

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO	455506	(10) A 1
(22) FECHA DE PRESENTACION	31. ENE. 1977		

P.- 65.036

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
90565/74	6.8.74	Japón
90566/74	6.8.74	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	440.032

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE DIPEPTIDO"

(71) SOLICITANTE (S)
SHIONOGI & CO., LTD.

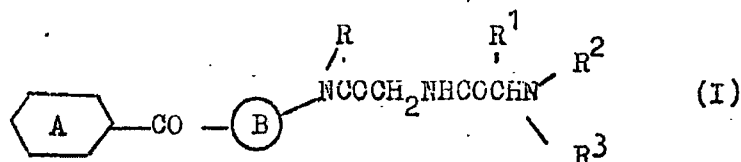
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón

(72) INVENTOR (ES)
Kentaro Hirai, Teruyuki Ishiba, Kazuyuki Sasakura e Hirohiko Sugimoto

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

La presente invención se refiere a derivados de dipéptido y a su producción. Más en particular, la invención se refiere a derivados de dipéptido representados por la fórmula:



15

donde R representa hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₆, grupo alquenilo C₂-C₇, grupo cianoalcoholo C₂-C₇, grupo carbamoilalcoholo C₂-C₇, grupo dialcoholaminoalcoholo C₃-C₁₀ o grupo ciclopropilmetilo, R¹ representa hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₆, grupo aralcoholo C₇-C₁₄, grupo hidroxiaralcoholo C₇-C₁₄, grupo arilo C₆-C₁₂, grupo carbamoilalcoholo C₂-C₇, grupo carboxialcoholo C₂-C₇, grupo aminoalcoholo C₁-C₆, grupo guanidilalcoholo C₄-C₁₀,

20

grupo mercaptoalcoholo C₁-C₆, grupo alcoholtilalcoholo C₂-C₇, grupo indolialcoholo C₉-C₁₅ o grupo imidazolilalcoholo C₄-C₉, R² representa hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₆, grupo aralcoholo C₇-C₁₄, grupo arilo C₆-C₁₂, grupo glicilo o grupo glicil-glicilo, R³ representa hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₆ o un grupo protector de

