



ESPAÑA

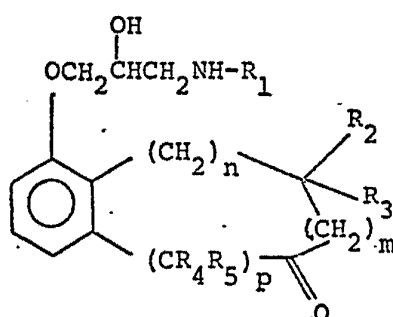
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 4681321	10 A1
21	22	FECHA DE PRESENTACION

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
3751/77	24.3.77	SUIZA
3753/77	24.3.77	SUIZA
43 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS 3-AMINO-2-HIDROXIPROPOXIA RILICOS.		
71 SOLICITANTE (ES) SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE CH-4002 Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES) Dr. Trevor Glyn Payne., Dr. Richard Berthold		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula I,



I

en donde

p es el número 0, n es el número 1 ó 2, y
5 m es el número 1,

ó p es el número 1, n es el número 1 y m es
el número 0 ó 1,

ó p es el número 1, n es el número 2 y m es el
número 0,

10 R₁ es alquilo de 3 a 7 átomos de carbono o un
radical fenilalquilo, fenoxialquilo o
feniltioalquilo conteniendo de 8 a 11 átomos
de carbono, el que facultativamente puede
estar monosustituído o disustituído

- 5 igual o diferentemente en el anillo fenílico por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno con número ordinal de 9 a 35, trifluometilo o ciano, el radical fenilo estando separado por a lo menos 2 átomos de carbono del átomo de nitrógeno al que está ligada R_1 .
- R_2 y R_3 , juntas, son alquileno de cadena lineal conteniendo de 4 a 6 átomos de carbono,
- 10 ó R_2 y R_3 , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando p es el número 0, y m y n significan el número 1, entonces R_2 y R_3 no pueden significar ambas hidrógeno, y
- 15 R_4 y R_5 , independientemente, significan hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Es preferible que p signifique el número 0 ó 1, y m y n el número 1, o que p signifique el número 1, m el número 0 y n el número 2.

- 20 El alquilo y/o alcoxi preferentemente contienen 1 ó 2 átomos de carbono, especialmente un átomo de carbono, a menos que se hagan otras indicaciones. El halógeno significa preferentemente cloro o bromo,

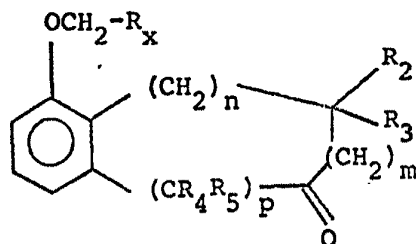
especialmente cloro. El alquileo contiene preferentemente 4 ó 5 átomos de carbono, especialmente 4 átomos de carbono. El fenilalquilo, fenoxialquilo y/o feniltioalquilo contienen preferentemente 2 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo; cuando contienen más de 2 átomos de carbono en la parte alquilo, entonces esta parte preferentemente es ramificada, especialmente en la posición α con relación al átomo de nitrógeno al que está ligado el radical R_1 ; cuando el radical está substituído en el anillo fenílico, entonces los substituyentes preferentemente se encuentran en la posición 3 y/ó 4; cuando el radical está disubstituído en el anillo fenílico, entonces estos substituyentes del anillo fenílico preferentemente son idénticos.

15 Cuando R_1 es alquilo, entonces este radical preferentemente contiene de 3 a 5 átomos de carbono, especialmente 3 ó 4 átomos de carbono, y preferentemente es ramificado, especialmente en la posición α con relación al átomo de nitrógeno al que está ligado el radical R_1 .

20 R_1 significa preferentemente alquilo o fenilalquilo, especialmente alquilo, R_2 y R_3 significan preferentemente ya sea alquilo, o juntas alquileo,

R_4 y R_5 significan preferentemente hidrógeno.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se reaccionan compuestos de fórmula II,



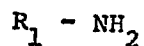
II

en donde R_2 a R_5 , m , n y p tienen los significados previamente indicados, y

R_x es un radical que proporciona un grupo 2-amino-1-hidroxietilo en la reacción con una amina,

10

con compuestos de fórmula III,



III

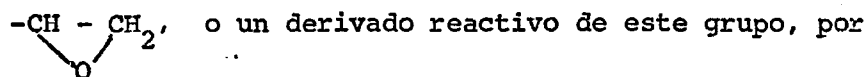
en donde R_1 tiene el significado previamente indicado.

