

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	474223	10	A 1
21	FECHA DE PRESENTACION	16 OCT. 1978	22	

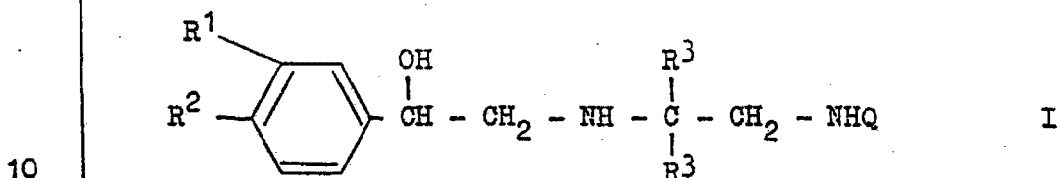
20 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

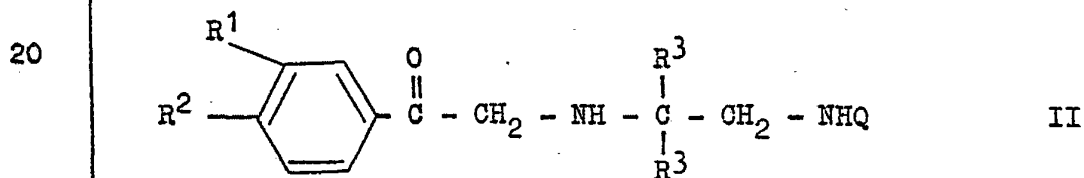
30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	52553/76		16 de diciembre de 1.976		INGLATERRA
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7C;AGAK		465.149
64	TITULO DE LA INVENCION				
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DE FENILETILAMINAS.				
71	SOLICITANTE (S)				
	IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra.				
72	INVENTOR (ES)				
	GERAINT JONES, JOHN PRESTON, DAVID SUMMERS THOMSON.				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	GOMEZ--ACEBO				

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres de feniletilaminas que poseen actividad antiinflamatoria cuando se aplican localmente a una zona inflamada.

5 De acuerdo con la invención se proporciona un procedimiento para preparar un éster de la siguiente fórmula



15 en la que R¹ y R² son ambos radicales pivaloiloxi ó isovaleriloxi; ó R¹ es un radical pivaloioximetilo y R² es un radical pivaloiloxi; ó R¹ es un radical isovaleriloximetilo y R² es un radical isovaleriloxi; R³ es hidrógeno o un radical metilo; y Q es un radical fenilacetilo o fenoxiacetilo; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable; caracterizado porque comprende reducir un compuesto de fórmula:



25 en donde R¹, R², R³ y Q se definen como anteriormente, por medio de un borohidruro de metal alcalino, en un diluyente o disolvente, a una temperatura del orden de -20°C a +30°C; tras lo cual, cuando se desea una sal de adición de ácido, se hace reaccionar un éster de fórmula I, en forma de la base libre, con un ácido que proporcione un anión farmacéuticamente aceptable.

30

Se observará que un éster de fórmula I posee un átomo de carbono asimétrico, a saber, el que porta el radical hidroxil y, por tanto, puede existir en una forma racémica y en dos ópticamente activas. Se entenderá que esta invención comprende la producción de las formas racémicas de un éster de fórmula I y de cualquier forma ópticamente activa que posea actividad antiinflamatoria, siendo bien conocido cómo una forma racémica puede resolverse en sus formas ópticamente activas, y cómo puede obtenerse dicha forma ópticamente activa por síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos, y cómo pueden determinarse las propiedades farmacológicas por el ensayo standard que se consigna más adelante.

Los ésteres de fórmula I que son particularmente preferidos por sus propiedades anti-inflamatorias, son:

1- $\left[3,4\text{-bis(pivaloiloxi)fenil}\right]$ -2- $\left[2\text{-(2-fenilacetamido)etilamino}\right]$ etanol;

1- $\left[3,4\text{-bis(pivaloiloxi)fenil}\right]$ -2- $\left[1,1\text{-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino}\right]$ etanol;

1- $\left[3,4\text{-bis(pivaloiloxi)fenil}\right]$ -2- $\left[1,1\text{-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino}\right]$ etanol;

1- $\left[3,4\text{-bis(pivaloiloxi)fenil}\right]$ -2- $\left[2\text{-(fenoxiacetamido)etilamino}\right]$ etanol;

