

nº 434.784

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI  
TERMÉKEK GYÁRA RT.

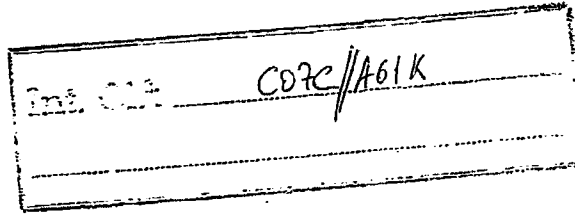
entidad húngara, domiciliada en 1-5 Tó u.,  
Budapest IV., Hungría, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARAR DERIVADOS ARI  
LOXIAMINOBUTANOLICOS"

= = = = =

Inventores: Kálmán Harsányi, Dezső Korbonits,  
Erzsébet Molnár née Bakó y József  
Szegi

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº  
CI-1449 de fecha 20 febrero 1974.



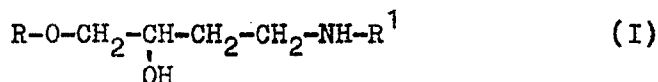
MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación y uso de nuevos derivados ariloxiaminobutanólicos. - - - - -

5. Para el tratamiento de las afecciones del ritmo cardíaco, así como para suprimir los síntomas de angina de pecho, se utilizan varios beta-simpatólicos que contienen grupos 1-ariloxi-3-alquilaminopropano-2-ol. Estos compuestos no pueden, sin embargo, utilizarse para el tratamiento de pa-  
10. cientes que sufran de asma, dado que pueden provocar ataques asmáticos por inhibición de los beta-receptores de los múscu-  
los lisos bronquiales. Debido a su característica de provo-  
car debilidad cardíaca, estos compuestos tampoco puede admi-  
nistrarse en condiciones de descomposición o de infarto. - -

15. El objetivo de las investigaciones de los invento-  
res de la presente, realizadas en el campo de los agentes  
bloqueadores de los beta-receptores, ha sido preparar subs-  
tancias farmacológicamente activas que mantengan las farma-  
céuticamente ventajosas actividades antiarrítmicas y otras o  
incluso que aumenten estas actividades pero que estén prácti-  
20. camente libres de los mencionados efectos secundarios inde-  
seados. Los inventores han hallado que ciertos nuevos arilo-  
xiaminobutanoles cumplen con estos requisitos. - - - - -

Según ello, esta invención se refiere a la preparación de nuevos ariloxiaminobutanoles de la fórmula general (I) - - - - -

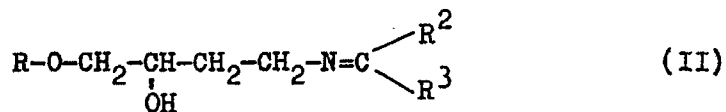


5. o de sus estereoisómeros o sales no tóxicas de adición ácida, en la cual fórmula - - - - -

R significa un grupo arilo opcionalmente sustituido, y -  
R<sup>1</sup> significa un grupo alquilo, cicloalquilo o aralquilo opcionalmente de anillo sustituido. - - - - -

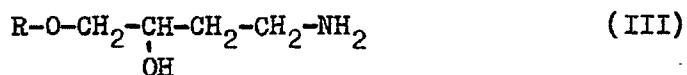
10. Los nuevos compuestos de la fórmula general (I), así como sus estereoisómeros y sus sales no tóxicas de adición ácida pueden prepararse como sigue: - - - - -

(a) se reduce un compuesto de la fórmula general (II) - - - - -

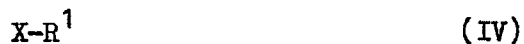


15. en la cual R tiene el mismo significado que el definido anteriormente, R<sup>2</sup> significa hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo y R<sup>3</sup> significa alquilo, aralquilo o arilo, ó R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden formar conjuntamente una cadena de alquilenos opcionalmente substituida, o - - - - -

(b) un compuesto de la fórmula general (III) - - -



en la cual R tiene el mismo significado que el definido anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (IV) - - - - -

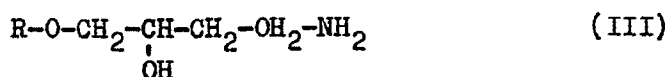


5. en la cual R<sup>1</sup> tiene el mismo significado que el definido anteriormente y X significa un grupo abandonador, o - - - - -

