

28 AGO. 1975

P.- 60.807

439437

3.01.2 OA

6922-945

Int. Cl. C.07C//A.61k

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de Dr. HERMANN THIEMANN GmbH Chem. Pharm. Fabrik

entidad alemana

establecida en Kirchstrasse 12 - 16, 4628 Lünen/Westf;

República Federal Alemana

por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE
DI-(ALCOHILO SUSTITUIDO)-AMINO"

19-8-75

-1-

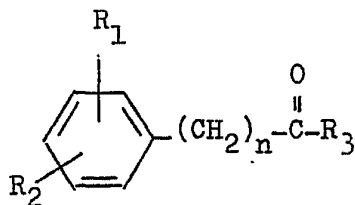
POOR
QUALITY

La invención se refiere a un método para la
preparación de nuevos compuestos de di(alcoholo sustituido)-
-amino que poseen actividad citostática, y a la prepara-
ción de formulaciones farmacéuticas que contienen uno o
5 más de estos compuestos.

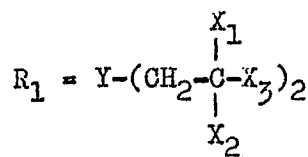
Se conocen ya cierto número de compuestos de
di(cloroetilo)-amino, y se ha informado que estos compues-
tos pueden inhibir o prevenir el desarrollo de tumores
(véase, por ejemplo, J. Chem. Soc. 1949, pág. 183).

10 Se ha encontrado ahora una nueva clase de
compuestos de di(alcoholo sustituido)-amino, que no sólo
poseen actividad citostática pronunciada sino que se ca-
racterizan en particular por su baja toxicidad, de tal
modo que se pueden administrar en dosis mayores y durante
15 períodos de tiempo más largos sin causar efectos secun-
darios graves.

La presente invención se refiere a la prepa-
ración de compuestos que tienen la fórmula general:



25



Y = N ó N \longrightarrow O

X₁ = H ó alcoholo inferior

5 X₂ = H ó alcoholo inferior

X₃ = halógeno o un grupo sulfonyloxi

n = 0 - 6

R₂ = un grupo alcoholo inferior

10 R₃ = OH (en los casos en que n \neq 0), un resto de aminoácido o un resto de polipéptido, en los casos en que X₁ = alcoholo inferior, o el grupo $-\text{NH}-\underset{\substack{| \\ R_4}}{\text{CH}}-\overset{\substack{|| \\ \text{O}}}{\text{C}}-\text{R}_5$ en los casos

en que

X₁ = H ó alcoholo inferior, donde

15 R₄ = un grupo alcoholo opcionalmente sustituido, y

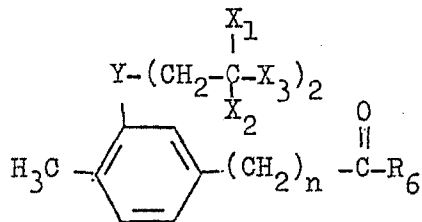
R₅ = OH (en el caso en que n \neq 0), un resto de aminoácido o un resto de polipéptido,

así como ésteres y sales de estos compuestos.

20 Un grupo particular de compuestos de acuerdo con la invención, comprende compuestos de la fórmula general:

25

19-8-75



5

en la que

$\text{Y} = \text{N} \text{ ó } \text{N} \rightarrow \text{O}$

$\text{X}_1 =$ alcoholo inferior

$\text{X}_2 = \text{H} \text{ ó } \text{alcoholo inferior}$

$\text{X}_3 =$ halógeno o un grupo sulfoxilo

10

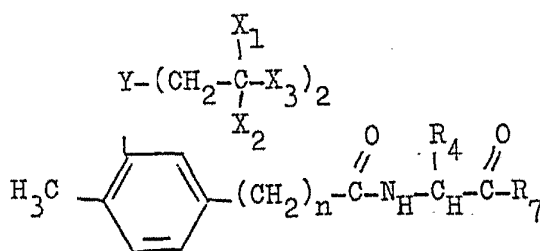
$n = 0-6$

$\text{R}_6 =$ un resto de aminoácido ($n \neq 0$) o un resto de polipeptido,

así como ésteres y sales de estos compuestos.