1- $\left[3,4\text{-bis(isovaleriloxi)fenil}\right]$ -2- $\left[2\text{-(2-fenilacetamido)etilamino}\right]$ etanol;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una sal de adición de ácido particular de un éster de la fórmula I es una sal de este tipo derivada de un ácido que ofrezca un anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico,

fosfórico o sulfúrico, o de un ácido orgánico, por ejemplo ácido oxálico, tartárico, láctico, fumárico, cítrico, acético, salicílico, benzoico, beta-naftoico, metanosulfónico o adípico. De estas sales se prefieren el hidrocloreuro y el hidrobromuro.

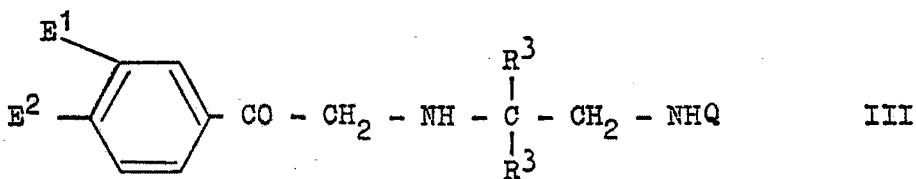
5

La reducción puede realizarse usando borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente o diluyente, por ejemplo acetonitrilo, metanol, etanol, 2-propanol ó ácido acético, y a temperaturas entre -20° y 30°C . Cuando se emplea cianoborohidruro, es preferible efectuar la reacción en presencia de ácido acético.

10

Los materiales de partida necesarios de fórmula II pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de un derivado de dihidroxiacetofenona de fórmula:

15

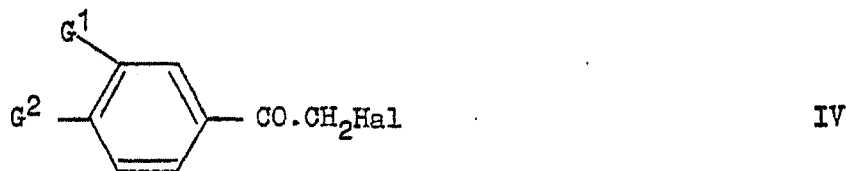


en la que E^1 es un radical hidroxilo o hidroximetilo, E^2 es un radical hidroxilo y R^3 y Q se definen como anteriormente, con cloruro de pivaloilo o cloruro de isobutirilo, preferiblemente en presencia de ácido trifluoroacético para reducir al mínimo cualquier tendencia a la N-acilación.

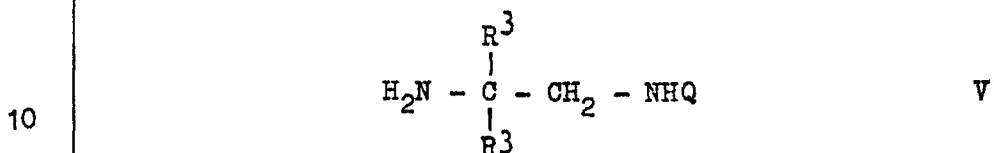
20

Los derivados de dihidroxiacetofenona de fórmula III pueden obtenerse, como se ilustra en los siguientes ejemplos, por hidrogenólisis catalítica de los correspondientes dibenciléteres (fórmula III, E^1 = radical benciloxi o benciloximetilo; E^2 = radical benciloxi), los cuales pueden obtenerse a partir de los apropiados derivados de 2-bromo- ó 2-cloro-acetofenona, de fórmula:

30



5 en la que G¹ es un radical benciloxi o benciloximetilo, G² es un radical benciloxi y Hal es cloro o bromo, por reacción con un derivado diamínico de fórmula:



en la que R³ y Q se definen como anteriormente. Alternativamente, los derivados de dihidroxiacetofenona de fórmula III pueden obtenerse por hidrólisis ácida de los correspondientes diacetatos (fórmula III, E¹ = radical acetoxi o acetoximetilo; E² = radical acetoxi), por ejemplo usando metanol conteniendo 2 % v/v de ácido bromhídrico a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de reflujo. Los materiales de partida de diacetato requeridos pueden obtenerse por reacción de la adecuada acetoxi-2-bromo- ó 2-cloro-acetofenona (similar a los compuestos de fórmula IV) con un derivado diamínico de fórmula V.