La reacción de la invención es una aminación con una amina primaria. Esta puede efectuarse usando las condiciones conocidas para la producción de

15

compuestos 3-amino-2-hidroxi-propoxiarílicos conocidos.

Como grupo R_x puede emplearse, por ejemplo, el grupo



5 ejemplo un grupo de fórmula $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{Y}$, en donde Y es



halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo

$R_y-\text{SO}_2-\text{O}-$, en donde R_y es fenilo, toliilo o alquilo inferior.

Y significa especialmente cloro. La reacción

10 se lleva a cabo preferentemente en un disolvente orgánico

que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,

por ejemplo en un éter tal como dioxano. Facultativamente

puede emplearse como disolvente un exceso

del compuesto de fórmula III. También es conveniente

15 efectuar la reacción con fusión. La temperatura de la

reacción es de, por ejemplo, entre aprox. 20 y aprox.

200°C, con preferencia la temperatura de ebullición de

la mezcla de la reacción, a menos que se efectúe con

fusión.

20 Los compuestos de fórmula I pueden existir

en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

A partir de los compuestos de fórmula I en forma libre

pueden obtenerse en forma de por sí conocida las sales

de adición de ácido, por ejemplo el bis[base]fumarato

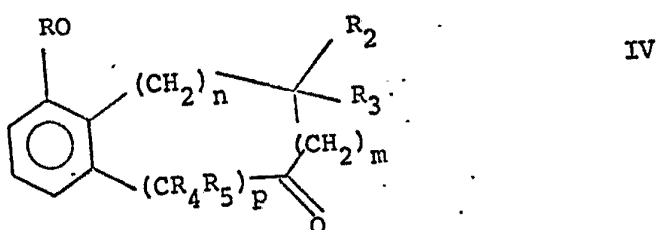
o el hidrogenmaleato, y viceversa.

En los compuestos de fórmula I, el átomo de carbono de la cadena lateral hidroxipropoxi, que sostiene al grupo hidroxilo, está substituído asimétricamente; por lo tanto, los compuestos pueden existir en forma de racematos o de compuestos ópticamente activos. Cuando R_2 y R_3 ó R_4 y R_5 no son idénticas, entonces los compuestos pueden existir en forma de mezcla de diastereo-
isómeros. Cuando un átomo de carbono en la posición α con relación al grupo carbonilo lleva un átomo de hidrógeno, entonces puede ocurrir la epimerización en este átomo de carbono, especialmente bajo condiciones básicas. Se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde R_2 y R_3 ó R_4 y R_5 son idénticas, y que tienen la configuración (S) en el átomo de carbono asimétricamente substituído de la cadena lateral hidroxipropoxi.

Los enantiomorfos o diastereoisómeros de los compuestos de fórmula I pueden ser obtenidos en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante disociación con ácidos ópticamente activos o llevando a cabo la reacción de la invención a partir de los productos de partida correspondientes, ópticamente activos.

Los productos de partida pueden ser obtenidos en forma análoga a métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula II se obtienen, por ejemplo, mediante escisión de éter en los compuestos correspondientes de fórmula IV,

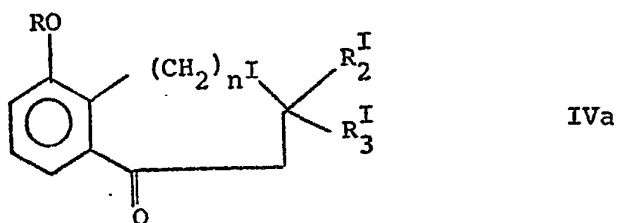


en donde R_2 a R_5 y m , n y p tienen los significados previamente indicados, y

R es metilo o bencilo,

y subsiguiente O-alkilación del grupo HO de los fenoles obtenidos a un grupo $-OCH_2R_x$.