15

Otro grupo, también particularmente importante, de compuestos comprende compuestos de la fórmula general:



20

en la que

25

Y = N ó N → O

X₁ = H ó alcoholo inferior

X₂ = H ó alcoholo inferior

X₃ = halógeno o un grupo sulfoniloxi,

5

n = 0-6

R₄ = un grupo alcoholo opcionalmente sustituido

R₇ = OH (n ≠ 0), un resto de aminoácido o un resto de polipéptido,

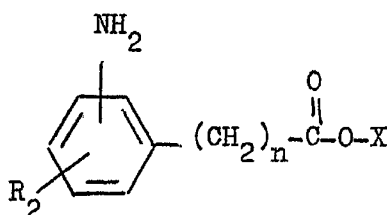
así como ésteres y sales de estos compuestos.

10

Los compuestos a que se hace referencia en esta memoria se pueden preparar por los métodos usuales para tales compuestos.

Uno de estos métodos implica partir de un compuesto de la fórmula:

15



20

en la que

R₂ y n tienen los significados dados arriba; y

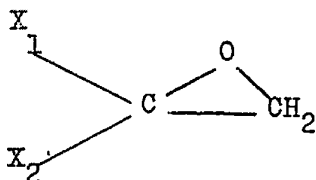
X representa un grupo alcoholo inferior, usualmente un grupo metilo o etilo, y convertir el grupo amino en un

25

grupo di-(hidroxialcohol)-amino por medio de hidroxialcohol-

lación, después de lo cual los grupos hidroxialcohilo se sulfonan por medio de reacción con un ácido sulfónico alifático, aromático o aralifático o un derivado funcional del mismo, tal como un cloruro de sulfonilo, o bien los grupos hidroxilo se reemplazan por átomos de halógeno con ayuda de un agente de halogenación, tal como SOCl_2 ó PBr_3 . Si se desea, el grupo alcoholéster carboxílico se hidroliza luego y el ácido carboxílico resultante se une a un aminoácido o polipéptido.

La hidroxialcoholación del compuesto amínico se realiza haciendo reaccionar el compuesto con un óxido de alcoholeno de la fórmula:



en la que

X_1 y X_2 tienen los significados que se han dado arriba.

Las condiciones de reacción para esta etapa de hidroxialcoholación varían, dependiendo del óxido de alcoholeno utilizado. La reacción del compuesto amínico con óxido de etileno tiene lugar usualmente a la tempera-

tura ambiente en un período de 5 a 15 horas y en presencia de un disolvente orgánico, tal como ácido acético glacial.

5 Cuando se utiliza óxido de propileno u óxido de butileno, la reacción se lleva a cabo en un tubo cerrado a una temperatura elevada, preferiblemente entre 90 y 130°C, en un período de 2 a 8 días, y se añade como catalizador unas cuantas gotas de agua.

10 La introducción del grupo sulfonilo en el compuesto de di-(hidroxialcohol)-amino puede lograrse directamente por reacción del compuesto hidroxilado con el ácido sulfónico apropiado o con un derivado reactivo del mismo, o bien indirectamente por reacción del compuesto de di-(haloalcohol) con, por ejemplo, una sal de plata del ácido sulfónico.

15 El compuesto de di-(hidroxialcohol)-amino se halogena por reacción con el agente de halogenación apropiado, tal como SOCl_2 ó PBr_3 , en presencia de un disolvente orgánico, tal como benceno seco. El derivado de yodo se prepara preferiblemente por reacción del compuesto bromado obtenido con un exceso de un yoduro de metal alcali-
20 no, por ejemplo en acetona.

El éster carboxílico se hidroliza por tratamiento con una solución acuosa concentrada de un ácido adecuado, usualmente ácido clorhídrico.

25 Si X_3 representa un átomo de yodo o un grupo

sulfoniloxi, el mismo se introduce después de la hidrólisis del éster.

