxi]-benzofenona, la cual se hace reaccionar en solución de metanol paradar, tras cristalización en metanol/éter, el fosfato, de punto de fusión 79-80°C.

20. Los compuestos siguientes pueden prepararse de manera similar: 4'-cloro-3,5-dimetoxi-4- { beta-[beta'-(2"-metilmorfolino)etoxi/etoxi] } -benzofenona; y 4'-cloro-3,5-dimetoxi-4- { beta-[beta'-(2",6"-dimetilmorfolino)-etoxi]-etoxi } -benzofenona.

378520

18

EJEMPLO 10

5. 4'-Cloro-3,5-dimetoxi-4-(beta-cloroetoxi)-benzofenona (5,5 g) y 2-metilmorfolina (4,7 g) en solución alcohólica se calientan a 110°C para dar 4'-cloro-3,5-dimetoxi-4-[ beta-(2"-metilmorfolino)etoxi ]-benzofenona, la cual puede hacerse reaccionar para dar, tras cristalización en benceno/bencina, el clorhidrato, de punto de fusión 75-76°C. Por un procedimiento similar puede obtenerse la 4'-cloro-3,5-dimetoxi-4-
10. -[ beta-(2",6"-dimetilmorfolinoetoxi )-benzofenona.

EJEMPLO 11

15. Una suspensión de la sal sódica del 3-fenil-3--(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-pentano (a partir de un gramo de hidruro sódico al 50% en aceite y 5,4 g de fenol), se calienta con cloruro beta-morfolinoetilico (3,5 g) a 130°C. Tras elaboración normal, se hace reaccionar el aceite residual por métodos conocidos para dar, tras cristalización en
20. benceno/éter de petróleo, el 3-fenil-3-[ 3'-metoxi-4'-(beta-morfolinoetoxi)-fenil]-pentano, clorhidrato.

EJEMPLO 12

25. A una solución de reactivo de Grignard preparada a partir de 1,5 g de magnesio y 11,4 g de p-clorobromoben-

= 17 =

378520



ceno en 100 cc de tetrahidrofurano, se adiciona 5,9 g de 3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolino-etoxi)-benzonitrilo. Se calienta la mezcla a reflujo durante 14 horas, se enfria, se trata con ácido clorhídrico al 5% y se refluje durante 5. otra hora. Tras extracción con éter (descartado), se trata la solución con  $\text{NH}_4\text{OH}$ . El precipitado pardo se recoge y cristaliza en ciclohexano, resultando la 3,5-dimetoxi-4'-cloro-4-(beta-morfolinoetoxi)-benzofenona, de punto de fusión 91-92°C.

10. EJEMPLO 13

11,6 g de 3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolinoetoxi)-benzaldehido se adicionan a un reactivo de Grignard preparado a partir de 3 g de magnesio y 23 g de p-clorobromobeneno. Se refluje la mezcla durante 4 horas, se enfria y se adiciona una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separa la fase orgánica y se concentra y el aceite residual (3,5-dimetoxi-4-(beta-morfolinoetoxi)-4'-cloro-benzohidrol) se adiciona a 4,5 g de  $\text{CrO}_3$  en solución de piridina.

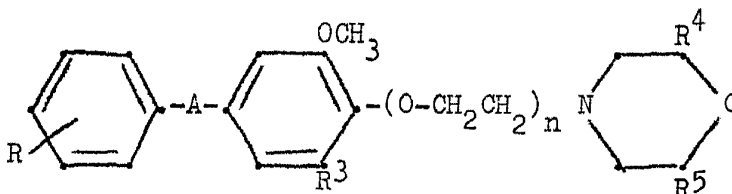
Después de 15 horas a temperatura del ambiente, se adiciona un poco de isopropanol y la mezcla se diluye con hielo. El sólido formado se recoge y cristaliza en ciclohexano, resultando la 3,5-dimetoxi-4'-cloro-(beta-morfolinoetoxi)-benzofenona, de punto de fusión 91-92°C.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 15.572 A/69 del 15 de Abril de 1.969.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos éteres básicos de la fórmula general (I)



10.