Los compuestos de fórmula IVa,



en donde R tiene el significado previamente indicado,

n^I significa el número 1 ó 2,

y R_2^I y R_3^I juntas, son alquileo de cadena lineal

conteniendo de 4 a 6 átomos de carbono,

5 o R_2^I y R_3^I independientemente, significan hidrógeno

o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

con la condición de que cuando n^I signi-

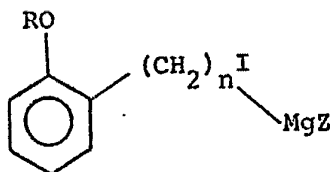
fica el número 2, entonces R_2^I y R_3^I no

pueden significar al mismo tiempo hidró-

10 geno,

se obtienen, por ejemplo mediante una reacción según

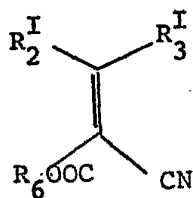
Grignard de compuestos de fórmula V,



en donde R y n^I tienen los significados previamente
indicados,

15 y Z significa cloro o bromo,

con compuestos de fórmula VI,

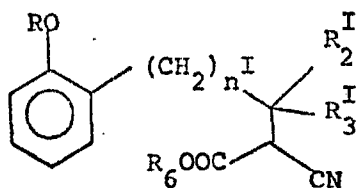


VI

en donde R_2^I y R_3^I tienen los significados previamente indicados,

y R_6 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, subsiguiente hidrólisis de los compuestos resultantes de fórmula VII,

5

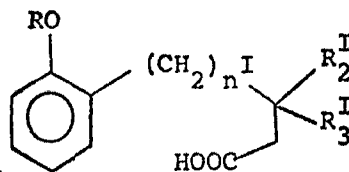


VII

en donde R , R_2^I , R_3^I , R_6 y n^I tienen los significados previamente indicados,

subsiguiente escisión de CO_2 de los productos de la reacción resultantes, y subsiguiente ciclización de los compuestos resultantes de fórmula VIII,

10



VIII

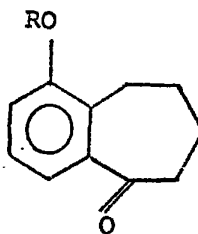
en donde R , R_2^I , R_3^I y n^I tienen los significados previamente indicados,

por ejemplo, con ácido polifosfórico.

5 Cuando en los compuestos de fórmula VIII n^I significa el número 1, y R_2^I y R_3^I significan ambos hidrógeno, entonces es preferible reaccionar cian-etileno con los compuestos de fórmula V, y después de la hidrólisis se obtienen directamente los compuestos correspondientes de fórmula VIII.

10

Los compuestos de fórmula IVaa,

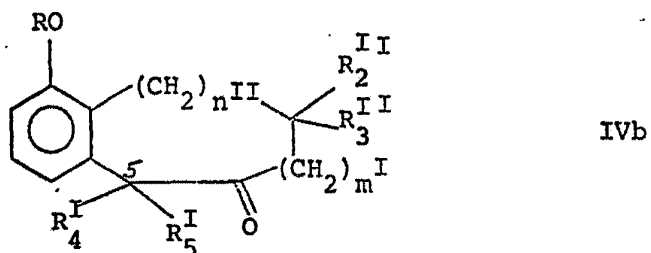


IVaa

en donde R tiene el significado previamente indicado, se obtienen, por ejemplo, mediante oxidación de los

benzuber-5-oles correspondientes, por ejemplo, con ácido crómico o dióxido de manganeso.