5 La unión del ácido carboxílico con un aminoácido o un polipéptido se lleva a cabo por uno de los métodos usuales en la química de los péptidos. La expresión grupo polipéptido abarca polipéptidos naturales y sintéticos, que contienen preferiblemente no más de 10 aminoácidos.

10 Los aminoácidos se pueden encontrar en la forma racémica, o en una forma ópticamente activa.

15 La conversión de un ácido carboxílico libre en una sal del mismo, tal como una sal de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, o la sal de una base orgánica, se lleva a cabo por reacción del ácido libre con una sal metálica o con la base orgánica apropiada, en presencia de un disolvente orgánico tal como un éter, acetona o un alcohol.

20 El compuesto amínico se puede convertir en el derivado de tipo N-óxido por oxidación con un peróxido, tal como peróxido de hidrógeno, o con un perácido, tal como ácido peracético.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención se ensayaron in vitro e in vivo sobre diversos tumores, con inclusión del sarcoma de Crocker 180, la leucemia de virus de Friend, la Leucemia L-1210 y el linfosarcoma

de Nemeth-Kellner, y se demostró que aun con dosis muy bajas podía lograrse una inhibición considerable, con frecuencia incluso completa, del crecimiento de los mismos.

5 Los compuestos se administran usualmente en la forma de soluciones o suspensiones en agua en dosis diarias de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal.

10 Los ejemplos que siguen, en los que se describe la preparación de cierto número de estos compuestos, pueden servir para ilustrar adicionalmente la invención.

Ejemplo I

15 4,95 g (30 milimoles) de 3-amino-4-metil-benzoato de metilo, 4,68 g (5,6 ml; 80 milimoles) de óxido de butileno y 2 gotas de agua se calientan a 125°C en un tubo de vidrio cerrado durante 8 días. Se elimina el exceso de óxido de butileno bajo el vacío de la trompa de agua, y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice. La primera fracción está constituida predominantemente por el producto monoalcoholado. Fracciones ulte-
20 riores proporcionan el éster metílico del ácido 3-N,N-di-(2-hidroxi-2-metil-n-propil)-amino-4-metil-benzoico, con un punto de fusión de 70-72°C. Rendimiento, 60%.

25 Se preparó análogamente el éster metílico del

ácido 3-N,N-di-(2-hidroxi-propil)-amino-4-metil-benzoico, utilizando óxido de propileno.

Ejemplo II

5 Una mezcla de 3,1 g de 3-N,N-di-(2-hidroxi-2-metil-n-propil)-amino-4-metil-benzoato de metilo, 24 ml de benceno y 3,6 g de cloruro de tionilo se calentó a 60°C durante 1,5 horas, después de lo cual el disolvente y el exceso de SOCl_2 se separaron bajo vacío. El residuo se disolvió en éter, se filtró y se lavó con solución de bicarbonato de sodio, después de lo cual se separó el éter por
10 destilación. El aceite restante se disolvió en 60 ml de éter de petróleo de punto de ebullición bajo (ligero) y se trató con carbón vegetal activo, después de lo cual se separó el disolvente por destilación. Se obtuvo el éster metílico del ácido 3-N,N-di-(2-cloro-2-metil-n-propil)-amino-4-metil-benzoico, con un punto de fusión de 93 a
15 95°C, por cristalización en éter de petróleo.

Ejemplo III

20 Se añadieron 16,4 g de PBr_3 a una solución de 5,6 g de 3-N,N-di-(2-hidroxi-n-propil)-amino-4-metil-benzoato de metilo en 40 ml de benceno. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo durante 2 horas, después
25 de lo cual se evaporó a sequedad bajo vacío y el residuo

se hirvió con 30 ml de solución acuosa de HBr al 48% durante 1,5 horas. Por adición de agua, se separó cristalizado el ácido 3-N,N-di(2-bromo-n-propil)-amino-4-metilbenzoico. La recrystalización en éter de petróleo proporcionó el producto puro, de punto de fusión 144 a 145°C.

