

26 SET. 1975

440514

P.- 61.110

File: S-262/263

MEMORIA DESCRIPTIVA

Inv. No. COZC

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 14 Kisshoin Nishinosho Monguchicho,
Minamiku, Kyoto, Japón.

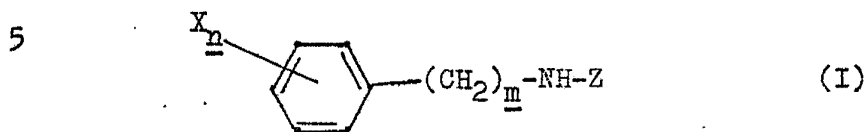
por: "METODO PARA POLIMERIZAR DERIVADOS DE ABLETAMIDA"

16.9.75

- 1 -

**POOR
QUALITY**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de abietamida que tienen la fórmula general:



donde X = halógeno, nitro, alcoholo inferior, haloalcoholo, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo o carboalcoxi; siendo iguales o diferentes;

n = un entero de 1, 2 ó 3;

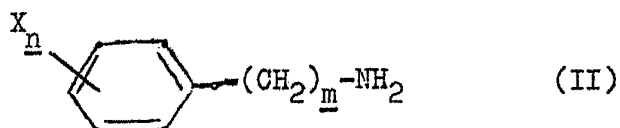
m = un entero de 0 ó 1;

Z = residuo de ácido abiético, deshidroabiético,

15 dihidroabiético o tetrahydroabiético,

y a un método para producirlos. Más en particular, esta invención se refiere a derivados de anilida y bencilamida de ácido abiético y compuestos semejantes, y aún más en particular esta invención se refiere a abietanilidas (denominadas en lo sucesivo AAN), deshidroabietanilidas (DEAN), dihidroabietanilidas (DIAN), tetrahydroabietanilidas (TAN), derivados de bencilamida de ácido abiético (BAA), derivados de bencilamida de ácido deshidroabiético (BADE), derivados de bencilamida de ácido dihidroabiético (BADI) y derivados de bencilamida de ácido tetrahydro-

abiético (BAT), y a la fabricación de los mismos por
reacción de ácido abiético (AA), ácido deshidroabiético
(DEA), ácido dihidroabiético (DIA), ácido tetrahydroabié-
tico (TA), y/o derivados activos de los mismos, con un
5 compuesto de fórmula:



10

donde las definiciones de X, n y m son las mismas que
se han definido antes.

Los compuestos de la serie del ácido abiético,
particularmente el AA, que es uno de los materiales de
partida según la invención, están contenidos en grandes
15 cantidades en la resina que se puede obtener de las
plantas de variedades de pinos, y es uno de los compues-
tos naturales fácilmente disponibles y a poco precio.
También se puede obtener el DEA con gran rendimiento
tratando la resina de la variedad de pinos con paladio
20 -carbono. El DIA y TA se pueden preparar fácilmente a
partir del AA, por uso de un agente reductor adecuado.

El término "derivados activos" de ácido abiético,
etc, significa anhídrido de ácido, ésteres de ácido y
25 haluros de ácido. Las derivaciones de ácidos a tales de-

rivados activos se pueden hacer de la manera usual. Por ejemplo, el anhídrido de ácido se prepara por uso de agentes de deshidratación tales como anhídrido acético y cloruro de acetilo; los ésteres de ácido se preparan por esterificación ordinaria, tal como, por ejemplo, esterificación metílica con diazometano; y los haluros de ácido se preparan por halogenación, usando compuestos tales como PX_5 , PX_3 y SOX_2 , donde X significa un átomo de halógeno.

Los compuestos (II) de anilina y bencilamina son otros materiales de partida de la presente invención. Son ejemplos de tales compuestos cubiertos por la fórmula (II) la 2,6-dimetilanilina; 2,4-dimetilanilina; 2,4,6-trimetilanilina; o-etoxicarbonilanilina; p-metoxicarbonilanilina; 3-hidroxi-4-carboxianilina; m-trifluorometilanilina; p-cloroanilina; m-bromoanilina; p-etoxianilina; p-metoxianilina; o-metilbencilamina; m-metilbencilamina; p-metilbencilamina; p-metoxibencilamina; o-clorobencilamina; m-clorobencilamina; y p-clorobencilamina. Sin embargo, se debe entender que la presente invención no está limitada al uso de los anteriores compuestos solamente.