Los compuestos de fórmula IVb,



en donde R tiene el significado previamente indicado,

5 R_2^{II} y R_3^{II} , juntas, son alquileo de cadena lineal conteniendo de 4 a 6 átomos de carbono,

ó R_2^{II} y R_3^{II} , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

10 R_4^I y R_5^I , independientemente, significan alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

y n^{II} significa el número 1 y m^I significa el número 0 ó 1,

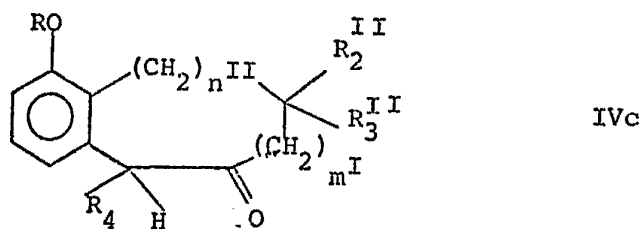
o n^{II} significa el número 2 y m^I significa el número 0,

15

se obtienen, por ejemplo, mediante alquilación de los compuestos correspondientes monoalquilados en la

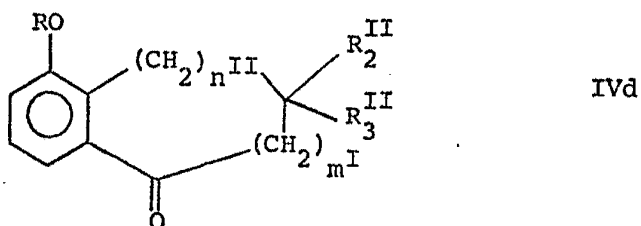
posición 5.

Los compuestos de fórmula IVc,



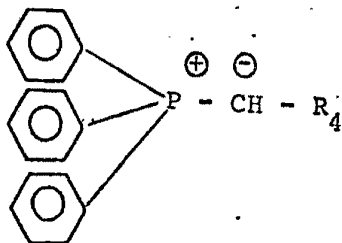
en donde R, R₂^{II}, R₃^{II}, R₄, n^{II} y m^I tienen los significados previamente indicados,

5 se obtienen, por ejemplo, mediante reacción según Wittig de compuestos de fórmula IVd,

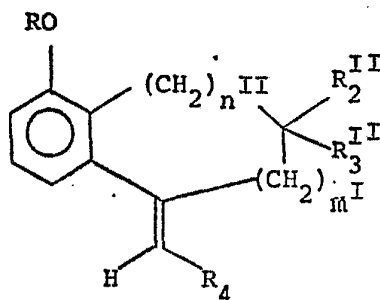


en donde R, R₂^{II}, R₃^{II}, n^{II} y m^I tienen los significados previamente indicados,

con un compuesto de fórmula IX,



en donde R_4 tiene el significado previamente indicado, y subsiguiente reacción de los compuestos resultantes de fórmula X,

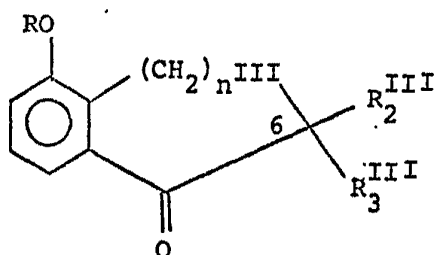


5 en donde R , R_2^{II} , R_3^{II} , R_4 , n^{II} y m^I tienen los significados previamente indicados,

con trinitrato de talio en presencia de un alcohol inferior primario. Cuando en los compuestos de fórmula X m^I es el número 0 y ninguno de los radicales R_2^{II} y R_3^{II} es hidrógeno, entonces estos compuestos de

fórmula X también pueden ser obtenidos mediante conversión de los compuestos correspondientes de fórmula IVd, a través de una reacción según Grignard, en los carbinoles correspondientes y subsiguiente separación de agua.

Los compuestos de fórmula IVda,



IV da

en donde R tiene el significado previamente indicado,

n^{III} es el número 1 ó 2,

R_2^{III} y R_3^{III} , juntas, son alquileo de cadena

10 lineal conteniendo de 4 a 6 átomos de carbono,

ó R_2^{III} y R_3^{III} , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15 con la condición de que R_2^{III} y R_3^{III} no pueden significar ambas al mismo tiempo hidrógeno,

se obtienen, por ejemplo, mediante monoalquilación o

dialquilación de los compuestos correspondientes no
substituídos en la posición 6.

En cuanto no se describa particularmente
la producción de los materiales de partida necesarios,
5 éstos son conocidos o pueden ser producidos y purifica-
dos de acuerdo con procedimientos conocidos o en forma
análoga a los procedimientos descritos aquí o en los
ejemplos o en forma análoga a procedimientos de por sí
conocidos.