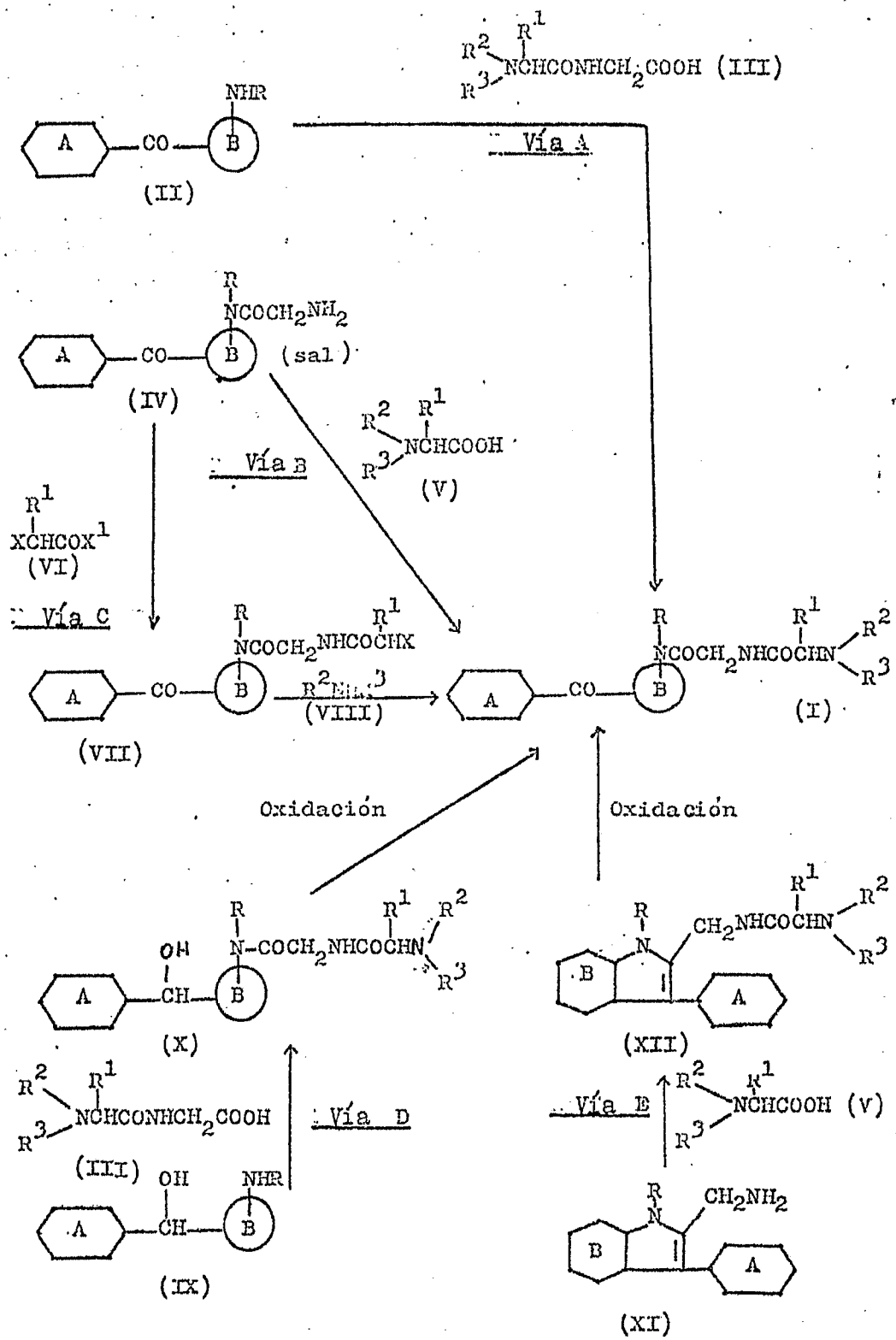
25

amino, R^1 y R^2 se combinan opcionalmente para formar un grupo alcohileno C_2-C_4 , el grupo R^2-N-R^3 representa opcionalmente un grupo ftalimido, grupo piperidino, grupo 4-hidroxi-4-(p-halogenofenil)piperidino, morfolino o piperazino sustituidos con un grupo alcoholo C_1-C_6 o grupo fenilo, el anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de piridina, opcionalmente sustituidos con halogeno, y el anillo B representa un anillo de benceno o un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido con halogeno, un grupo trifluorometilo, grupo metilsulfonilo, grupo nitro o grupo alcoholo C_1-C_6 , y sus sales de adición de ácido, que son útiles como aniolíticos, sedantes, anticonvulsivos, hipnóticos, relajantes musculares, o sus compuestos intermedios de síntesis.

A la anterior definición se da la explicación ilustrativa que sigue: grupo alcoholo (p.ej. metilo, etilo, isopropilo, butilo, pentilo), grupo alquenilo (p.ej. alilo, butenilo, pentadienilo), grupo cianoalcoholo (p. ej. cianometilo, cianoetilo, cianopropilo, cianobutilo), grupo carbamoilalcoholo (p.ej. carbamoilmetilo, carbamoiletilo, carbamoilpropilo), grupo carboxialcoholo (p.ej. carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo), grupo aminoalcoholo (p.ej. aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo), grupo hidroxialcoholo (p.ej. hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipro-

pilo, hidroxibutilo), grupo guanidilalcoholo (p.ej. guanidilmetilo, guanidiletilo, guanidilpropilo), grupo mercaptoalcoholo (p.ej. mercaptometilo, mercaptoetilo, mercaptopropilo, mercaptobutilo), grupo alcoholiticoalcoholo (p.ej. metiltiommetilo, etiltiopropilo, metiltiobutilo), grupo indolilalcoholo (p.ej. indolilmetilo, indoliletilo, indolilpropilo), grupo aralcoholo (p.ej. bencilo, fenetilo, fenilpropilo), grupo hidroxiaralcoholo (p.ej. hidroxibencilo, hidroxifenetilo), grupo arilo (p.ej. fenilo, naftilo), halógeno (p.ej. cloro, bromo, flúor, yodo), grupo alcoholeno (p.ej. dimetileno, trimetileno, tetrametileno), grupo protector de amino (p.ej. carbobenzoxi, metoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrofenilsulfenilo, clorobenciloxicarbonilo, tritilo), y grupo dialcoholilaminoalcoholo (p.ej. dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dietilaminopropilo).

Los derivados (I) de dipéptido se pueden preparar como se muestra en el esquema siguiente:



donde X y X¹ representan cada uno halógeno, y R, R¹, R², R³, el anillo A y el anillo B son, cada uno, según se han definido antes, pero el anillo B de XI y XII es un anillo de benceno.

5

Vía A

Esta vía se efectúa sometiendo la amina (II) de partida y el derivado (III) de glicina a la formación de unión amido, de manera usual para la condensación de péptidos. La formación de unión amido implica sustancialmente la condensación del grupo amino de la amina (II) con el grupo carboxilo del derivado (III) de glicina, para formar la unión péptida, y también otros tratamientos accesorios para alcanzar este objeto, incluyendo el tratamiento para convertir el grupo carboxilo del derivado (III) de glicina en sus derivados reactivos, antes de la formación de la unión amido, el tratamiento para la protección previa del grupo activo (p.ej. grupo amino, grupo carboxilo) que no debe participar en la reacción, y el tratamiento para eliminar tales grupos protectores después de la formación de la unión amido. La conversión del derivado (III) de glicina en el derivado reactivo implica halogenación, formación de anhídrido, formación de azida, formación de éster activo, etc. La introducción y eliminación de tales grupos protectores se pueden efectuar de manera usual.

10

15

20

25

Ilustrando un ejemplo con un grupo amino, el grupo amino del péptido se puede proteger por tratamiento con cloruro de carbobenzoxi en presencia de un álcali, y este grupo protector de amino del producto (I) final se puede eliminar por tratamiento con un ácido tal como ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico o ácido trifluoroacético, o por hidrogenación o reducción con amoniaco líquido/sodio metal. El grupo tritilo se puede introducir tratando con cloruro de tritilo en presencia de una base, y se puede eliminar por tratamiento con ácido acético diluido, y el grupo ftalilo se puede eliminar por tratamiento con hidrato de hidrazina. Esta etapa se efectúa generalmente en un disolvente inerte (p.ej. cloruro de metileno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, triamida hexametilfosfórica, cloroformo, dioxano, benceno, tetrahidrofurano, una mezcla de los mismos), a temperatura ambiente o bajo enfriamiento o calentamiento. El método general para la formación de unión amido descrito en la Vía A es aplicable de forma similar a la formación de unión amido de otras vías descritas más adelante.

Vía B

Esta vía se efectúa sometiendo la glicilamida (IV) y el aminoácido (V) a la formación de unión amido. La glicilamida de partida que está en forma de

sus sales de adición de ácido (p.ej. el bromhidrato, clorhidrato) se prepara también por formación de unión amido de la amina (II) y glicina. La formación de unión amido de esta vía se efectúa sustancialmente como en la Vía A. Por ejemplo, la glicilamida (IV) se trata con cloruro de ftalil-glicilo en un disolvente adecuado (p.ej. dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica); para dar la ftalil-glicil-glicilamida (I), que se convierte en el producto (I) final por hidrazinólisis.