(c) (aspecto reivindicado) un compuesto de la fórmula general (V) - - - - -



10. en la cual R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen ambos el mismo significado que el definido anteriormente se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (III) - - - - -



en la cual R tiene el mismo significado que el definido anteriormente, y el producto obtenido se reduce simultáneamente con o después de la reacción, y - - - - -

si se desea, un compuesto de la fórmula general (I) se convierte en su sal no tóxica de adición ácida o una sal de un compuesto de la fórmula general (I) se convierte en la base libre. - - - - -

5. Si R significa un grupo arilo, este grupo es preferentemente naftilo o fenilo. Como se ha mencionado anteriormente, este grupo arilo puede substituirse opcionalmente, por ejemplo con un átomo de halógeno, un grupo alquilo, alcoxí, amino o nitro. Si  $R^1$  significa alquilo, este grupo puede
10. contener de 1 a 7 átomos de carbono (tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo). Los grupos cicloalquilo mencionados en la definición de  $R^1$  pueden contener de 5 a 9 átomos de carbono, tales como ciclohexilo, ciclopentilo o cicloheptilo. Si  $R^1$  significa aralquilo, este grupo puede ser, por
15. ejemplo, bencilo, fenetilo o fenilpropilo.  $R^2$  puede significar un alquilo con  $C_{1-7}$  (tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo), un cicloalquilo con  $C_{5-9}$  (tal como ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo) o un grupo arilo (tal como fenilo o naftilo). Si  $R^3$  significa alquilo, este grupo puede con
20. tener preferentemente de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo. De los grupos aralquilo mencionados en la definición de  $R^3$  se citan a título de referencia el bencilo, fenetilo y fenilpropilo. Si  $R^3$  significa arilo, este grupo puede ser, por ejemplo, fenilo o nafti-
25. lo. Como se ha mencionado anteriormente,  $R^2$  y  $R^3$  pueden estar fijados para formar una cadena alquilenos con  $C_{5-9}$  opcionalmente substituida. X significa un grupo abandonador, pre

ferentemente un grupo que fomente la alquilización, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo cloro, bromo o yodo) o un grupo sulfato, fosfato o alquilarilsulfonato (por ejemplo un grupo tosilato o mesilato). - - - - -

5. En la variante a) del procedimiento de la invención, los compuestos de la fórmula general (II) se reducen preferentemente con hidrógeno nascente, un boruro de metal, tal como boruro potásico o cálcico, preferentemente boruro sódico, o por hidrogenación catalítica. Como catalizador, se utiliza preferentemente paladio o níquel. La reducción puede realizarse igualmente en medios acuosos u orgánicos. Como disolvente orgánico se aplica preferentemente un alcohol con  $C_{1-3}$ . Los compuestos de la fórmula general (II), utilizados como sustancias de partida, pueden prepararse condensando un compuesto de la fórmula general (III) con un compuesto de la fórmula general (V). La condensación puede realizarse por calentamiento de la mezcla de reaccionantes en ausencia de disolvente o en un medio disolvente orgánico, preferentemente benceno o tolueno, al punto de ebullición de la mezcla.
10. Si es necesario, puede añadirse a la mezcla de reacción un agente deshidratante, tal como carbonato potásico. Esta formación de base Schiff puede fomentarse por adición, a la mezcla de reacción, de una cantidad catalítica de una sal de amina, por ejemplo un cloruro de amina. - - - - -
- 15.
- 20.

25. En la variante b) del procedimiento de la invención, un compuesto de la fórmula general (III) se condensa con un compuesto de la fórmula general (IV) en un medio di-

solvente orgánico, preferentemente en un alcohol o dimetilformamida, al punto de ebullición de la mezcla de reacción. Según un método preferido, se añade a la mezcla de reacción una sustancia que pueda enlazarse a la molécula de partida durante la condensación. Si esta molécula es un haluro, se añade al sistema una sustancia básica, preferentemente un carbonato de metal alcalino (tal como carbonato potásico o sódico o bicarbonato sódico). - - - - -