Podrá apreciarse que los derivados de acetofenona de partida de fórmula II pueden obtenerse convenientemente in situ a partir de sus correspondientes sales de adición de ácido durante el proceso de la invención, puesto que las mezclas de reacción de borohidruro sódico son normalmente de carácter alcalino.

El éster de fórmula I en forma de base libre puede ser convertido en una sal de adición de ácido farmacéuticamen

te aceptable, haciéndolo reaccionar con un ácido apropiado tal como se define precedentemente, y por medios convencionales para impedir la hidrólisis del éster. Alternativamente, cuando se requiere un hidrocioruro o hidrobromuro, éste se puede obtener produciendo una cantidad estequiométrica de haluro de hidrógeno in situ por hidrogenación catalítica del haluro de bencilo apropiado, preferiblemente en un solvente o diluyente inerte tal como etanol, y a la temperatura ambiente normal o casi normal.

10 Los ésteres de la fórmula I se usan convenientemente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

15 Como ya se ha dicho, los ésteres de la fórmula I poseen actividad antiinflamatoria cuando se aplican localmente a una zona inflamada y, por lo tanto, son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades o estados inflamatorios de la piel en animales de sangre caliente.

20 Las propiedades antiinflamatorias de un éster de la fórmula I pueden demostrarse en un ensayo standard que consiste en la inhibición de una inflamación inducida con aceite de crotón en la oreja de un ratón. La actividad de un éster individual de la fórmula I en este ensayo depende de su estructura química particular, pero determinados ésteres de la fórmula I descritos en la presente produjeron una inhibición considerable de la inflamación aplicando localmente una dosis de 0,1 mg o 25 menos en cada oreja, sin signos de sobretoxicidad.

30 En general, puede usarse un éster de fórmula I en el tratamiento de enfermedades o estados inflamatorios de la piel en forma análoga a la que se emplean otros agentes antiinflamatorios conocidos, por ejemplo los esteroides activos localmente.

5 Cuando se emplea para el tratamiento local de una zona inflamada que afecta la piel de un animal de sangre caliente, tal como el hombre, un éster de fórmula I puede administrarse localmente a una dosis de $10 \mu\text{g}$ a 15 mg/cm^2 , o a una dosis equivalente de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y, de ser necesario, se repite la dosis a intervalos de, por ejemplo, 4 a 12 horas. Se apreciará que la cantidad diaria total administrada de un éster de fórmula I depende del tamaño y severidad de la inflamación de que se trata.

10 A modo de ejemplo, cuando se usa 1-[3,4-bis(pivaloiloxi)fenil]-2-[1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino]etanol para el tratamiento local de una zona inflamada de la piel de un animal de sangre caliente, por ejemplo el hombre, se administra localmente una dosis del orden de $1 \mu\text{g}$ a 5 mg/cm^2 , o una cantidad equivalente de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo y, si fuese necesario, se repite la dosis a intervalos de 4 a 12 horas.

15 Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan la invención. Con respecto a dichos ejemplos, cabe señalar lo siguiente:

20 (i) Salvo indicación en contrario, todos los procedimientos se efectuaron a la temperatura ambiente (entre 18 y 26 °C) y a presión atmosférica, y todas las evaporaciones se hicieron por rotación bajo presión reducida;

25 (ii) Cuando se dan datos espectroscópicos infrarrojos (IR) éstos se presentan en forma de valores de absorbancia (ν máx.) para radicales característicos;

30 (iii) Cuando se dan datos de resonancia magnética nuclear (RMN) éstos se presentan en forma de cambios químicos (va

lores delta) para protones característicos, relativos a silano de tetrametilo (STM) standard, determinados en d_6 -DMSO como disolvente (salvo indicación en contrario) y a 100 MHz; y

5 (iv) Cuando se indican rendimientos, éstos son puramente ilustrativos y no deben considerarse como los máximos obtenibles.