5

Vía C

Esta vía se efectúa en dos etapas, haciendo reaccionar primero la glicilamida (IV), preferiblemente en forma de su sal de adición de ácido (p.ej. clorhidrato, bromhidrato), con el haluro de halogenoacetilo (VI), para dar la halogenoacetil-glicilamida (VII), y haciendo reaccionar después esta última con el amoníaco, ftalimida o amina (VIII). Para elevar la reactividad del compuesto (VII) intermedio, el halógeno del compuesto (VII) puede ser sustituido por otro halógeno más activo, antes de la segunda etapa, por ejemplo por tratamiento con haluro de álcali (p.ej. yoduro potásico, yoduro sódico, bromuro potásico). Estas reacciones se efectúan en un disolvente inerte (p.ej. dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano, acetona, cloroformo, diglime), a temperatura ambiente o

15

20

25

bajo enfriamiento o calentamiento, de manera usual.

Vía D

5 Esta vía se efectúa en dos etapas; sometiendo el compuesto (IX) de metilol y el derivado (III) de glicina a formación de unión amido, y oxidando luego el péptido (X) resultante. El metilol (IX) de partida se puede preparar reduciendo el correspondiente compuesto (II) de carbonilo. La formación de unión amido se efectúa como en la vía A, y la oxidación se efectúa por tratamiento con un agente oxidante tal como reactivo de Jones (ácido crómico/ácido sulfúrico/agua), dióxido de manganeso, anhídrido crómico o similares, de manera usual.

10

Vía E

15 Esta vía se efectúa en dos etapas, sometiendo el 2-aminometilindol (XI) y el amino-ácido (V) a formación de unión amido, y oxidando luego la amida (XII) resultante. La formación de unión amido se efectúa como en la Vía A. La oxidación se efectúa usando un agente oxidante tal como oxígeno, ozono, peróxido de hidrógeno, ácido crómico, perácido (p.ej. ácido peracético), permanganato potásico, dióxido de manganeso o peryodato sódico, de manera usual para oxidar un doble enlace a grupos carbonilo.

20

25 Cuando el producto (I) contiene grupo protec-

tor de amino, se puede eliminar según las necesidades. Por tanto, se puede adoptar un método usual para eliminar de los péptidos el grupo protector de amino, como se ha descrito en la Vía A.

5 El producto (I) se puede convertir en sales de adición de ácido adecuadas, tales como las de ácidos inorgánicos (p.ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tiociánico) o las de ácidos orgánicos (p.ej. ácido acético, ácido succínico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido málico, 10 ácido ftálico, ácido metanosulfónico), para las necesidades de la preparación, cristalización, solubilidad o mejora de la estabilidad.

Los derivados (I) de dipéptido así obtenidos, 15 y sus sales de adición de ácido, son útiles como ansiolíticos, sedantes, anticonvulsivos, hipnóticos, relajantes musculares; o sus compuestos intermedios de síntesis. Las actividades farmacológicas de algunos derivados (I) de dipéptido se muestran en la tabla siguiente, en comparación con el clordiazepóxido y el 20 diazepam.

1. Compuesto ensayado:

25

Compuesto n°	Nombre del compuesto	Notas
1	2 α -benzoil-4-cloro-N-metil-N-glicil-glicinaniida	
2	hidrato de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinaniida	
3	clorhidrato de 2-o-fluorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinaniida	
4	Clordiazepóxido	Testigo
5	Diazepam	Testigo

10

2. Método de ensayo:

1) Actividad anti-pentilentetrazol:

15 Este ensayo se realizó con un grupo de 10 ratones macho DS. Dentro de los 15 minutos tras inyección subcutánea de 125 mg/kg de pentilentetrazol, el ratón mostró convulsión tónica que cesó fatalmente. En este ensayo, el compuesto de ensayo se administró oralmente 60 minutos antes de la administración de pentilentetrazol. La observación se hizo dos horas después de la administración de pentilentetrazol. El criterio de actividad anticonvulsiva se determinó como protección completa contra la mortalidad. Las convulsiones no se consideraron. Los resultados se mostraron como DI_{50} (Goodman y otros: J. Pharmacol., 108, 168 (1953)).

20

2) Actividad de domesticación:

25

Este ensayo se realizó con ratones macho DS.

5 Cuando se administró un impulso de onda cuadrada de 5
Hz (10 msc, 50 v) a un par de ratones en una jaula de
malla, algunos pares mostraron postura de lucha 15 a
20 veces durante 3 minutos. Estos pares de ratones
fueron seleccionados por la mañana, y usados para ensa-
yo de drogas por la tarde. El compuesto de ensayo se ad-
ministró a ambos ratones del par 60 minutos antes del
experimento. Los resultados se obtuvieron como tanto
por ciento medio de inhibición de las respuestas de lu-
cha en un grupo de 5 pares, y se muestran por la DE₅₀
10 (Tedeschi y otros: J. Pharmacol. Exp. Ther., 125, 28-34
(1959)).

3) Actividad de comportamiento en varilla giratoria.

15 Este ensayo se realizó con ratones macho DS.
Se puso el ratón en una varilla alisada de madera, de
3 cm de diámetro, que giraba a una velocidad de cinco
rotaciones por minuto. Se eligieron los ratones que po-
dían permanecer en la varilla durante tres o más minu-
tos, en ensayos sucesivos, y se pusieron en un grupo
20 de 10 ratones para cada dosis. Si el ratón caía de la
varilla en menos de 2 minutos, se consideraba que el
compuesto de ensayo era eficaz. Los resultados se mos-
traron por la DE₅₀ (Dunham y otros: J. Am.Pharm.Assoc.,
25 46, 208 (1957)).