Los nuevos compuestos (I) según la presente invención se preparan, por ejemplo, por el método mencionado en la reivindicación 2ª. Si es necesario, la reacción

se puede efectuar usando un agente de deshidratación tal como diciticloalcoholcarbodiimida, o un catalizador básico tal como hidróxidos, alcóxidos y amidas alcalinos.

Respecto al disolvente para la reacción, se pueden
5 usar alcoholes tales como metanol y etanol, hidrocarburos grasos o aromáticos tales como n-hexano, benceno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, éteres cíclicos tales como dioxano y tetrahidrofurano, y compuestos heterocíclicos aromáticos representados por la piridina.
10 Sin embargo, la reacción puede transcurrir a veces fácilmente sin disolvente, y en tal caso se puede prescindir de disolvente.

Respecto a las proporciones de los materiales usados, usualmente se añaden 1,5 a 3 moles del compuesto (II) a
15 un mol de ácidos abiéticos o sus derivados activos tales como el anhídrido de ácido, éster y haluro de ácido. Si es necesario, el componente ácido se disuelve o suspende en una cantidad adecuada de un disolvente adecuado, y el compuesto (II) se añade en pequeñas cantidades, mientras se
20 realizan el enfriamiento y la agitación requeridos del sistema.

La reacción se efectúa bajo condiciones de temperatura adecuadas, por ejemplo bajo estado de enfriamiento con hielo, a temperatura ambiente o bajo calentamiento,
25 y usualmente se completa dentro de 12 horas. Particular-

mente, la reacción entre el haluro de ácido y el compuesto (II) se completa a baja temperatura dentro de una hora, y esto se puede reconocer fácilmente por la desaparición de manchas de material en un cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice.

Una vez terminada la reacción, los derivados (I) de abietamida buscados, tales como LAN, DEAN, DIAN, TAN, BAA, BADE, BADI y BAT, se pueden separar de la mezcla producto de reacción, de la manera usual. Por ejemplo, cuando se usa un disolvente hidrófilo para reacción, primero se elimina el disolvente bajo condiciones de presión reducida, y se añade de nuevo un disolvente hidrófobo tal como éter y benceno. Luego se lava el sistema resultante. En el caso de que se use un disolvente hidrófobo tal como benceno y n-hexano, el sistema se lava directamente. El lavado se hace con ácido diluido al 3 a 5 por ciento, si es necesario, y luego con álcali diluido al 3 a 5 por ciento, y después con agua, seguido por secado. Tras secar, el disolvente residual se elimina del sistema, con lo que en muchos casos se obtienen partículas cristalinas como residuo. En este caso se hace directamente la purificación por recristalización, usando un disolvente de recristalización adecuado. Si el residuo tras la eliminación del disolvente es aceitoso, la purificación se hace por cromatografía en columna con alúmina o gel de sílice, o por

cromatografía en capa delgada para la manufactura.

Aunque el DIA expuesto en los ejemplos es el ácido Δ^8 -dihidroabiético, la presente invención no está limitada a su uso solamente, sino que, desde luego, también se usan otros isómeros Δ^7 -, Δ^{13} - y Δ^{14} -.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar algunas realizaciones representativas de la invención. Sin embargo, se ha de entender que estos ejemplos son para fines de ilustración solo, y no destinados a limitar la invención.

Los ejemplos 1 a 5 se refieren a la manufactura de derivados de anilica (I, en los que $m = 0$), y los ejemplos 6 a 10 se refieren a la manufactura de derivados de bencilamina (I, en los que $m = 1$).

Ejemplo 1

Se produjo N-(2,6-dimetilfenil)- Δ^8 -dihidroabieta-
mida de la siguiente manera:

El cloruro de ácido obtenido a partir de 6,1 gramos (20 milimoles) de Δ^8 -DIA y un exceso de cloruro de tionilo se enfrió hasta congelación, y luego se añadieron 4,84 gramos (20 milimoles) de 2,6-dimetilanilina.