Ejemplo IV

Una mezcla de 3,9 g de ácido 3-N,N-di(2-bromo-n-propil)amino-4-metilbenzoico, 20 ml de acetona y 6 g de yoduro de sodio se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se separó por destilación, se trató el residuo con agua y se recrystalizó el precipitado disolviéndolo en acetona y separándolo de la solución con éter de petróleo.

Se obtuvo el compuesto ácido 3-N,N-di(2-yodo-n-propil)amino-4-metilbenzoico, con un rendimiento del 85%. Punto de fusión: 139 a 140°C.

Ejemplo V

Se añadieron 6,09 g de metansulfonato de plata a una suspensión de 4,9 g de ácido 3-N,N-di(2-yodo-n-propil)amino-4-metilbenzoico en 20 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla durante 36 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se separó por filtración el yoduro de plata formado, se expulsó el disolvente por des-

tilación a vacío, y se añadieron al residuo 30 ml de cloroformo. Se separó por filtración el exceso de metansulfonato de plata, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo vacío. Se disolvió el residuo en ácido acético glacial, se trató con carbón vegetal activo, y se precipitó el compuesto deseado por adición de éter de petróleo.

Se obtuvo el ácido 3-N,N-di(2-mesiloxi-n-propil)-amino-4-metilbenzoico, de punto de fusión 130 a 132°C.

10

Ejemplo VI

Una mezcla de 3,04 g de ácido 3-N,N-di(2-cloro-n-propil)amino-4-metilbenzoico, 5 g de cloruro de tionilo, y 20 ml de benceno se hirvió a reflujo durante 2 horas, después de lo cual se separaron el exceso de SOCl_2 y el disolvente por destilación a vacío y se añadieron 10 ml de benceno seco. Se separó de nuevo el disolvente por destilación a vacío, y el aceite residual se agitó con 3,28 g de L-isoleucina en 20 ml de dioxano durante 48 horas a la temperatura ambiente. Se filtró después la mezcla, y el disolvente se separó bajo vacío. Después de secar sobre parafina en un desecador durante 24 horas, el aceite residual se recogió en éter y se trató con carbón vegetal activo. Por adición de n-hexano precipitó N-[3-N,N-di(2-cloro-n-propil)amino-4-metil-benzoil] -L-iso-leucina. Punto de fusión: 108 a 110°C; $[\alpha]_{578}^{20} = +12,2^\circ$.

25

Ejemplo VII

Se añadieron 5 g de cloruro de tionilo a una solución de 3,9 g de ácido 3-N,N-di-(2-bromo-n-propil)amino-4-metil-benzoico en 20 ml de benceno. La mezcla se hirvió a reflujo durante 2 horas, después de lo cual el disolvente y el exceso de SOCl_2 se separaron por destilación a vacío. Se añadieron luego 10 ml de benceno seco, y se destiló de nuevo a vacío.

El residuo se agitó con 3,3 g de glicilglicina en 20 ml de acetato de etilo durante 48 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se filtró la mezcla de reacción y se separó el disolvente a vacío. El aceite restante se recogió en ácido acético glacial y se trató con carbón vegetal activo, después de lo cual se indujo la precipitación por adición de éter de petróleo pesado (de punto de ebullición alto). El precipitado se recristalizó dos veces en ácido acético glacial, y se obtuvo la N-[3-N,N-di(2-bromo-n-propil)amino-4-metilbenzoil]-glicilglicina pura, de punto de fusión 140 a 142°C.

20

Ejemplo VIII

Se hizo reaccionar una solución de 19,3 g del éster metílico del ácido γ - [3-amino-4-metilfenil] -propiónico en 250 ml de ácido acético glacial con 17,6 g de óxido de etileno, con enfriamiento constante. Al cabo de

25

12 horas, se separó el disolvente a vacío y el aceite res-
tante se recogió en 200 ml de benceno. La solución así ob-
tenida se lavó con 20 ml de solución acuosa de carbonato
de sodio al 5%, y el disolvente se separó finalmente a
vacío.

El residuo se destiló a vacío y se obtuvo el
compuesto deseado, el éster metílico del ácido γ -[3-N,N-
di(2-hidroxietil)amino-4-metilfenil] propiónico, a 170-
175°C.