4) Toxicidad aguda:

El compuesto de ensayo se administró oralmente a ratones macho DS en diferentes dosis únicas. Para cada dosis se usaron 10 ratones, estando comprendido su peso entre 20 y 23 gramos. Los ratones se observaron durante 72 horas tras la administración del compuesto. La mortalidad se calculó por el método de Bliss (Bliss: Ann.Appl.Biol., 22, 234-307 (1935); Qant.J.Pharmacol., 11, 192 (1938)).

3. Resultados:

Tabla 1

Com- pues- to nº	Actividad an- ti-pentilen- tetrazol, DE ₅₀ (mg/kg)	Actividad de domes- ticación, DE ₅₀ (mg/kg)	Comporta- miento en varilla giratoria DE ₅₀ (mg/kg)	Toxicidad aguda, DE ₅₀ (mg/kg)
1	1,0	10,5	36,6	1309
2	0,58	3,0	27,7	1255
3	0,33	1,6	17,0	>1000
4	3,7	24,0	50,0	1090
5	1,19	6,0	9,03	1459

4. Conclusión:

Cada uno de los cinco compuestos de ensayo es muy débil en toxicidad aguda, y no se observa ningun-

na diferencia predominante entre ellos. Los compuestos objeto de la presente invención (compuestos nº 1-3) son aproximadamente 2 a 4 veces menos potentes en efecto alterador de la coordinación motriz debido al comportamiento en varilla giratoria, en comparación con el diazepam (compuesto nº 5). En la actividad anti-pentilentetrazol y actividad de domesticación, la 2-benzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinánilida (compuesto nº 1) es aproximadamente 2 a 3 veces más potente que el clordiazepóxido (compuesto nº 4), y el hidrato de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinánilida (compuesto nº 2) y el clorhidrato de 2-o-fluorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinánilida (compuesto nº 3) son aproximadamente 2 a 4 veces más potentes que el diazepam (compuesto nº 5).

Los derivados (I) de dipéptido y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se aplican solos o en combinación con soportes farmacéuticamente adecuados, tales como almidón de trigo, almidón de maíz, almidón de patata, gelatina, etc. La elección de soportes está determinada por la vía preferida de administración, la solubilidad de la sustancia y la práctica farmacéutica habitual. Son ejemplos de preparaciones farmacéuticas las tabletas, cápsulas, píldoras, suspensiones, jarabes, polvos y soluciones.

Estas composiciones se pueden preparar de manera usual. Una dosis adecuada de los derivados (I) de dipéptido o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, para adultos, es del orden de aproximadamente 1 mg a 30 mg al día.

Además, los derivados (I) de dipéptidos y sus sales de adición de ácido son útiles como favorecedores del crecimiento de ganado vacuno doméstico y aves de corral.

Las realizaciones actualmente preferidas y prácticas de la presente invención se muestran a título ilustrativo en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

(1) A una solución de tritil-glicil-glicina (5 g) en triamida hexametilfosfórica (24 ml), se añade cloruro de tionilo (1,6 g) gota a gota a -8 a -2°C , y la mezcla resultante se agita a -5°C durante 20 minutos. La mezcla se mezcla con 2-amino-5-clorobenzofenona (3,08 g), y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y se agita con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se cristaliza en éter, dando 2-benzoil-4-cloro-N α -tritol-glicil-glicinánilida (1,7 g). El producto se re-

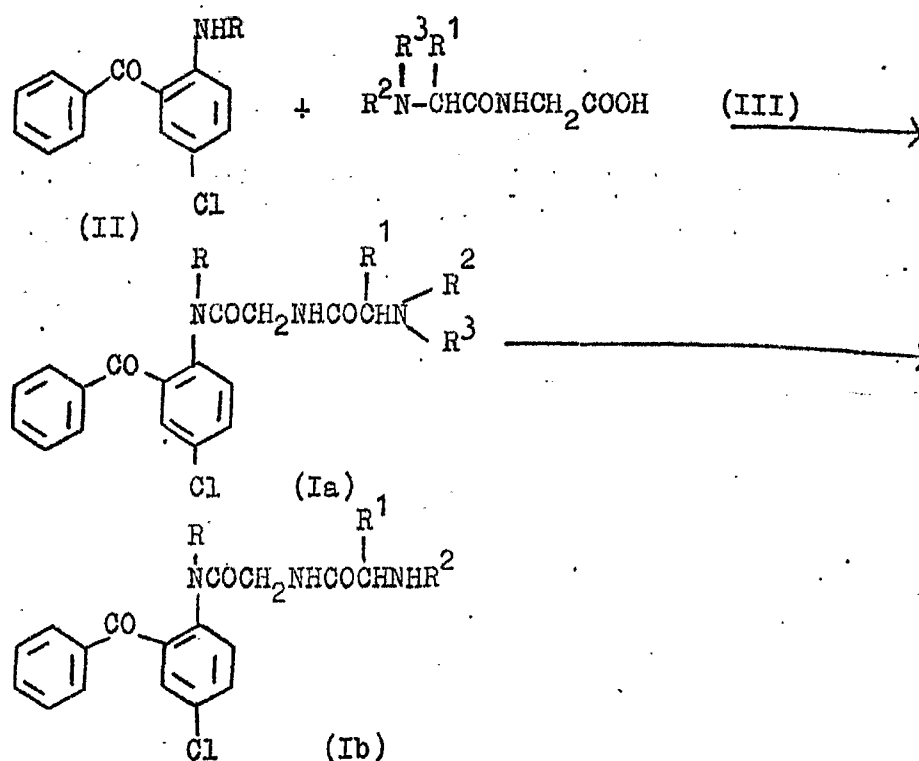
cristaliza en acetato de etilo, dando agujas que funden a 187 a 189°C. UV: $\lambda_{\text{máx. EtOH}}$ 237,5, 274 (in.), 343 m/ μ (log ϵ : 4,51, 4,03, 3,53).