10 Los compuestos de fórmula I, es decir los
compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sus
sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables,
poseen propiedades farmacológicas interesantes. Por lo
tanto, dichos compuestos pueden ser empleados como medi-
15 camentos.

Los compuestos exhiben efectos metabólicos
interesantes, ya que inhiben la movilización de glucosa
y ácidos grasos en la sangre, inducida por el stress
psíquico.

20 Debido a su efecto metabólico, los compues-
tos pueden ser usados, por ejemplo, en condiciones que
conducen a una movilización indeseable de ácidos grasos
y glucosa, causada por el stress psíquico.

Los compuestos poseen, además, un efecto bloqueador sobre los β -receptores adrenérgicos y, por lo tanto, pueden ser usados inter alia para la profilaxis y terapia de enfermedades coronarias, especialmente para el tratamiento de Angina pectoris.

Debido a su efecto antiarrítmico, los compuestos son adecuados, además, para el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco.

De los compuestos de fórmula I en forma ópticamente activa, los antípodos (S) con relación al átomo de carbono de la cadena lateral hidroxipropoxi que sostiene al grupo hidroxilo, generalmente son más activos que los antípodos (R) correspondientes en las indicaciones antes citadas.

Los compuestos de fórmula I exhiben además un efecto salidiurético. Debido a este efecto, dichos compuestos son adecuados para ser empleados como salidiuréticos, por ejemplo para el tratamiento del edema y de la hipertonia.

Los compuestos de los ejemplos 1 y 2 son particularmente interesantes farmacológicamente.

La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I en

forma libre o en forma de una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerable. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos, empleando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

5 En los ejemplos no limitativos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 1-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-
6,7,8,9-tetrahidro-7,7-dimetil-5H-benzo-
ciclohepten-6-ona

2,2 g de 1-(3-cloro-2-hidroxi-propoxi)-
5 6,7,8,9-tetrahidro-7,7-dimetil-5H-benzociclohepten-6-ona
bruta en 20 cc de dioxano y 10 cc de ter-butilamina se
hierven a 130° en un autoclave durante 20 horas, luego
se concentra y se reparte entre solución acuosa de
ácido tartárico al 10% y éter. La parte acuosa se alcali-
10 liniza y se extrae con éter. (P.F. del hidrogenmaleato
del compuesto del título: 186-188° - de etanol).

El material de partida puede obtenerse como
sigue:

- a) Una solución de 44,0 g de 5-metoxi-1-
15 tetralona en tetrahidrofurano se añade, por gotas,
a una suspensión de 21 g de hidruro de sodio en
tetrahidrofurano. La mezcla se reacciona luego con
una solución de 142 g de yoduro de metilo en
tetrahidrofurano. Se obtiene la 5-metoxi-2,2-
20 dimetil-1-tetralona. (P.E. 162-170°/12 mm de Hg).
- b) Se reacciona una solución de yoduro de
metilmagnesio (producida de 68,7 g de yoduro de

metilo y 11,9 g de limaduras de magnesio en éter) con una solución de 66,5 g de 5-metoxi-2,2-dimetil-1-tetralona en éter, a la solución de la reacción se le añade una solución de 62 g de
5 cloruro de amonio en agua, el carbinol resultante se extrae con éter y, después de haberlo disuelto en benceno, se le añade 0,5 g de ácido tolueno-p-sulfónico. Después de la purificación cromato-
10 gráfica sobre Alox básico con éter de petróleo, se obtiene el éter metil-1-[5,6,7,8-tetrahidro-6,6-dimetil-5-metilen-naftílico] (aceite bruto - usado directamente para la reacción siguiente).

c) 125 g de trihidrato de trinitrato de talio en metanol se reaccionan con 55 g de éter
15 metil-1-[5,6,7,8-tetrahidro-6,6-dimetil-5-metilen-naftílico] en benceno, el nitrato de talio resultante se separa mediante filtración y la solución se extrae con cloruro de metileno. La 6,7,8,9-tetrahidro-1-metoxi-7,7-dimetil-5H-benzociclo-
20 hepten-6-ona tiene un P.F. de 58-59° (de hexano).