Rendimiento, 61%; $n_D^{20} = 1,5215$.

Se hicieron reaccionar 14 g de este compuesto,
disueltos en 200 ml de benceno seco, con 17,4 g de cloru-
ro de tionilo. Después de hervir a reflujo durante 90 mi-
nutos, se separaron el disolvente y el exceso de $SOCl_2$, y
se añadieron al residuo 100 ml de ácido clorhídrico con-
centrado. La mezcla de reacción se calentó luego a reflu-
jo durante 2 horas, después de lo cual se enfrió y se tra-
tó con carbón vegetal activo. Finalmente la mezcla se ajus-
tó a pH 2 con ayuda de solución de carbonato de sodio al
5%, y se extrajo con cloroformo.

Se separó el disolvente del extracto por eva-
poración, y el residuo se sometió a cromatografía sobre
gel de sílice. Por adición de etóxido de sodio en presen-
cia de una pequeña cantidad de etanol, seguida por adición
de éter seco, se obtuvo la sal de sodio del ácido γ -[3-N,N-

di(2-cloro-etil)amino-4-metilfenil]-propiónico. Punto de fusión, 136 a 139º.

Ejemplo IX

5 Una solución de 2,95 g de cloruro de 3-N,N-di
(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoilo en 40 ml de dioxano
se añadió, con agitación, a una solución de 3,56 g de L-
isoleucil-L-leucil-L-leucina y 1,68 g de bicarbonato de
10 sodio en 40 ml de agua a 0ºC. Después de agitar durante
1,5 horas, se ajustó la solución a pH 2-3 con ácido
clorhídrico. La adición de 250 ml de agua dió como resul-
tado un precipitado aceitoso, que cristalizó al cabo de
unas cuantas horas cuando se dejó enfriar. Después de fil-
trar, secar y recrystalizar, se obtuvo N-[3-N,N-di(2-clo-
15 roetil)amino-4-metilbenzoil]-L-isoleucil-L-leucil-L-leu-
cina, de punto de fusión 128 a 131ºC.

Ejemplo X

20 Una solución de 29,1 g del éster bencílico
de fenilalanina (en forma de clorhidrato) en 300 ml de
cloruro de metileno se trató consecutivamente con 13,7 ml
de trietilamina, con una solución de 38,9 g de N-[3-N,N-di
(2-cloro-etil)amino-4-metil-benzoil]-L-isoleucina en 200
ml de cloruro de metileno y con 13,5 g de hidroxibenztria-
25 zol en un poco de dimetilformamida, después de lo cual se

enfrió a 0°C y se añadieron 20,6 g de dicitclohexilcarbo-
di-imida en 60 ml de dimetilformamida. La mezcla de reac-
ción se dejó calentar lentamente a la temperatura ambien-
te y se agitó durante 12 horas. Después de filtrar, el
5 disolvente se separó por destilación y el residuo se reco-
gió en acetato de etilo, se filtró, se lavó con ácido
clorhídrico diluido, con agua, con una solución al 5%
de bicarbonato de sodio en agua y se secó, después de lo
cual se evaporó la solución a sequedad. Después de la re-
10 cristalización del residuo aceitoso en éter, se obtuvo
el éster bencílico de la N-[3-N,N-di(cloroetil)amino-4-
metil-benzoil]-L-isoleucil-L-fenilalanina, punto de fu-
sión 107 a 110°C.

Se disolvieron 13 g de este compuesto en 500
15 ml de metanol, se añadieron 5 ml de acético glacial y 0,5
g de paladio sobre carbono, y se llevó a cabo una hidro-
genación. Una vez completada la reducción, se filtró la
mezcla y se separó el metanol por destilación. El residuo
se trituró con n-hexano seco, y la pasta cristalina así
20 obtenida se filtró y se recristalizó en éter/n-hexano. Se
obtuvieron 8,7 g de N-[3-N,N-di(2-cloro-etil)amino-4-me-
tilbenzoil]-L-isoleucil-L-fenilalanina, de punto de fu-
sión 80 a 83°C.