5 (2) Una suspensión de 2-benzoil-4-cloro-N - tritil-glicil-glicinánilida (1,7 g) en ácido acético al 50% (20 ml) se calienta en un baño de agua durante 20 minutos. Tras enfriar se filtran los cristales precipitados. El filtrado se neutraliza con solución acuosa de bicarbonato sódico, y se agita con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se
10 evapora para eliminar el disolvente, con lo que se obtiene 2-benzoil-4-cloro-N α -glicil-glicinánilida (0,8 g). El producto se recrystaliza en acetato de etilo, dando prismas que funden a 135 a 136°C. UV:
15 $\lambda_{\text{máx. EtOH}}$ 241, 275 (in.), 340 m/ μ (log ϵ : 4,44, 4,03, 3,55).

Ejemplos 2-5

Usando los siguientes materiales (II) y (III) de partida, la reacción se efectúa como en el
20 Ejemplo 1, dando los correspondientes productos (Ia) y (Ib):

25



15 donde R^3 representa un grupo protector de amino, y R , R^1 y R^2 son según se han definido antes.

Tabla 2

Ejem- plo nº	II R	R ¹	R ²	III R ³	Ia pf (°C)	Ib pf (°C)	
20	2	H	H	H	Cbz	163-164	135-136
	3	Me	H	H	Tri	Amorfo	Amorfo
	4	H	Me	H	Cbz	148-149	131-132
	5 ^a)	H	i-Bu	H	Cbz	98-100	145-147

25 Nota: Las abreviaturas de la tabla tienen los siguientes significados: H (hidrógeno), Me (grupo metilo), Bu (grupo butilo), Cbz (grupo carbobenzoxi), Tri (grupo tritilo), i- (iso-), pf (punto de fusión), a) forma L).

Ejemplo 6

(1) A una solución de carbobenzoxi-L-leucil-
-glicina (4,05 g) en cloruro de metileno seco (50 ml)
se añaden trietilamina (1,75 ml) y clorocarbonato de
5 etilo (1,2 ml) a -10°C , y la mezcla se agita a la misma
temperatura durante 20 minutos. Además se le añade gra-
dualmente a 0°C una solución de 2-amino-5-clorobenzofe-
nona (2,91 g) en cloruro de metileno seco (50 ml), y
la mezcla resultante se agita bajo enfriamiento por hielo
10 durante 1 hora y 15 minutos, y a temperatura ambiente
durante 1 hora y 30 minutos, y luego se trata a reflujo
durante la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre
una mezcla de carbonato potásico y hielo, y se agita con
cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua,
15 se seca y se evapora para eliminar el disolvente. El
residuo se cromatografía en una columna de gel de síli-
ce que contiene agua (3%), que se eluye con benceno para
recuperar la 2-amino-5-clorobenzofenona de partida
(1,21 g), y luego se eluye con benceno/acetato de etilo
20 (9:1) para dar un producto. El producto se recrystaliza
en éter, dando 2-benzoil-4-cloro-N α -carbobenzoxi-L-
-leucil-glicinánilida (3,13 g), en forma de cristales
que funden a 98 a 100°C . IR: 3425, 3315, 1700, 1640
cm $^{-1}$ (CHCl $_3$).

25

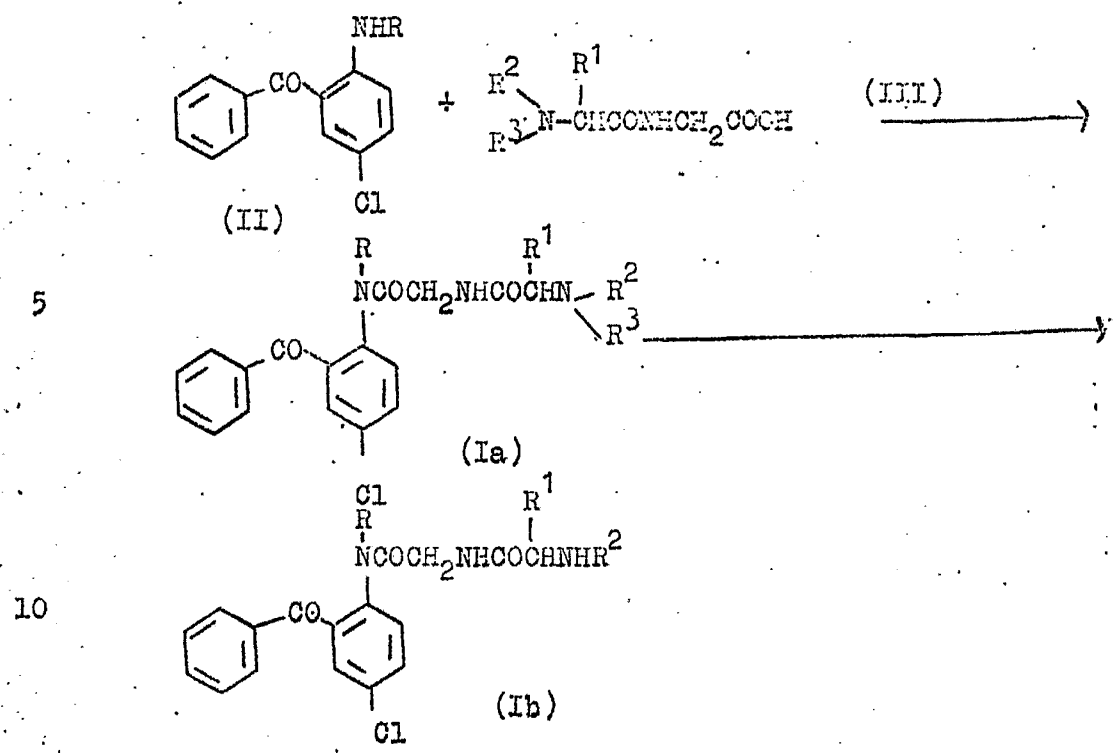
(2) En una solución de ácido acético (15 ml)