El sistema resultante se dejó a temperatura ambiente durante una hora, mientras se agitaba intermitentemente. Al líquido resultante se añadieron 50 mililitros de benceno, para formar una suspensión, que luego se lavó

con HCl al 5%, y después con agua. Luego se secó la
capa de benceno con sulfato de magnesio anhidro, seguido
por eliminación del benceno. El residuo cristalino resul-
tante se recristalizó en acetona, para obtener 5,2 gra-
5 mos de cristales tipo aguja incoloros (correspondientes
a un rendimiento del 80 por ciento), con un punto de fu-
sión de 200 a 202°C.

Análisis elemental: $C_{28}H_{41}ON$

	C	H	N
10 Calculado (%)	82,50	10,14	3,44
Hallado (%)	82,38	10,22	3,37

Ejemplo 2

Se produjo N-(2,6-dimetilfenil)-tetrahydroabieta-
15 mida de la siguiente manera:

El cloruro de ácido obtenido a partir de 1,53 gramos
(5 milimoles) de TA y un exceso de cloruro de tionilo
fue añadido a 10 mililitros de benceno, y al sistema resul-
tante se añadieron gradualmente 1,82 gramos (15 milimoles)
de 2,6-dimetilanilina. Luego se agitó continuamente el
20 sistema resultante, a temperatura ambiente durante 2 ho-
ras, y después el precipitado se separó por filtración.
Luego se lavó el líquido resultante con HCl al 5%, y des-
pués con agua, y luego se secó la capa de benceno con
25 sulfato de magnesio anhidro.

Después se eliminó benceno para obtener un residuo cristalino, que luego se recristalizó con acetona, obteniéndose 16,8 gramos de cristales tipo aguja incoloros (correspondientes a un rendimiento del 82 por ciento),
5 con un punto de fusión de 218 a 220°C.

Análisis elemental: $C_{28}H_{43}ON$

	C	H	N
Calculado (%)	82,09	10,58	3,42
Hallado (%)	82,13	10,45	3,60

10 Ejemplo 3

Se produjo N-(p-etoxifenil)- Δ^8 -dihidroabietamida, de la siguiente manera:

El éster metílico obtenido a partir de 3,05 gramos (10 milimoles) de Δ^8 -DIA y un exceso de diazometano se
15 añadió a 20 mililitros de xileno, y se añadieron al sistema resultante 2,8 gramos (20 milimoles) de p-etoxianilina y 830 miligramos (25 milimoles) de amida sódica. El líquido resultante se filtró, y el filtrado se lavó con
20 HCl al 5%, y luego con agua, y después se secó la capa de xileno con sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración. Luego se eliminó el xileno bajo presión reducida, y el residuo, polvo cristalino, se recristalizó con metanol, obteniéndose 17,8 gramos de cristales tipo aguja incoloros (correspondientes a un rendimiento del 42 por
25 ciento), con un punto de fusión de 136 a 138°C.

18.9.75

**POOR
QUALITY**

Análisis elemental: $C_{28}H_{41}O_2N$

	C	H	N
Calculado (%)	79,38	9,76	3,31
Hallado (%)	79,44	9,51	3,12

5

Ejemplo 4

Se produjo N-(p-metoxifenil)-abietanida de la siguiente manera:

Se mezclaron entre sí 5,86 gramos (10 milimoles) de anhídrido de AA, 3,70 gramos (30 milimoles) de p-metoxi-anilina, y 50 mililitros de etanol, y el líquido resultante se agitó bajo calentamiento durante 2 horas. Luego se eliminó etanol bajo presión reducida. Después se añadieron 50 mililitros de éter, y la capa etérea se lavó con solución acuosa de KOH al 3%, con HCl al 3%, y luego con agua. Después se secó la capa etérea resultante, con sulfato de magnesio anhidro, seguido por filtración para eliminar éter. El residuo aceitoso resultante se dejó cristalizar. Luego, por recristalización en etanol, se obtuvieron 1,23 gramos de pequeños cristales tipo aguja incoloros (correspondientes a un rendimiento de 60,6 por ciento), con un punto de fusión de 134 a 136°C.