Los compuestos siguientes se prepararon de ma-
25 neras correspondientes:

	Compuesto	Punto de Fusión (°C)	Rotación Óptica ($[\alpha]_{20}^{546}$)
5	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-alanil-glicina, sal de adamantilo	108-110	+5,6
	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-isoleucil-L-alanina, éster etílico	108-110	-25,6
10	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-isoleucil-L-fenilalanina	82-84	-12,9
	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-leucil-glicina	92-95	-18,25
15	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-isoleucil-L-isoleucina	105-108	-20,50
	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-isoleucil-L-leucina	82-84	-22,50
20	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-isoleucil-L-leucil-L-leucina	128-131	-80,70
	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-leucil-L-isoleucina	102-106	-11,25
25	N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-leucil-L-alanina	141	-18,80

Compuesto	Punto de Fusión (°C)	Rotación Óptica ($[\alpha]_{546}^{20}$)
5 N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil) amino-4-metilbenzoil]-L-valil-L-valil-D-valina	200-201	-16,40

10 Preparación de formulaciones farmacéuticas, adecuadas para administración intratumoral, intravenosa o intramuscular.

Preparación I

15 Se disuelven 100 mg de N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-alanil-glicina, sal de adaman-tilo, en 5 ml de polietilenglicol 200, se introduce la solución en una ampolla y se esteriliza.

Preparación II

20 Se disuelven 50 mg de N-[3-N',N'-di(2-cloro-etil)amino-4-metilbenzoil]-L-isoleucil-L-leucil-L-leucina en 5 ml de una solución acuosa al 4% de mono-oleato de polioxietilen-sorbitán y se introduce la solución en una ampolla en condiciones estériles.

25

Preparación III

Se disuelven 100 mg de sal de sodio del ácido γ -[β -N',N'-di
(2-cloro-etil)amino-4-metilfenil -propiónico en 5 ml de una
solución acuosa al 4% de mono-oleato de polietilensorbitán,
5 y se introduce la solución en una ampolla en condiciones es-
tériles.

Esta solicitud que corresponde a la presenta-
da en República Federal Alemana, el 16 de Julio de 1974,
con el nº P 24 34 231. 2-24, se acoge a los beneficios del
10 artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

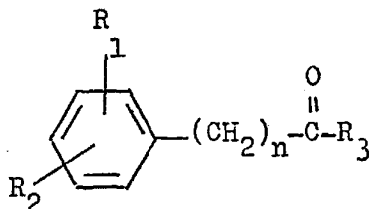
15

REIVINDICACIONES

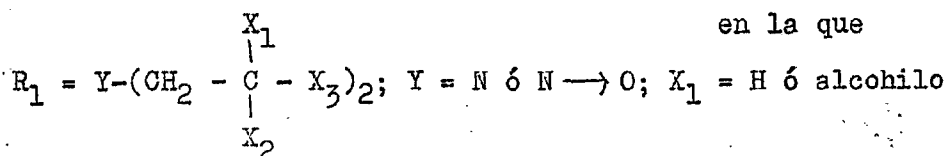
Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los que
20 se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para la preparación de com-
puestos de di-(alcoholo sustituido)-amino, caracterizado por
la preparación, de un modo usual para compuestos similares,
de compuestos que tienen la fórmula general:

25



5



inferior; $\text{X}_2 = \text{H} \text{ ó } \text{alcoholo inferior}$; $\text{X}_3 = \text{halógeno} \text{ ó } \text{un grupo sulfonyloxi}$; $n = 0-6$; $\text{R}_2 = \text{un grupo alcoholo inferior}$;

10

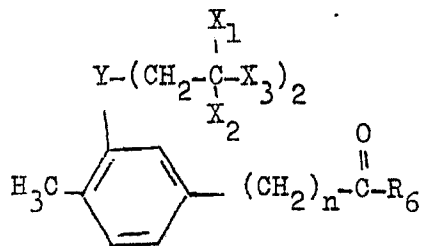
$\text{R}_3 = \text{OH}$ (en los casos en que $n \neq 0$), un resto de aminoácido o un resto de polipéptido, en los casos en que $\text{X}_1 = \text{alcoholo inferior}$, o el grupo $-\text{NH}-\underset{\text{R}_4}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_5$ en los casos en que $\text{X}_1 =$