que contiene ácido bromhídrico (24%) se disuelve 2-ben-
zoil-4-cloro-N α -carbобензохи-L-leucil-glicinaniлида
(3,1 g) bajo enfriamiento por hielo, y la solución
resultante se agita a temperatura ambiente durante 1,5
5 horas. La solución se mezcla con éter, y se deja repo-
sar durante 30 minutos. El precipitado se filtra, se
disuelve en agua fría y se agita con cloruro de meti-
leno/éter (1:2). Tras eliminar la capa orgánica, la ca-
pa acuosa se hace alcalina con una solución acuosa de
10 carbonato potásico, saturada de cloruro sódico, y se
agita con cloroformo. La capa de cloroformo se lava
con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y
se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se
recristaliza en éter, dando 2-benzoil-4-cloro-N α -L-
15 -leucil-glicinaniлида (1,628 g), en forma de crista-
les que funden a 145 a 147°C. IR: 3325, 1685, 1639 cm⁻¹
(CHCl₃). $[\alpha]_D^{24,5} +50,7 \pm 0,9^\circ$ (EtOH). Masa, m/e 401
(M⁺).

Ejemplos 7 a 9

20 Usando los siguientes materiales (II) y (III)
de partida, la reacción se efectúa como en el Ejemplo
6, con lo que se obtienen los correspondientes produc-
tos (Ia) y (Ib):

25



donde R, R¹, R² y R³ son, cada uno, según se han definido antes.

Tabla 3

Ejem- plo n ^o	II		III		Ia	Ib
	R	R ¹	R ²	R ³	pf (°C)	pf (°C)
7	H	H	Me	Cbz	131-133	143-145
8	H	i-Pr	H	Cbz	158-168	119-121
9	H	Ph	H	Cbz	93-95	65-67

Nota: Las abreviaturas de la tabla tienen los siguientes significados: Or (grupo propilo), Ph (grupo fenilo); las otras son, cada una, según se ha definido antes.

Ejemplo 10

5 A una solución de carbobenzoxi-glicina (1,05 g) en triamida hexametilfosfórica (8 ml) se añade cloruro de tionilo (0,6 g) a -4 a -6°C, y la mezcla se agita a -6°C durante 10 minutos. Se añade a la mezcla 2-benzoil-4-cloro-glicinánilida (1,44 g), y la mezcla resultante se agita a una temperatura menor de 0°C durante 2 horas, y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hace alcalina con solución acuosa de bicarbonato sódico, y se agita con 10 cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se recristaliza en éter/agua, para dar 2-benzoil-4-cloro-N^α-carbobenzoxi-glicil-glicinánilida (1,9 g), en forma de 15 cristales que funden a 163 a 164°C.

Ejemplo 11

20 A una suspensión de clorhidrato de N,N-dimetilglicina (0,97 g) en piridina anhidra (15 ml) se añade fosfito de trifenilo (2,15 g), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se le añade una solución de 2-benzoil-4-cloro-N^α-glicil-anilida (2,0 g) en piridina seca (10 ml), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 25 horas. La mezcla de reacción se evapora bajo presión re-

ducida. El residuo se hace alcalino con una solución acuosa de carbonato potásico y se agita con cloruro de metileno/éter (1:2). La capa orgánica se lava con agua y se evapora. El residuo se hace ácido con ácido clorhídrico 3N, y se agita con éter. Tras eliminar la capa etérea, la capa acuosa se hace alcalina con una solución acuosa de carbonato potásico, y se agita con éter. La capa etérea se lava con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo (1,9 g) se disuelve en metanol (2 ml), se mezcla con una solución de ácido oxálico (0,64 g) en agua (2 ml), y se evapora bajo presión reducida, hasta sequedad. Los cristales obtenidos se lavan con éter cuatro veces, dando oxalato de 2-benzoil-4-cloro-N-metil-N_o(-dimetilglicil-glicinánilida (1,75 g), en forma de cristales que funden a una temperatura por encima de 90°C (descomp.). IR: 3463, 1719, 1694, (in.), 1668 (in.), 1640 cm⁻¹ (CHCl₃).

Ejemplo 12

(1) A una solución de N-carbobenzoxi-fenilalanina (3 g) en triamida hexametilfosfórica (16 ml) se añade gota a gota cloruro de tionilo (1,2 g) a -6 a -2°C, en 5 minutos, y la mezcla resultante se agita

a -6 a -8°C durante 10 minutos. Se añade a la mezcla una suspensión de clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-o-clorofenil-5-cloroindol (3,52 g) en éter (15 ml) previamente tratada con trietilamina, y la mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y se agita con éter. La capa orgánica se seca y se evapora para eliminar el éter. El residuo se cristaliza en éter, dando 1-metil-2-(N α -carbобензохи-фенилаланиламинометил)-3-o-clorofenil-5-cloroindol (3,15 g). Esta sustancia se recristaliza en acetato de etilo, dando agujas que funden a 174 a 176°C. El rendimiento es 54%. UV: $\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{máx.}}$ 232, 285 m μ ($\log \epsilon = 4,88, 3,28$).