Ejemplo 1

10 Se enfrió una suspensión de 2-[1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino]-3',4'-bispivaloiloxi trifluoroacetato de acetofenona (3,3 g) en propan-2-ol (25 ml) a -10°C y se agregó borohidruro de sodio (0,56 g) en dos porciones con una porción de metanol intercalada (10 ml). Después de 45 minutos a -10°C se agregó una solución acuosa saturada (50 ml) de cloruro de sodio y se extractó la mezcla con éter (3 x 80 ml). La

15 evaporación de los extractos etéreos deshidratados (MgSO_4) dió 1-[3,4-bis(pivaloiloxi)fenil]-2-[1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)amino]etanol como la base libre (3,2 g), la que se disolvió sin purificación en etanol (50 ml). A esta solución de etanol se agregó bromuro de bencilo (0,6 ml) y luego se hidrogenó la mezcla en presencia de paladio sobre carbono al 10 %

20 (0,5 g) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se separó por filtración por medio de diatomita. Se lavó el residuo con etanol (20 ml) y se evaporaron el filtrado de etanol combinado con los líquidos de lavado.

25 El residuo obtenido se trituró con éter (200 ml) para obtener 1-[3,4-bis(pivaloiloxi)fenil]-2-[1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino]-bromhidrato de etanol (2,1 g); p.f. $156-158^{\circ}\text{C}$ (después de cristalizado a partir de etanol-éter).

30 En forma similar, salvo que el bromuro de bencilo fué reemplazado por una cantidad equivalente de cloruro de bencilo,

se obtuvo el clorhidrato correspondiente en forma de sólido; p. f. 129-132°C.

El material inicial 2- \int 1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino \int -3',4'-bis(pivaloiloxi)trifluoroacetato de acetofenona se obtuvo en forma análoga a la del compuesto correspondiente 2-(2-fenilacetamido)etilamino en el ejemplo 2, en forma de sólido, en rendimiento del 85 %; p.f. 183-185°C, por acilación de 2- \int 1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino \int -3',4'-dihidroxiacetofenona con cloruro de pivaloilo en ácido trifluoroacético.

El material inicial 2- \int 1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino \int -3',4'-dihidroxiacetofenona se obtuvo en forma de espuma, de pureza satisfactoria para la acilación, por hidrogenólisis de 2- \int 1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino \int -3',4'-bis(benciloxi)bromhidrato de acetofenona, en forma análoga a la descrita para 2- \int 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino \int -3',4'-bis(benciloxi)bromhidrato de acetofenona en el ejemplo 2.

El derivado inicial de 3',4'-bis(benciloxi)acetofenona se preparó también en un rendimiento del 67 % por analogía con el compuesto correspondiente en el ejemplo 2, a partir de 2-bromo-3',4'-bis(benciloxi)acetofenona y N-(2-amino-2-metilpropil)-2-fenoxiacetamida; p.f. 137-139°C.

El compuesto N-(2-amino-2-metilpropil)-2-fenoxiacetamida puede prepararse en forma análoga a la descrita para N-(2-amino-2-metilpropil)-2-fenilacetamida en el ejemplo 2, y su punto de fusión fué de 55-56°C después de recristalizado en etanol acuoso.

EJEMPLO 2

Usando un procedimiento similar al descrito en el

ejemplo 1, se obtienen los siguientes ésteres de fórmula I en rendimientos de 45-65 % (en forma de sus bromhidratos):

(i) 1-[3,4-bis(pivaloiloxi)fenil]-2-[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino]-etanol, p.f. 134-136°C;

(ii) 1-[3,4-bis(isovaleriloxi)fenil]-2-[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino]-etanol, p.f. 80-85°C.

Los ésteres se obtienen en la forma descrita en el ejemplo 1 por reducción de los correspondientes derivados de acetofenona con un exceso de borohidruro sódico, seguido por la formación de sales, bien en la forma descrita en el ejemplo 1 (por hidrogenación en presencia de una cantidad estequiométrica de bromuro de bencilo) o por reacción con un ligero exceso de solución de bromuro de hidrógeno etéreo, de forma convencional.

Los derivados de acetofenona se preparan por acilación de la correspondiente 3',4'-dihidroxi-acetofenona, como sigue:

Se agregó cloruro de pivaloilo (1,85 ml) a una suspensión de 2-[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etil]amino-3',5'-dihidroxiacetofenona (1,8 g) en ácido trifluoroacético (10 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se calentó bajo reflujo durante 45 minutos. Se evaporó la mezcla de reacción y se trituró el residuo oleoso con éter (100 ml) y etanol (1 ml). La mezcla así obtenida se enfrió durante 18 horas a 0-5°C, para obtener un precipitado de trifluoracetato de 2-[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etil]amino-3',4'-bis(pivaloiloxi)acetofenona (1,2 g); p.f. 205 - 208°C.