10

15

20

Análisis elemental: $C_{27}H_{37}O_2N$

	C	H	N
Calculado (%)	79,56	9,15	3,44
Hallado (%)	79,60	9,16	3,18

Ejemplo 5

Se produjo N-(p-clorofenil)-deshidroabietamida de
5 la siguiente manera:

Se mezclaron entre sí 300 gramos (10 milimoles)
de DEA, 1,153 gramos (12 milimoles) de p-cloroanilina,
24,8 gramos (12 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida y
30 mililitros de dioxano seco, y el líquido resultante
10 se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y luego
se calentó a 60°C durante una hora. Luego se eliminó dioxano
por concentración bajo presión reducida. Después se añadi-
dieron al residuo resultante 150 mililitros de cloruro
de metileno, y la capa de cloruro de metileno se lavó con
15 HCl al 2% y luego con agua, seguido por secado con sulfa-
to sódico anhidro y filtración. El filtrado resultante se
concentró a 40 mililitros, seguido por dejarlo durante
la noche a temperatura ambiente. Luego se separó por fil-
tración el precipitado, y el filtrado se concentró hasta
20 un sólido seco. El residuo pulverulento así obtenido se re-
cristalizó luego con etanol, obteniéndose 3,03 gramos
de cristales tipo aguja incoloros (correspondientes a un
rendimiento de 74 por ciento), con un punto de fusión de
180 a 181,5°C.

Análisis elemental: $C_{26}H_{32}ONCl$

	C	H	N	Cl
Calculado (%)	76,17	7,87	3,42	8,62
5 Hallado (%)	76,18	8,14	3,54	8,54

De forma similar a los anteriores Ejemplos 1 a 5 los siguientes compuestos se produjeron también como ejemplos adicionales:

10 N-(2-metilfenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión de 164-166°C

N-(2-etilfenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión de 167-169°C

N-(2,6-dimetilfenil)-deshidroabietamida, con punto de fusión de 227 a 229°C

15 N-(2,4-dimetilfenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión de 148 a 150°C

N-(2,6-dietilfenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión de 219 a 221°C

20 N-(o-etoxicarbonilfenil)-dihidroabietamida, que es aceitosa

N-(p-metoxicarbonilfenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión de 152 a 154°C

N-(3-hidroxi-4-carboxifenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión (o descomposición) de 260°C

25 N-(m-trifluorometilfenil)-dihidroabietamida, con

punto de fusión de 137 a 138°C.

N-(m-bromofenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión de 107 a 109°C

5 N-(p-nitrofenil)-dihidroabietamida, que es aceitosa

N-(m-metoxifenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión de 149 a 152°C

N-(2,4,6-trimetilfenil)-dihidroabietamida, con punto de fusión de 215 a 217°C

10 Ejemplo 6

Se produjo N-(2-metilbencil)- Δ^8 -dihidroabietamida, de la siguiente manera:

15 El cloruro de ácido obtenido a partir de 1,53 gramos (5 milimoles) de Δ^8 -DIA y un exceso de cloruro de tionilo se disolvió en 10 mililitros de benceno, y a esta solución se añadió, bajo condiciones de enfriamiento, una solución obtenida disolviendo 1,87 gramos (15 milimoles) de o-metilbencilamina en 10 mililitros de benceno. El sistema resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El líquido resultante se lavó después con HCl al 5%, con agua, y con solución acuosa de hidróxido sódico al 5%, en el orden mencionado. Luego
20 se secó la capa de benceno con sulfato de magnesio anhidro, seguido por eliminación de benceno. El residuo cristalino resultante se recristalizó en acetona, obteniéndose
25

1,69 gramos de cristales planos incoloros (correspondientes a un rendimiento del 83 por ciento), con un punto de fusión de 121 a 122°C.

Análisis elemental: $C_{28}H_{41}CN$

5

	C	H	N
Calculado (%)	82,50	10,14	3,44
Hallado (%)	82,45	10,29	3,52

Ejemplo 7

10

Se produjo N-(3-clorobencil)- Δ^8 -dihidroabietamida de la siguiente manera:

15

El cloruro de ácido obtenido a partir de 1,53 gramos (5 milimoles) de Δ^8 -DIA y un exceso de cloruro de tionilo se disolvió en 10 mililitros de benceno, y a esta solución se añadió, bajo condiciones de enfriamiento, una solución obtenida disolviendo 2,12 gramos (15 milimoles) de m-clorobencilamina en 10 mililitros de benceno. El sistema resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido resultante se trató después de la misma manera que en el ejemplo 6, y por recristalización con metanol se obtuvieron 1,69 gramos de cristales tipo aguja incoloros (correspondientes a un rendimiento del 79 por ciento), con punto de fusión de 116 a 117°C.