d) 4,0 g de 6,7,8,9-tetrahidro-1-metoxi-7,7-dimetil-5H-benzociclohepten-6-ona se hierven al
reflujo durante 20 horas junto con 45 cc de ácido

acético y 5 cc de solución de bromuro de hidrógeno al 48%, la solución se concentra a continuación, se diluye con agua y se extrae con éter. El 6,7,8,9-tetrahidro-7,7-dimetil-6-oxo-5H-benzociclohepten-1-ol, obtenido después de separar el disolvente, tiene un P.F. de 152-154° (de tolueno).

e) 2 gotas de piperidina se añaden a una solución de 1,8 g de 6,7,8,9-tetrahidro-7,7-dimetil-6-oxo-5H-benzociclohepten-1-ol en 8 cc de epiclorhidrina y la mezcla se agita a 100° durante 4 horas. La solución se concentra mediante evaporación, se recoge en éter, se filtra y se concentra, con lo cual se obtiene la 1-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-6,7,8,9-tetrahidro-7,7-dimetil-5H-benzociclohepten-6-ona bruta.

EJEMPLO 2: 8'-(3-ter-butilamino-2-hidroxipropoxi)-espiro[ciclopentan-1,2'(1'H)-naftalen]-4'(3'H)-ona

Se procede en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, a partir de 8'-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-espiro[ciclopentan-1,2'(1'H)-naftalen]-4'(3'H)-ona y se obtiene el compuesto del título (P.F. del

hidrogenmaleato: 188-190° - de etanol).

El material de partida puede obtenerse como sigue:

- a) Una solución de 39,9 g de éster etílico del ácido ciclopentilidencianoacético en 350 cc de tetrahidrofurano se añade, por gotas, a una solución de cloruro de 2-metoxibencilmagnesio (producida a partir de 5,3 g de magnesio y 31,2 g de cloruro de 2-metoxibencilo en 400 cc de éter) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añade luego 300 cc de solución de cloruro de amonio al 15%, el producto se extrae con éter y la solución de éter se concentra. Se obtiene el éster etílico del ácido α -ciano-{1-(2-metoxibencil)ciclopentano}-acético bruto, el que se destila a 140-180°/0,002 mm de Hg (usado en forma bruta para la reacción siguiente).
- b) 33,6 g de hidróxido de potasio se añaden a una solución de 32,4 g de éster etílico del ácido α -ciano-{1-(2-metoxibencil)ciclopentano}-acético en 300 cc de etilenglicol, y la solución se agita a 180° durante 40 horas. La solución se enfría, se vierte sobre agua de hielo, y los pro-

ductos laterales neutros se separan mediante extracción con éter. La parte acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. Después de concentrar el disolvente, se obtiene el

5 ácido [1-(2-metoxibencil)ciclopentano]acético (P.F. 85-87° - de hexano).

c) 5,7 g de ácido [1-(2-metoxibencil)-ciclopentano]acético se añaden a 110°, con agitación, a 30 g de ácido polifosfórico y se sigue agitando

10 durante 10 minutos. La mezcla se enfría y se le añade 250 cc de agua. Mediante extracción con éter y concentración del extracto de éter, se obtiene la 8'-metoxi-espiro[ciclopentan-1,2'(1'H)-naftalen]-4'(3'H)-ona (P.F. 62-66° - usada directamente para la reacción siguiente).

15

d) Se procede en forma análoga al ejemplo 1, etapa d), a partir de 8'-metoxi-espiro[ciclopentan-1,2'(1'H)-naftalen]-4'(3'H)-ona y se obtiene la

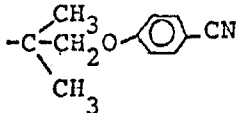
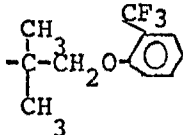
8'-hidroxi-espiro[ciclopentan-1,2'(1'H)-naftalen]-4'(3'H)-ona (P.F. 163-165° - de tolueno).