Usando un procedimiento similar, pero sustituyendo el cloruro de pivaloilo por cloruro de isovalerilo, se obtiene

el trifluoracetato de 2- \sphericalangle 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)-etil \sphericalangle amino-3',4'-bis(isovaleriloxi)acetofenona como un sólido (p.f. 140-141°C) en un rendimiento del 40 %.

La 2- \sphericalangle 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etil \sphericalangle amino-3',4'-dihidroxiacetofenona, se obtiene como sigue:

Se agregó una solución de 1,1-dimetelelendiamina (8,8 g) en éter (250 ml) durante 2 horas a una solución en agitación de cloruro de fenilacetilo (15,4 g) en éter (250 ml). Se continuó agitando la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó el sólido por filtración y se disolvió en agua tibia (150 ml). Luego se filtró la solución obtenida. El filtrado se basificó mediante el agregado de un exceso de solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml) y luego se extractó con cloroformo (3 x 250 ml). Se deshidrataron los extractos (MgSO₄) y se evaporaron para producir un aceite que se cristalizó mediante el agregado de una mezcla de éter y petróleo 1:1 v/v (60-80°C) para obtener N-(2-amino-2-metilpropil)-2-fenilacetamida (13,1 g); p.f. 68-71°C (después de recristalización en etanol acuoso).

Se agitó una solución de 2-bromo-3',4'-bis(benciloxi)acetofenona (5,24 g) y N-(2-amino-2-metilpropil)-2-fenilacetamida (5,5 g) en dioxano (25 ml) durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con éter seco (200 ml) y se separó el precipitado de N-(2-amino-2-metilpropil)-2-bromhidrato de fenilacetamida por filtración. Se lavó el filtrado etéreo con agua (3 x 50 ml), salmuera (100 ml), se deshidrató (MgSO₄) y luego se agregó una nueva solución saturada de ácido bromhídrico etéreo hasta tornarlo apenas ácido. Después de 18 horas a 0-5°C se recogió el precipitado que se había formado, para obtener 2- \sphericalangle 1,1-dimetil-2-(2-fenilacetami-

do)-etilamino-3',4'-bis(benciloxi)bromhidrato de acetofenona en forma de sólido (6,85 g); p.f. 155-160°C. Se disolvió este bromhidrato (5,0 g) en etanol absoluto (300 ml) y se hidrogenó la solución a presión atmosférica usando como catalizador 10% p/p de paladio sobre carbono (3,0 g). Una vez completada la incorporación de hidrógeno (unas 3 horas), se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado etanólico a una temperatura inferior a 30°C para obtener bromhidrato de 2-[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino-3',4'-dihidroxiacetofenona en forma de espuma (3,7 g), la que se usó directamente para una nueva acilación.

EJEMPLO 3

Usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pueden obtenerse los siguientes ésteres de fórmula I en rendimientos de 30-68 % (en forma de sus bromhidratos, a menos que se diga otra cosa):

(i) 1-[3,4-bis(pivaloiloxi)fenil]-2-[2-(2-fenilacetamido)etilamino]-etanol, p.f. 111-113°C. (semi-hidrato);

(ii) 1-[3,4-bis(pivaloiloxi)fenil]-2-[2-(2-fenoxiacetamido)etilamino]-etanol, p.f. 162-165°C;

(iii) 1-[3-(pivaloiloximetil)-4-(pivaloiloxi)fenil]-2-[2-(2-fenilacetamido)etilamino]-etanol, p.f. 105-107°C. (metanosulfonato);

(iv) 1-[3-(isovaleriloximetil)-4-(isovaleriloxi)fenil]-2-[1,1-dimetil-2-(2-fenilacetamido)etilamino]-etanol, aceite, (base libre); NMR δ (CDCl₃): 7,5-7,0 (δ H, complejo, protones aromáticos) 6,8-6,6 (2H, singlete ancho, CH(OH)CH₂ y CH₂NHC(CH₃)₂);

5,0 (3H, singlete ancho, CO₂CH₂ y CH(OH)CH₂);