20

Análisis elemental: $C_{27}H_{38}ONCl$

	C	H	N	Cl
Calculado (%)	75,76	8,94	3,27	8,28
Hallado (%)	75,72	9,05	3,47	8,30

5

Ejemplo 8

Se produjo N-(4-metoxibencil) abietamida de la siguiente manera:

Se mezclaron entre sí 5,89 gramos (10 milimoles) de anhídrido de AA, 3,42 gramos (25 milimoles) de p-metoxibencilemina y 50 mililitros de etanol, y el líquido resultante se agitó mientras se calentaba durante 1,5 horas. Luego se eliminó etanol bajo presión reducida, y después se añadieron 50 mililitros de éter. La capa de éter así formada se lavó luego con solución acuosa de KOH al 3%, con agua y con HCl al 3%, en el orden mencionado, y luego se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido por eliminación del éter por filtración. El residuo aceitoso resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, usando cloroformo como disolvente, obteniéndose 4,22 gramos de sustancia vítrea (correspondientes a un rendimiento del 72 por ciento).

10

15

20

Análisis elemental: $C_{23}H_{39}O_2N$

	C	H	N
Calculado (%)	79,76	9,32	3,32
Hallado (%)	79,68	9,27	3,40

25

Ejemplo 9

Se produjo N-(2-metilbencil)-tetrahydroabietamida de la siguiente manera:

Se mezclaron entre sí 3,06 gramos (10 milimoles)
5 de TA, 1,50 gramos (12 milimoles) de p-metilbencilamina,
2,48 gramos (12 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida,
y 30 mililitros de dioxano seco, y el líquido resultante
se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y luego
se calentó a 60°C durante una hora. Luego se eliminó el
10 dioxano por concentración bajo presión reducida, y se añadieron
150 mililitros de cloruro de metileno al residuo. La capa de
cloruro de metileno así formada se lavó luego con HCl al 3%,
y después con agua, y se secó con sulfato de magnesio
anhidro, seguido por filtración. El filtrado
15 se concentró luego a 40 mililitros, seguido por dejarle
durante la noche a temperatura ambiente. Luego se separó
el precipitado por filtración, y el filtrado se concentró
hasta un sólido seco. El residuo cristalino así obtenido
se recristalizó en metanol, obteniéndose 2,65 gramos
20 de cristales tipo aguja incoloros (correspondientes a un
rendimiento de 65 por ciento), con un punto de fusión de
159 a 161°C.

25

16.9.75

- 16 -

**POOR
QUALITY**

Análisis elemental: $C_{28}H_{43}ON$

	C	H	N
Calculado (%)	82,09	10,58	3,42
5 Hallado (%)	82,14	10,58	3,58

Ejemplo 10

Se produjo N-(4-metilbencil)-deshidroabietamida de la siguiente manera:

El éster metílico obtenido a partir de 3,00 gramos
10 (10 milimoles de DEA y un exceso de diazometano se añadió a 20 mililitros de xileno, y al sistema resultante se añadieron 2,74 gramos (30 milimoles) de p-metilbencilamina y 830 miligramos (25 milimoles) de amida sódica. El líquido resultante se encerró herméticamente dentro de
15 un tubo resistente a la presión, y se calentó allí a 180°C durante 20 horas. Luego se filtró el líquido resultante, y el filtrado se lavó con HCl al 5% y luego con agua. Después se secó la capa de xileno con sulfato de magnesio anhidro, y luego se filtró, seguido por eliminación de
20 xileno bajo presión reducida. El residuo cristalino se recristalizó luego en metanol, obteniéndose 1,78 gramos de cristales tipo aguja incoloros (correspondientes a un rendimiento de 44 por ciento), con punto de fusión de 124 a 126°C.