20

e) Se procede en forma análoga al ejemplo 1, etapa e), a partir de 4,6 g de 8'-hidroxi-espiro-

[ciclopentan-1,2'(1'H)-naftalen]-4'(3'H)-ona y
se obtiene la 8'-(3-cloro-2-hidroxipropoxi)-espirc-
[ciclopentan-1,2'(1'H)-naftalen]-4'(3'H)-ona
(bruta).

- 5 Los compuestos siguientes de fórmula I
pueden obtenerse en forma análoga a los ejemplos 1 y
2 mediante reacción de los compuestos correspondientes
de fórmula II, en donde R_x es $\begin{array}{c} \text{-CHCH}_2\text{-Cl} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, con los com-
10 puestos correspondientes de fórmula III:

Ej. No.	R ₁	R ₂	R ₃
3	-C(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ -	
4	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃	-CH ₃
5	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃	-CH ₃
6		-CH ₃	-CH ₃
7	-C(CH ₃) ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅
8	-C(CH ₃) ₃	-H	-H
9		-CH ₃	-CH ₃
10 [*]	-C(CH ₃) ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H
11	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃	-CH ₃
12	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃	-CH ₃
13	-C(CH ₃) ₃	-H	-H
14	-C(CH ₃) ₃	-H	-H
15	-C(CH ₃) ₃	-H	-H
16	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃	-CH ₃

* mezcla de diaestereoisómeros 1:1

Ej. No.	R ₄	R ₅	m	n	p	P.F.
3	-	-	1	1	0	b 119-121°
4	-	-	1	2	0	hma 152-134°
5	-	-	1	1	0	hma 194-196°
6	-	-	1	1	0	hma 150-152°
7	-	-	1	1	0	f 208-210°
8	-	-	1	2	0	f 212-216°
9	-	-	1	1	0	f 173-175°
10 *	-	-	1	1	0	f 215-217°
11	-H	-H	0	1	1	f 205-208°
12	-H	-H	1	1	1	f 211-213°
13	-CH ₃	-CH ₃	1	1	1	f 206-208°
14	-H	-H	1	1	1	f 203-205°
15	-CH ₃	-CH ₃	0	1	1	b 130-132°
16	-CH ₃	-CH ₃	0	2	1	f 210-212°

* mezcla de diastereoisómeros 1:1

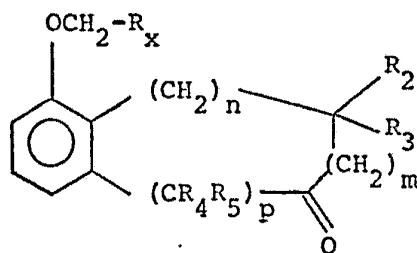
b = en forma libre

hma = hidrogenmaleato

f = bis[base]fumarato

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno
 con número ordinal de 9 a 35, trifluometilo
 o ciano, el radical fenilo estando separado
 por a lo menos 2 átomos de carbono del
 átomo de nitrógeno al que está ligada R_1 ,
 R_2 y R_3 , juntas, son alquilenos de cadena lineal con-
 teniendo de 4 a 6 átomos de carbono,
 o R_2 y R_3 , independientemente, son hidrógeno o alquilo
 de 1 a 4 átomos de carbono, con la condi-
 ción de que cuando p es 1 número 0 y m y n
 significan el número 1, entonces R_2 y R_3
 no pueden significar ambas hidrógeno, y
 R_4 y R_5 , independientemente, significan hidrógeno o
 alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque
 se reaccionan compuestos de fórmula II,



II

129

en donde R_2 a R_5 , m , n y p tienen los significados
previamente indicados, y

R_x es un radical que proporciona un grupo
2-amino-1-hidroxietilo en la reacción con

5 una amina,

con compuestos de fórmula III,



en donde R_1 tiene el significado previamente indicado,
y los compuestos de fórmula I resultantes se obtienen
en forma libre o en forma de sal de adición de ácido.

10 2.- Procedimiento para preparar compuestos
3-amino-2-hidroxipropoxiarilicos; tal y como queda sus-
tancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 14 FEB. 1979

SANDOZ, A.G.

J. de los GÓMEZ ABENYO Y POMBO

Dr. P. Firmador J. Sandoz Sier

3700/RR/MD

pe