15.

en la que R es un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo trifluorometílico, un grupo alquílico o alcoxílico inferior, o un grupo amino sustituido o insustituido; A es un grupo carbonílico o un grupo de la fórmula  $-C(R^1)(R^2)-$  en donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior, hidroximetílico o hidroxílico, y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior;  $n$  es un número entero de 1 a 3;  $R^3$  es un átomo de hidrógeno



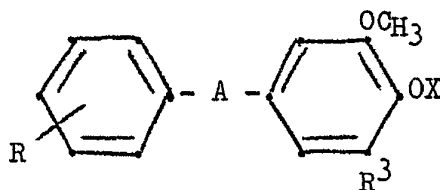
378520

o de halógeno o un grupo alquílico o alcoílico inferior; y cada uno de los grupos  $R^4$  y  $R^5$ , que pueden ser iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico inferior,

5. comprendiendo este procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (II)

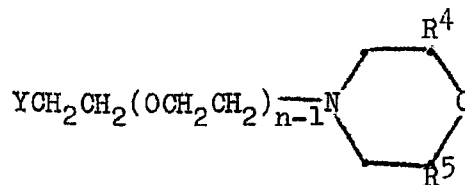
10.



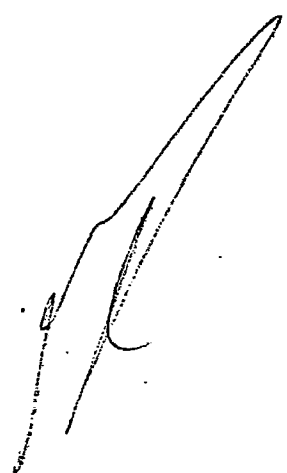
en la que X es un átomo de metal alcalino, y A, R y  $R^3$  tienen la misma significación antes indicada,

15. con un compuesto de la fórmula general (III)

20.



en la que Y es un átomo de halógeno, y  $n$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tiene la misma significación antes indicada;

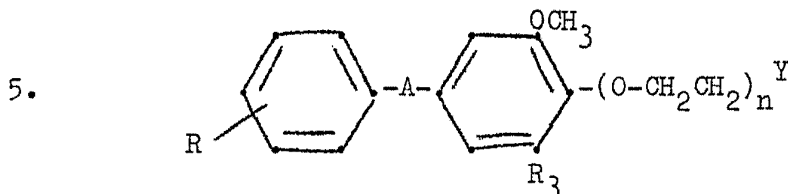




# 378520

o bien

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV)



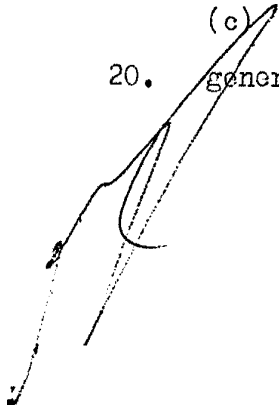
10. en la que Y es un átomo de halógeno, y n, A, R y R<sup>3</sup> tienen la misma significación antes indicada, con un compuesto de la fórmula general (V)



en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen la misma significación antes indicada,

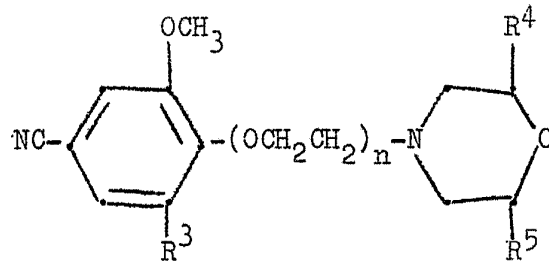
o bien

20. (c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general (VI)



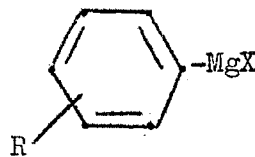


378520



5. en la que n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen la misma definición antes indicada, con un compuesto de la fórmula general (VII)

10.