3,5 (2H, singlete fuerte, PhCH₂CO);

3,4 (2H, doblete ancho, $(\text{CH}_3)_2\text{C}.\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$);

3,2-2,8 (2H, complejo $\text{CH}(\text{OH})\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$);

2,3 (2H, doblete, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2}$);

2,1 (2H, doblete, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2}$);

5 1,2 (6H, doblete, $\text{NHC}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH}_2$;

1,1-0,8 (12H, 2 dobletes, $(\underline{\text{CH}_3})_2.\text{CH}$);

puro por TLC (SiO_2 : 10 ó 20 v/v etanol/cloroformo);

(v) 1- \int 3,4-bis(isovaleriloxi)fenil \int -2- \int 2-(2-fenilacetamido)etilamino \int -etanol, p.f. 124-128°C.

10 NOTA: El éster (iii) se obtiene en forma del metanosulfonato omitiendo la hidrogenación con bromuro de bencilo y efectuando en su lugar, la disolución de la base libre (obtenida después de la reacción con borchidruro) en el volumen mínimo de acetato de isopropilo y añadiendo entonces ácido metanosulfónico a
15 pH 4-5. El metanosulfonato cristaliza entonces en la solución a 0-5°C.

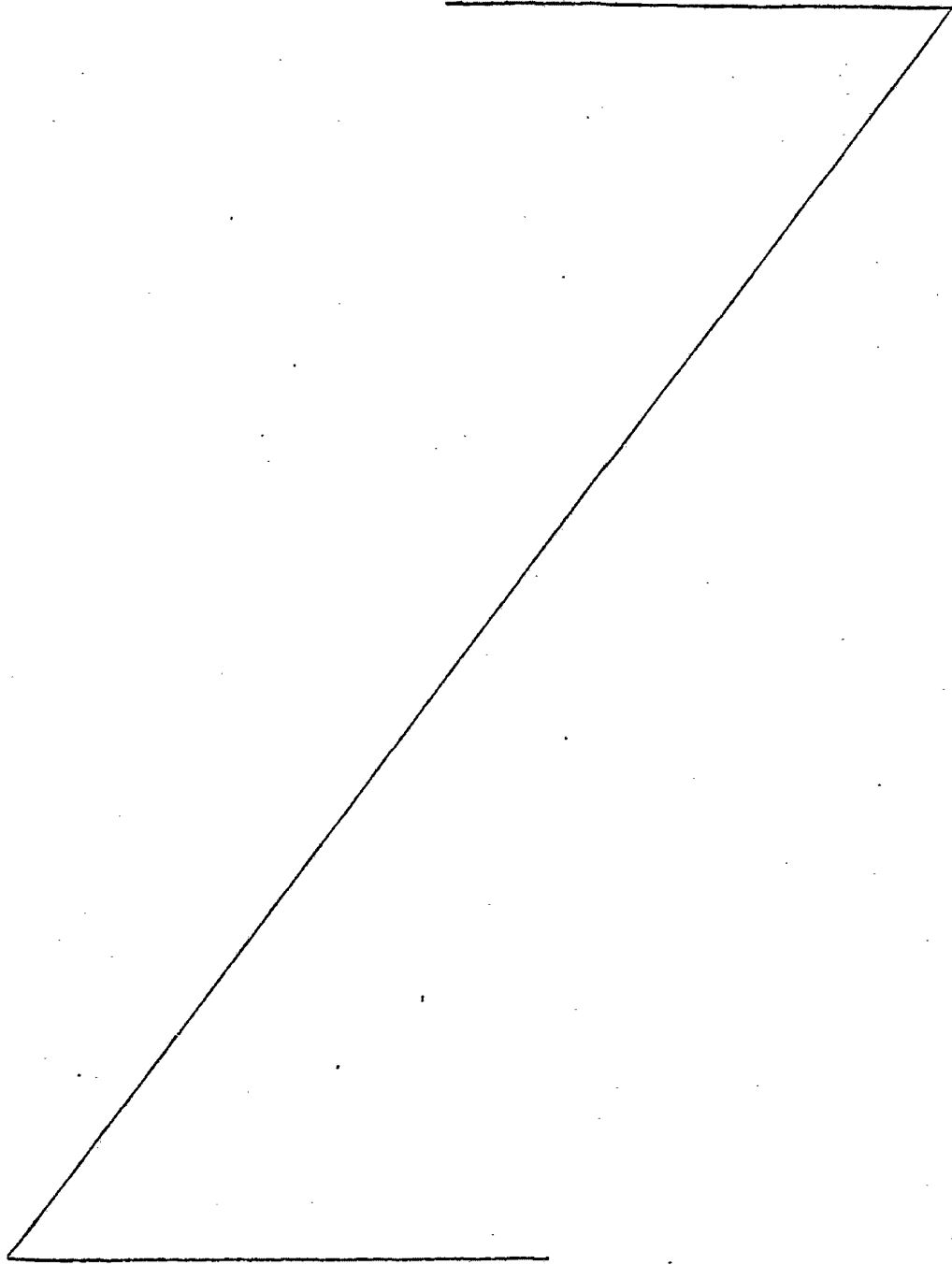
El éster (iv) se obtiene como la base libre omitiendo la hidrogenación con bromuro de bencilo.