$\text{H} \text{ ó } \text{alcoholo inferior}$, y en el que $\text{R}_4 = \text{un grupo alcoholo}$ opcionalmente sustituido, y $\text{R}_5 = \text{OH}$ (en los casos en que $n \neq 0$), un resto de aminoácido o un resto de polipéptido, así como los ésteres y sales de estos compuestos.

15

20

2a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por la preparación de compuestos que tienen la fórmula general:



25

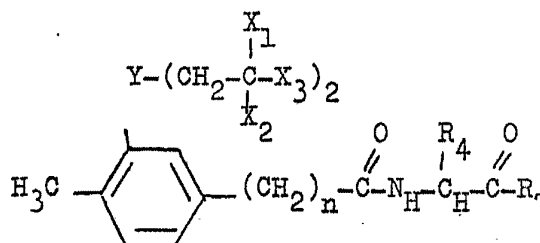
en la que

Y = N ó N → O, X₁ = alcoholo inferior, X₂ = H ó alcoholo inferior, X₃ = halógeno o un grupo sulfoniloxi, n = 0-6, R₆ = un resto de aminoácido (n ≠ 0) o un resto de polipéptido, y ésteres y sales de estos compuestos.

5

3^a.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado por la preparación de compuestos con la fórmula general:

10



15

en la que

Y = N ó N → O; X₁ = H ó alcoholo inferior; X₂ = H ó alcoholo inferior; X₃ = halógeno o un grupo sulfoniloxi; n = 0-6; R₄ = un grupo alcoholo opcionalmente sustituido; R₇ = OH (n ≠ 0), un resto de aminoácido o un resto de polipéptido, y ésteres y sales de estos compuestos.

20

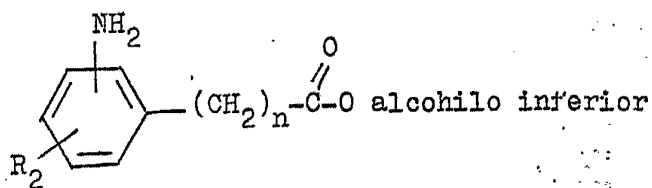
4^a.- Un método de acuerdo con las reivindicaciones 2^a y 3^a, caracterizado por la preparación de compuestos con fórmulas de acuerdo con las reivindicaciones 2^a y 3^a, en las que X₃ es cloro.

25

5^a.- Un método para la preparación de los nue-

vos compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado por el empleo, como material de partida, de un compuesto que tiene la fórmula general:

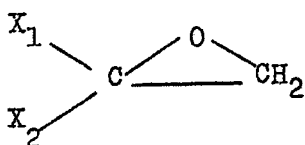
5



10

en la que R_2 y n poseen los significados asignados previamente, con lo cual el grupo amino aromático se somete a hidroxialcoholación por reacción con un óxido de alcoholeno de la fórmula:

15



en la que

20

X_1 y X_2 tienen los significados previamente definidos, después de lo cual los grupos hidroxil del compuesto de di(hidroxialcohol)amino así obtenido se reemplazan por átomos de halógeno por reacción con un agente de halogenación, o bien se sulfonan, opcionalmente por la vía del compuesto

25

dihalogenado, después de lo cual el grupo R_3 de acuerdo

con la fórmula de la reivindicación 1ª se introduce por hidrólisis opcional del alcoholéster carboxílico, y o bien introducción de un aminoácido o polipéptido, o conversión del ácido libre en una sal, y si se desea el átomo N se convierte en un grupo $N \rightarrow O$ por oxidación.

5

6ª.- Un método para la preparación de compuestos de di(alcoholo sustituido)-amino.

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

10

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

Madrid, 20. MAY 1976

P.A.

Alberto de

Por FODA