5. En la variante c) del procedimiento (aspecto reivindicado) de la invención, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (III) con un compuesto de la fórmula general (V) en un medio disolvente orgánico, preferentemente un alcohol, por reducción del intermedio simultáneamente con o después de la condensación. La reducción se realiza por agitación de la mezcla en presencia de hidrógeno y un catalizador, a temperatura ambiente y bajo presión atmosférica. Como catalizador se utiliza un sistema de platino sobre carbón, paladio sobre carbón o níquel. - - - - -

10. Los compuestos de la fórmula general (III), utilizados como sustancias de partida según las variantes b) y c) del procedimiento de la invención, pueden prepararse reduciendo un compuesto de la fórmula general (VI) - - - - -



en la cual R tiene el mismo significado que el dado anteriormente. Esta reducción puede realizarse con un hidruro de me-

tal o por hidrogenación catalítica. En el último caso, el proceso se conduce preferentemente en un medio de alcohol, bajo una presión de 5 a 8 atmósferas. Puede utilizarse un catalizador de platino o, más preferentemente, de níquel Raney.

5. Las sales no tóxicas de adición ácida de los compuestos que tienen la fórmula general (I) se preparan por reacciones convencionales con ácidos orgánicos o minerales. Los maleatos de los compuestos de la fórmula general (I) poseen propiedades particularmente favorables. - - - - -

10. Los compuestos preparados y utilizados según la invención son excelentes beta-simpatólicos específicos para el corazón. Los efectos farmacológicos de estos nuevos compuestos se compararon con los de los tres agentes siguientes, bien conocidos, bloqueadores de los beta-receptores, utiliza

15. dos ampliamente en terapia: hidrocloreuro de 1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-propano-1-ol (hidrocloreuro de Propranolol, Inderal<sup>R</sup>), hidrocloreuro de 1-isopropilamino-3-(2-aliloxifenoxi)-propano-2-ol (hidrocloreuro de Oxprenolol, Trasicor<sup>R</sup>) y acetaniluro de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi) (Practolol, Dalzic<sup>R</sup>). - - - - -

20. Varios de los nuevos compuestos preparados y utilizados según la invención presentaron excelentes actividades en los ensayos farmacológicos. De estos compuestos, el maleato de 1-(1-naftiloxi)-4-ciclohexilaminobutano-2-ol, denominado a continuación "Compuesto A", demostró ser notoriamente preferible. La toxicidad aguda del Compuesto A, determinada

25.

en ratones después de administración intravenosa, es  $DL_{50} = 50$  mg/kg, siendo las toxicidades correspondientes del Propranolol, Oxprenolol y Practolol de 37,5 mg/kg, 45,5 mg/kg y 132,5 mg/kg, respectivamente. - - - - -

5. El Compuesto A, al igual que las tres sustancias de referencia, presentó efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos sobre el corazón de la rana aislado según el método de Straub. Los efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos del isoproterenol no pueden inhibirse con Oxprenolol y Propranolol, mientras que el Compuesto A es capaz de inhibir también este efecto perjudicial. - - - - -

10. El Compuesto A ejerce un efecto vasodilatador en ranas Trendellenburg (tiene lugar un aumento del 20 al 28% del número de gotas) mientras que las sustancias de referencia no influyen en el número de gotas. - - - - -

15. El Compuesto A, como las sustancias de referencia, disminuye el número de pulsaciones de preparados de corazón de rata Langendorff. De las cuatro sustancias ensayadas, el Compuesto A y el Propranolol demostraron ser las más activas por lo que se refiere a la reducción del aumento del régimen de pulsaciones provocado por isoproterenol. - - - - -

20. El Compuesto A, como las sustancias de referencia, no tiene influencia en el número ni en el volumen de las respiraciones de los conejos. - - - - -

25. Con respecto a la circulación coronaria a pecho

abierto de perros que respiraban artificialmente, la acción del Compuesto A es similar a la del Inderal, Trasicor y Dalzic, lo que significa que a pequeñas dosis no influencia el flujo coronario y que incluso a grandes dosis sólo disminuye el flujo o circulación coronaria en un pequeño grado. -