(2) A una solución de 1-metil-2-(N α -carbобензохи-фенилаланиламинометил)-3-o-clorofenil-5-cloroindol (2,86 g) en ácido acético (15 ml) se añade gota a gota una solución de anhídrido crómico (1,59 g) en agua (1,4 ml), a 13 a 21°C, durante 5 minutos, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se mezcla con agua de hielo y se agita con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con éter, dando 2-o-clorobenzoil-4-

-cloro-N-metil-N α -carbobo-zoxi-fenilalanil-glicinani-
lida (1,75 g), en forma de sustancia gelatinosa.

UV: λ ^{EtOH} 256 (in.), 298 (in.) m μ (log ϵ = 4,01,
máx. 3,44).

5 (3) Una solución de ácido bromhídrico (21,8%)
en ácido acético se añade a 2-o-clorobenzoil-4-cloro-
-N-metil-N α -carbobo-zoxi-fenilalanil-glicinani-
lida (1,65 g), y la mezcla resultante se agita a temperatura
ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se
10 mezcla con éter seco, y los cristales precipitados se
filtran, dando hidrato del bromhidrato de 2-o-cloroben-
zoil-4-cloro-N-metil-N α -fenilalanil-glicinani-
lida (1,3 g), en forma de cristales que funden a 206 a 209°C
(descomp.). UV: λ ^{EtOH} 298 (in.), 300 (in.) m μ (log ϵ
15 = 3,97, 3,35).

Ejemplo 13

(1) Usando clorhidrato de 1-metil-2-aminome-
til-3-o-clorofenil-5-cloroindol y N-tritilglicina, la
20 reacción se efectúa como en el Ejemplo 12 (1), con lo
que se obtiene 1-metil-2-(N-tritil-glicilaminometil)-3-
-o-clorofenil-5-cloroindol en forma de cristales que
funden a 198 a 200°C.

(2) A una suspensión de 1-metil-2-(N-tritil-
25 -glicilaminometil)-3-o-clorofenil-5-cloroindol (2,02 g)

en ácido acético (10 ml) se añade una solución de anhídrico cromoico (0,81 g) en agua (0,6 ml), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se mezcla con agua (22 ml), y los cristales precipitados se filtran. El filtrado se mezcla con solución acuosa de amoniaco al 28% (12 ml), y se agita con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se disuelve en etanol y se mezcla con una solución de ácido oxálico en etanol. Los cristales precipitados (0,5 g) se recrystalizan en etanol, dando oxalato de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinánilida, en forma de cristales que funden a una temperatura por debajo de 167°C. UV: $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ 253, 298 (in.)
m μ (log ϵ = 3,98, 3,34).

Ejemplo 14

(1) Usando clorhidrato de 1-metil-2-aminometil-3-o-clorofenil-5-cloroindol y N-carbobenzoxi-glicinán, la reacción se efectúa como en el Ejemplo 12 (1), don lo que se obtiene 1-metil-2-(N-carbobenzoxi-glicilaminometil)-3-o-clorofenil-5-cloroindol, en forma de cristales que funden a 96 a 98°C.

(2) A una solución de 1-metil-2-(N-carbobenzoxiglicilaminometil)-3-o-clorofenil-5-cloroindol (9,1

g) en ácido acético (55 ml) se añade gota a gota una solución de anhídrido crómico (5,5 g) en agua (5,1 ml), a una temperatura por debajo de 20°C, y la solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla con agua de hielo, y se agita con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con acetato de etilo, dando 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -carbobenzoxiglicil-glicinanilida (3,6 g) en forma de sustancia gelatinosa. Esta sustancia se mezcla con una solución de ácido bromhídrico (21,8%) en ácido acético (11,5 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se mezcla con éter para precipitar cristales. Los cristales se filtran, se disuelven en agua y se neutralizan con una solución acuosa de bicarbonato sódico. El precipitado se filtra, dando hidrato de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinanilida (1,8 g). Esta sustancia se recristaliza en alcohol acuoso, dando prismas que funden a 95-100°C.

Ejemplos 15 a 21

Usando los siguientes compuestos (XI) y (V)

de partida, las reacciones se efectúan como en el Ejemplo 14, con lo que se obtienen los correspondientes productos (XII), (Ia) y (Ib):