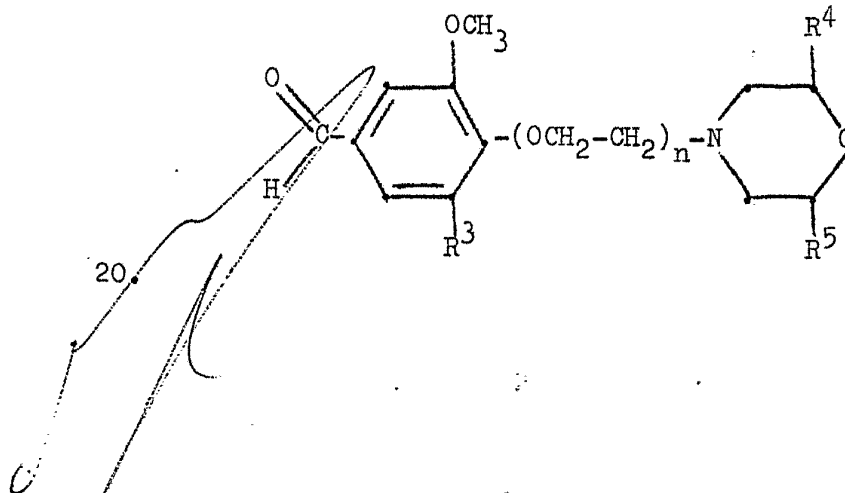


en la que X es un átomo de halógeno y R tiene la misma significación antes indicada;

o bien

(d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15. general (VIII)



378520

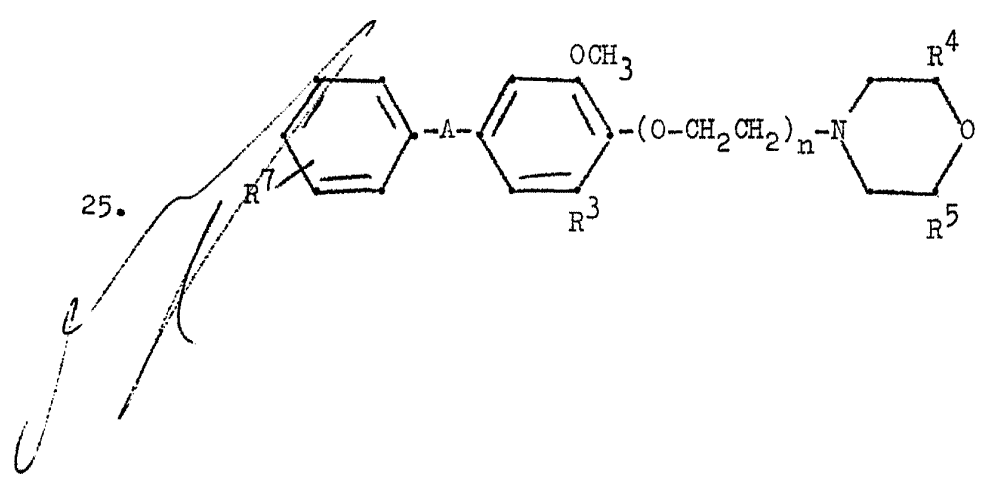


en la que  $n$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen la misma significación antes indicada,

con un compuesto de la fórmula general (VII);

o bien

- 5. (e) la oxidación de un compuesto de la fórmula general (I) en la que A es un grupo de la fórmula  $-C(R^1)(R^2)-$  en la que  $R^1$  es un grupo hidroxilo y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, y  $n$ ,  $R$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen la misma significación antes indicada, para dar un compuesto de la fórmula general (I) en la que A es un grupo carbonílico;
- 10. o bien
- (f) la reducción de un compuesto de la fórmula general (I) en la que A es un grupo carbonílico, y  $n$ ,  $R$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tiene la misma significación antes indicada, para dar un compuesto de la fórmula general (I) en la que A es un grupo de la fórmula  $-C(R^1)(R^2)-$  en la que  $R^1$  es un grupo hidroxilo y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, o en la que tanto  $R^1$  como  $R^2$  son ambos átomos de hidrógeno;
- 15. o bien
- 20. (g) la reducción de un compuesto de la fórmula general (IX)



378520



en la que  $R^7$  es un grupo nitro, y  $n$ , A,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen la misma significación antes indicada, para dar un compuesto de la fórmula general (I) en la que R es un grupo amino insustituido, y luego convertir el

5. producto de la reducción en un compuesto de la fórmula general (I), en la que R es un grupo amino sustituido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los éteres de la fórmula general (I) se salifican ya sea con ácidos orgánicos, ya sea con ácido inorgánicos,

10. terapéuticamente aceptables.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos éteres básicos".

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, a 13 de Abril de 1970

p.a.

**JAIMÉ ISERN**

Modelo: JGS 1/1970