5. El Compuesto A no tiene efecto debilitante cardíaco sobre los preparados de corazón-pulmón de gato Starling. Este compuesto, cuando se prueba sobre gatos, inhibe la arritmia provocada por la Strophantine y disminuye la toxicidad de la Strophantine. A este respecto, la actividad del Compuesto A es superior que la del Oxprenolol y Practolol y aproximadamente igual a la del Propranolol. - - - - -

15. Es una característica muy importante que la actividad bloqueadora del Compuesto A supere las de las tres sustancias de referencia con respecto a la supresión de la arritmia de aconitina. Una ventaja importante de los nuevos compuestos preparados y utilizados según la invención, en comparación con las sustancias conocidas, es que son específicos para el corazón, por lo que pueden aplicarse más ampliamente en terapia, y que sus efectos secundarios indeseables son notablemente más débiles. Esta especificidad viene indicada característicamente, por ejemplo, por el hecho de que el Compuesto A, al tiempo que posee actividades substancialmente similares o incluso más fuertes en los distintos ensayos de antiarritmia que las sustancias de referencia, provoca espasmo bronquial en un grado considerablemente menor que las sustancias conocidas. - - - - -

El grado del espasmo bronquial, provocado por los compuestos en examen, puede determinarse como sigue: se hace que unos cerdos de Guinea inhalen un spray que contiene 0,3% de histamina. Este tratamiento provoca espasmo bronquial en los animales bajo control al cabo de 112 segundos. Cuando los animales se pretratan con Propranolol, Oxprenolol y Pracetolol, respectivamente, el espasmo bronquial aparece ya a los 20-25 segundos después de la inhalación, mientras que con los animales pretratados con el Compuesto A este efecto aparece sólo a los 75-80 segundos después del tratamiento con histamina. - - - - -

Se obtuvieron resultados similares en los ensayos de autocontrol realizados con cerdos de Guinea respecto al espasmo bronquial provocado por histamina. Según este ensayo, el Inderal, el Trasacor y el Dalzic disminuyen el período que transcurre hasta la aparición del espasmo bronquial en un 25-45%, mientras que el Compuesto A no tiene efecto sobre este período. - - - - -

Los compuestos preparados y utilizados según la invención pueden convertirse en composiciones farmacéuticas por mezcla de los mismos con diluyentes o vehículos inertes, no tóxicos, sólidos o líquidos, utilizables en la industria farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en composiciones sólidas, por ejemplo tabletas, tabletas recubiertas con películas, grageas enterodisolventes, píldoras o cápsulas, o en composiciones líquidas, tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones. Estas composiciones

pueden también contener opcionalmente otras sustancias tera  
péuticamente activas. - - - - -

Los representantes más ventajosos de los nuevos  
compuestos preparados y utilizados según la invención son

5. los siguientes: - - - - -

maleato de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-ciclohexilaminobutano,

maleato de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-isopropilaminobutano,

maleato de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-(fenilprop-2-il)-ami-  
nobutano, - - - - -

10. maleato de 1-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-4-isopropilamino-  
butano, - - - - -

maleato de 1-fenoxi-2-hidroxi-4-(1-fenilprop-2-il)-aminobuta  
no, y - - - - -

maleato de 1-fenoxi-2-hidroxi-4-ciclohexilaminobutano. - - -

15. La invención se ilustra con mayor detalle por me-  
dio de los siguientes Ejemplos no limitativos. - - - - -

Ejemplo 1

Una mezcla de 34,6 g (0,15 moles) de 3-hidroxi-4-  
(1-naftiloxi)-butilamina, 14,7 g (0,15 moles) de ciclohexano  
20. na y 400 ml de benceno seco se refluje durante 80 minutos.  
Después de ello, el benceno se evapora bajo presión reduci-  
da, se disuelve la base de Schiff obtenida como residuo en

- 400 ml de metanol y se hace reaccionar con 5,8 g de boruro sódico durante una hora bajo agitación y refrigeración con agua (a una temperatura que no sobrepase los 40°C). Después de 3 horas de permanecer en reposo, la mezcla se diluye con
5. 200 ml de agua y se extrae con 4x50 ml de cloroformo y los extractos de cloroformo se combinan, se secan y se evaporan. La base obtenida como residuo se disuelve en 100 ml de etanol y se hace reaccionar con 16 g de ácido maleico bajo calentamiento suave. Se obtienen 52,4 g de maleato de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-ciclohexilaminobutano; p.f.: 163-165°C
10. (después de recristalización a partir de etanol). DL<sub>50</sub> = 50 mg/kg. - - - - -