20 Los derivados de acetofenona de partida requeridos de fórmula II pueden obtenerse por los mismos procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2 usando los materiales de partida adecuados.

25 Los restantes ésteres de fórmula I pueden prepararse de una manera muy similar y las sales de adición de ácido pueden obtenerse de la misma manera que la sal de ácido metanosulfónico (éster (iii) anterior), disolviendo el éster obtenido como la base libre en el volumen mínimo de éter o acetato de isopropilo y añadiendo luego el ácido (o una solución del mismo en éter o acetato de isopropilo) a pH 4-5, tras lo cual se
30 enfría la mezcla.

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.

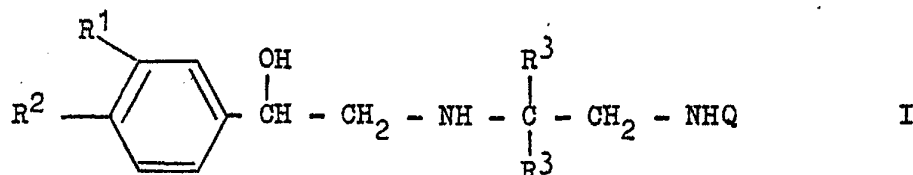
5



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar ésteres de feniletilaminas, de fórmula:

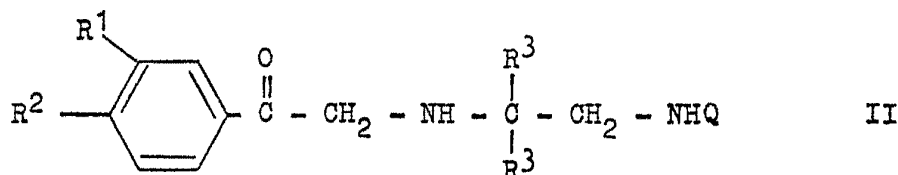
5



10

en la que R¹ y R² son ambos radicales pivaloiloxi ó isovaleriloxi; ó R¹ es un radical pivaloiloximetilo y R² es un radical pivaloiloxi; ó R¹ es un radical isovaleriloximetilo y R² es un radical isovaleriloxi; R³ es hidrógeno o un radical metilo; y Q es un radical fenilacetilo o fenoxiacetilo; o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable; caracterizado porque comprende reducir un compuesto de fórmula:

15



20

en donde R¹, R², R³ y Q se definen como anteriormente, por medio de un borohidruro de metal alcalino, en un diluyente o disolvente, a una temperatura del orden de -20°C a +30°C; tras lo cual, cuando se desea una sal de adición de ácido, se hace reaccionar un éster de fórmula I, en forma de la base libre, con un ácido que proporcione un anión farmacéuticamente aceptable.

25

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se efectúa con borohidruro sódico en propan-2-ol, a una temperatura de -20 a 30°C.

30

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, ca-
racterizado porque el material de partida de fórmula II es
2-[1,1-dimetil-2-(2-fenoxiacetamido)etilamino]-3',4'-bis(pi-
valoiloxi)acetofenona.

5 4ª.- Procedimiento para preparar ésteres de feniletil-
aminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presen-
te Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

10

Madrid

16 OCT 1972

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GÓMEZ ABENY Y PORDU

p. p. Firmador J. Suarez Diaz