25

Análisis elemental: $C_{28}H_{37}ON$

	C	H	N
Calculado (%)	83,32	9,24	3,47
5 Hallado (%)	83,29	9,33	3,50

De forma similar a los anteriores Ejemplos 6 a 10, también se produjeron los siguientes compuestos como ejemplos adicionales:

10 N-(3-metilbencil)- Δ^8 -dihidroabietamida, con punto de fusión de 105 a 110°C

N-(4-metilbencil)- Δ^8 -dihidroabietamida, con punto de fusión de 130 a 132°C

N-(4-metoxibencil)- Δ^8 -dihidroabietamida, con punto de fusión de 129 a 130°C

15 N-(2-clorobencil)- Δ^8 -dihidroabietamida, con punto de fusión de 150 a 151°C

N-(4-clorobencil)- Δ^8 -dihidroabietamida, con punto de fusión de 127 a 130°C

20 Los compuestos preparados según la presente invención tienen gran actividad para reducir el colesterol en la sangre, lo que se puede probar por un experimento descrito a continuación.

25 Se administró una dieta completamente sintética, que contenía 1% de colesterol, 0,25% de colato sódico y 0,0003 %, 0,003% y 0,03% del compuesto de ensayo, a

un grupo de 6 ratas macho que tenían un peso del cuerpo de aproximadamente 50 g, consecutivamente durante 3 días, y se hace ayunar a las ratas durante la noche. Luego se decapitan las ratas y se recoge la sangre, para determinar la concentración de colesterol en la sangre. La concentración de colesterol en la sangre se mide con el Technicon Autoanalyzer (Technicon Laboratory: Carpeta de método N-24a). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

10 Tabla 1

<u>Compuesto</u>	<u>% de inhibición</u>		
	<u>Dosis en la dieta</u>		
	0,0003%	0,003%	0,03%
N-(<u>m</u> -bromofenil)-dihidroabietamida	7	23 ⁺	60 ⁺⁺
15 N-(2,6-dimetilfenil)- Δ^8 -dihidroabietamida	33 ⁺⁺	76 ⁺⁺	102 ⁺⁺
N-(2,4,6-trimetilfenil)-dihidroabietamida	21 ⁺⁺	54 ⁺⁺	70 ⁺⁺
N-(4-clorobencil)- Δ^8 -dihidroabietamida	-	9	30 ⁺⁺

20

Cada uno de los valores que se muestran en la tabla es un valor relativo determinado en base a la suposición de que el valor del grupo testigo (grupo al que se ha administrado colesterol) es 0, y el valor del grupo normal (grupo al que no se ha administrado colesterol) es 100.

25

El signo " + " indica que el valor es estadísticamente significativo en el grupo testigo, con un nivel de significación del 5%, y el signo " ++ " indica que el valor es estadísticamente significativo en el grupo testigo, con un nivel de significación del 1%.

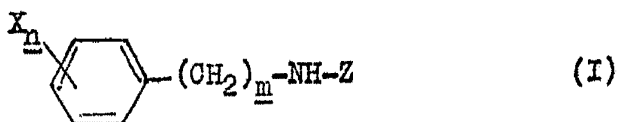
Por los resultados que se muestran en la tabla se entenderá fácilmente que cada compuesto tiene un efecto significativo para reducir el colesterol en la sangre, aunque se administre en cantidad muy diminuta, y es muy valioso como agente antiarteriosclerótico.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en el Japón el 28 de Agosto de 1974, bajo el Núm. 99386/74 y el 9 de Noviembre de 1974, bajo el Núm. 129295/74, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

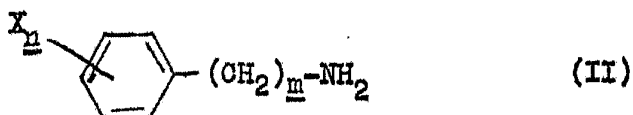
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

12.- Método para preparar derivados de abietamida de fórmula general



5 donde X = halógeno, nitro, alcoholo inferior, haloalcoholo, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo o carboalcoxi, siendo iguales o diferentes; \underline{n} = un entero de 1, 2 ó 3; \underline{m} = un entero de 0 ó 1; y Z = un resto de ácido abiético, deshidroabiético, dihidroabiético o tetrahidroabiético, caracterizado por hacer reaccionar ácido abiético, ácido deshidroabiético, ácido dihidroabiético, ácido tetrahidroabiético y/o derivados activos de los mismos con un compuesto de fórmula:

10



donde las definiciones de X, \underline{n} y \underline{m} son las mismas definidas anteriormente.

15 2ª.- Método para preparar derivados de abietamida. Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de veintidós hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A. 26 SET. 1975

Alberto de Elzaburu
Por Fidei