Ejemplo 2

- Una mezcla de 3,46 g (0,015 moles) de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-aminobutano, 1,47 g de ciclohexanona, 2 g de paladio sobre carbón al 8% y 20 ml de etanol se hidrogena a temperatura ambiente bajo presión atmosférica con agitación. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, el catalizador se elimina por filtración y se añaden 1,6 g de ácido maleico al
15. filtrado bajo calentamiento suave. Al enfriar, se separa maleato de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-ciclohexilaminobutano de la mezcla de reacción; p.f.: 163-165°C. - - - - -
- 20.

Ejemplo 3

- Una mezcla de 5,78 g (0,025 moles) de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-aminobutano, 4 g de acetona seca y 60 ml de
- 25.

- benceno se refluje durante una hora y la mezcla se evapora. El residuo, obtenido con un rendimiento del 100%, se disuelve en 60 ml de metanol y se añade 1 g de boruro sódico a la disolución agitada, en pequeñas porciones, dentro de un tiempo de una hora. La mezcla se deja reposar durante varias horas, se diluye con agua hasta el doble del volumen original y se extrae con 4x25 ml de cloroformo. Los extractos combinados se secan y luego se evapora el disolvente. El residuo se disuelve en 20 ml de metanol y se trata con 2,27 g de ácido maleico. Se obtienen 7,2 g de maleato de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-isopropilaminobutano; p.f.: 147-149°C (después de recristalización a partir de isopropanol). - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 4

- Una disolución de 9,2 g (0,04 moles) de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-aminobutano y 5,36 g (0,04 moles) de fenilacetona en 100 ml de benceno se refluje durante una hora. La mezcla se evapora y el residuo se disuelve en 100 ml de metanol y se reduce con 2 g de boruro sódico, como se ha descrito anteriormente. La base obtenida se trata con 4,3 g de ácido maleico para obtener maleato de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-(1-fenilprop-2-il)-aminobutano; p.f.: 152-155°C (después de recristalización a partir de etanol). - - - - -
- 15.
- 20.

Ejemplo 5

- Una mezcla de 18,1 g (0,1 moles) de 1-fenoxi-2-hidroxi-4-aminobutano, 9,8 g (0,1 moles) de ciclohexanona y
- 25.

- 180 ml de benceno seco se refluje durante 1,5 horas. El benceno se evapora, el residuo se disuelve en 170 ml de metanol y se añaden 2,5 g de boruro sódico en porciones a la disolución agitada, bajo refrigeración. La mezcla se deja reposar
5. durante un día, después de lo cual se diluye con agua hasta el doble de su volumen original y se extrae con éter. La fase etérica se seca y se evapora. La base libre, obtenida como residuo (p.f.: 92°C) se hace reaccionar en etanol con ácido maleico. De esta forma se obtiene maleato de 1-fenoxi-2-
10. hidroxí-4-ciclohexilaminobutano, que funde a 110-112°C. El producto puede cristalizarse a partir de dioxano. - - - - -

#### Ejemplo 6

- Una disolución de 9,05 g (0,05 moles) de 1-fenoxi-2-hidroxí-4-aminobutano y 6,7 g (0,05 moles) de fenilacetona
15. en 125 ml de benceno se refluje durante una hora. Se evapora el disolvente y la base de Schiff obtenida como residuo se disuelve en 80 ml de metanol. Después se añaden a la disolución 2,5 g de boruro sódico en pequeñas porciones, en un período de una hora, y la mezcla se deja reposar durante un
20. día. Entonces la mezcla se diluye con 100 ml de agua y se extrae con 3x50 ml de éter. Se combinan los extractos etéricos, se secan y se evaporan. El residuo se disuelve en 50 ml de etanol y se trata con 4,45 g de ácido maleico. De esta forma se obtiene maleato de 1-fenoxi-2-hidroxí-4-(1-fenilpropil-2-
25. amino)-butano, que funde a 123-124°C. - - - - -

#### Ejemplo 7

Una mezcla de 5 g de 1-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidro

- xi-4-aminobutano, 4 g de acetona seca y 50 ml de benceno se refluye durante una hora, después de lo cual se evaporan el disolvente y el exceso de acetona. La base de Schiff, obtenida como residuo, se disuelve en 50 ml de metanol y se reduce por adición a la mezcla de 0,76 g de boruro sódico en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La disolución en cloroformo se seca y se evapora y el residuo se disuelve en 10 ml de etanol. Esta disolución se trata con 2,14 g de ácido maleico para obtener 5,9 g de maleato de 1-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-4-isopropilaminobutano; p.f.: 127°C (después de recristalización a partir de acetato de etilo). - - - - -
- 5.
- 10.

#### Ejemplo 8

- Una mezcla de 92,4 g (0,406 moles) de 3-(1-naftiloxi)-3-hidroxi-4-aminobutano, 500 ml de amoníaco metanólico al 10% y 20 g de níquel Raney se hidrogena con agitación en una bomba de presión bajo una presión de 6 a 7 atmósferas. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se extrae con 100 ml de éter para obtener 8,46 g (90%) de 1-(1-naftiloxi)-2-hidroxi-4-aminobutano; p.f. 73-75°C. - - - - -
- 15.
- 20.

#### Ejemplo 9

- Se hidrogenan 88,6 g (0,5 moles) de 4-fenoxi-3-hidroxi-4-aminobutano con agitación en 500 ml de amoníaco metanólico al 10%, en presencia de 20 g de níquel Raney. La re-
- 25.

ducción se conduce bajo presión de 6 a 7 atmósferas. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para obtener 85 g (94%) de 1-fenoxi-2-hidroxi-4-aminobutano en forma de un aceite viscoso. Esta substancia se solidifica lentamente al reposar y puede tratarse directamente. - - - - -

Ejemplo 10

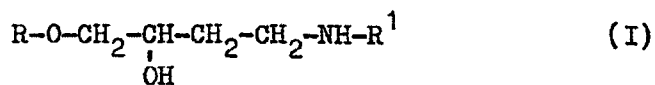
Una mezcla de 42,7 g (0,174 moles) de 1-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-3-cianopropano, 200 ml de amoníaco metanólico al 10% y catalizador de níquel Raney se hidrogena bajo una presión de 5 atmósferas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora para obtener un residuo viscoso que solidifica lentamente, con un rendimiento casi cuantitativo. Recristalizado a partir de acetato de etilo, el producto funde a 102-104°C. El 1-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxi-4-aminobutano bruto puede tratarse adicionalmente sin purificación. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

20. R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento de preparar derivados ariloxiaminobutanólicos y, más particularmente, para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) - - - - -



o de sus estereoisómeros o sales no tóxicas de adición ácida, en la cual fórmula - - - - -

R significa un grupo arilo opcionalmente sustituido, y -

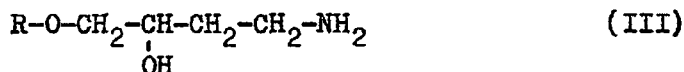
R<sup>1</sup> significa un grupo alquilo, cicloalquilo o aralquilo opcionalmente de anillo sustituido, - - - - -

5.

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (V)



en la cual R<sup>2</sup> significa hidrógeno, alquilo, aralquilo o arilo y R<sup>3</sup> significa alquilo, aralquilo o arilo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (III) - - - -



10. en la cual R tiene el mismo significado que el definido anteriormente y el producto obtenido se reduce simultáneamente con o después de la reacción, y si se desea, un compuesto de la fórmula general (I) se convierte en su sal no tóxica de adición de ácido o una sal de un compuesto de la fórmula general (I) se convierte en la base libre. - - - - -

15.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac

terizado porque la reacción se realiza en un medio disolvente orgánico con hidrogenación catalítica simultánea. - - - -

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el disolvente es un alcohol y el catalizador es un sistema de paladio sobre carbón. - - - - -

5.

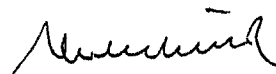
4.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR DERIVADOS ARILOXI-AMINOBTANOLICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecinueve hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

10.

MADRID, 17 FEB. 1975

P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.