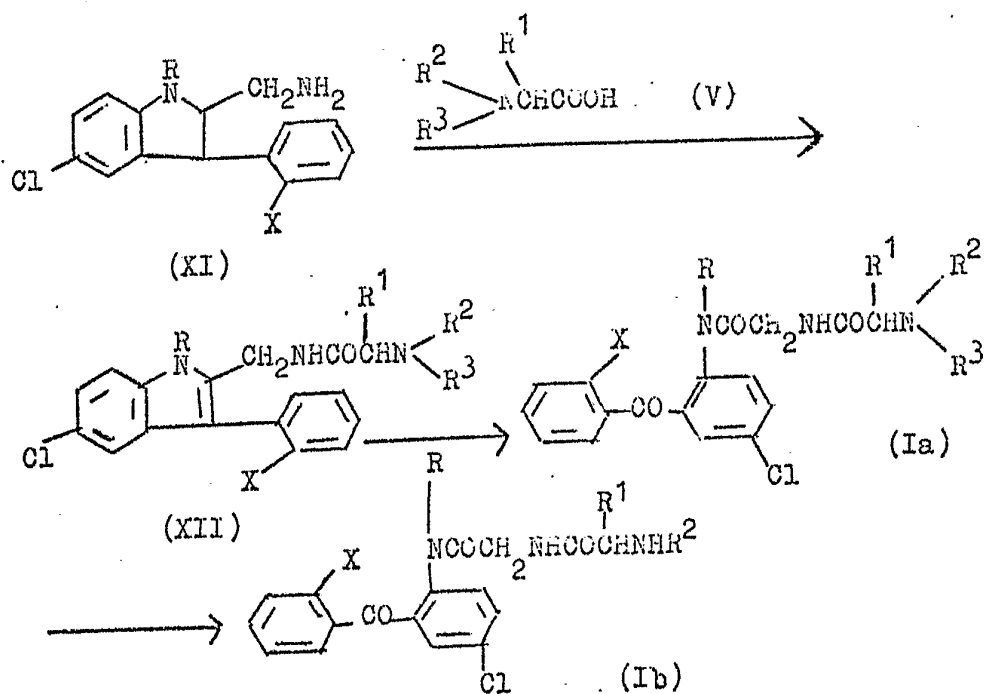


Tabla 4

Ejem- plo n ^o	XI		V			XII	Ia	Ib
	R	X	R ¹	R ²	R ³	pf (°C)	pf (°C)	pf (°C) sal
15 ^a)	Me	Cl	Bz	H	Cbz	150-155	Jarabe	116~ (Oxalato)
16 ^b)	Me	Cl	Bz	H	Cbz	168-169	Jarabe	117-180 (d) (HBr)
17	Me	Cl	H	H	Om	158-159	104-106	95-100 (H ₂ O)
18	Me	H	i-Pr	H	Cbz	242-247	Jarabe	~130 (Hemioxalato)
19 ^a)	Me	H	Bz	H	Cbz	255-257	Jarabe	137-140 (HCl)
20	Me	H	H	H	Cbz	150-153	Jarabe	~60
21	Me	F	H	H	Cbz	166-167	Jarabe	80~ (HCl)

Nota: Las abreviaturas de esta tabla tienen los siguientes significados: Cm (grupo carbometoxi), Cl (cloro), d (descomposición), F (flúor), a) Levo, b) Dextro, y las demás son según se ha definido antes.

Ejemplo 22

(1) A una solución de 1-metil-2-aminometil-3-o-
-clorofenil-5-clorocindol crudo (9,97 g) en dioxano (300
ml) se añadió carbonato potásico (2,46 g) a temperatura
ambiente, con agitación, y la mezcla se mezcla con cloru-
ro de N-ftalilgliéilo (8,036 g). La mezcla resultante se
agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mez-
cla de reacción se concentra hasta un volumen de aproxima-
damente 100 ml, que se mezcla con n-hexano (100 ml). Los

5 cristales precipitados se filtran, se disuelven en cloroformo (2 L)/metanol (100 ml) para dar una solución, que se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se lava con éter, dando 1-metil-2-(N α -ftalil-glicilaminometil)-3-o-clorofenil-5-cloroindol (9,642 g). El mismo producto (450 g) se obtiene de las aguas madres de dioxano/n-hexano, y los lavados etéreos. El rendimiento es 62,8%. Esta sustancia se recristaliza en metanol/cloroformo, dando cristales que funden a 10 253 a 254°C.

15 (2) A una solución de 1-metil-2-(N α -ftalil-glicilaminometil)-3-o-clorofenil-5-cloroindol (1,00 g) en ácido acético (25 ml) se añade gradualmente una solución de anhídrido crómico (406 mg) en agua (2 ml), con agitación. La mezcla resultante se agita a 22 a 25°C durante 4 horas, y se concentra bajo presión reducida a aproximadamente la mitad de volumen. El residuo se mezcla con hielo, y el precipitado se filtra. 20 El filtrado se agita con acetato de etilo, y dicho precipitado se disuelve en la capa de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se cromatografía en una columna de gel de sílice, y el eluato se evapora, dando un precipitado que se recristaliza en cloruro de metileno/metanol, dando 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-me-

25

til-N α -ftalilglicil-glicinánilida (580 mg), en forma de cristales que funden a 216 a 218°C. El rendimiento es 54,5%.

5 (3) A una solución de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -ftalil-glicil-glicinánilida (1,056 g) en dimetilformamida (20 ml) se añade una solución de hidrato de hidrazina (180 mg) en dimetilformamida (4 ml), a -8 a -6°C, con agitación, y la mezcla resultante se agita a -8°C a temperatura ambiente durante
10 1 hora. Tras enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se mezcla con ácido clorhídrico N (4 ml) en 20 minutos, y se deja reposar a 0°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de agua con hielo (200 ml) y acetato de etilo (100 ml), y se hace alcalina hasta pH 8 con solución acuosa de amoníaco al
15 28%. La capa de acetato de etilo se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se evapora bajo presión reducida, dando un residuo (500 mg). La misma sustancia (410 mg) se obtiene de la capa acuosa y lavados. Se reúnen ambos, se disuelven en
20 etanol (10 ml) y se mezcla con agua (25 ml), bajo enfriamiento por debajo de 0°C. Los cristales precipitados se filtran, dando hidrato de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinánilida (722 mg),
25 en forma de cristales que funden a 95 a 100°C. El he-

micitrato funde a 114 a 116°C. El rendimiento es 87%,

Ejemplos 23 a 25

5 Usando el siguiente compuesto (XI) y cloruro de N-ftalililglicilo, las reacciones se efectuaron como en el Ejemplo 22, con lo que se obtienen los correspondientes productos (XII), (Ia) y (Ib):

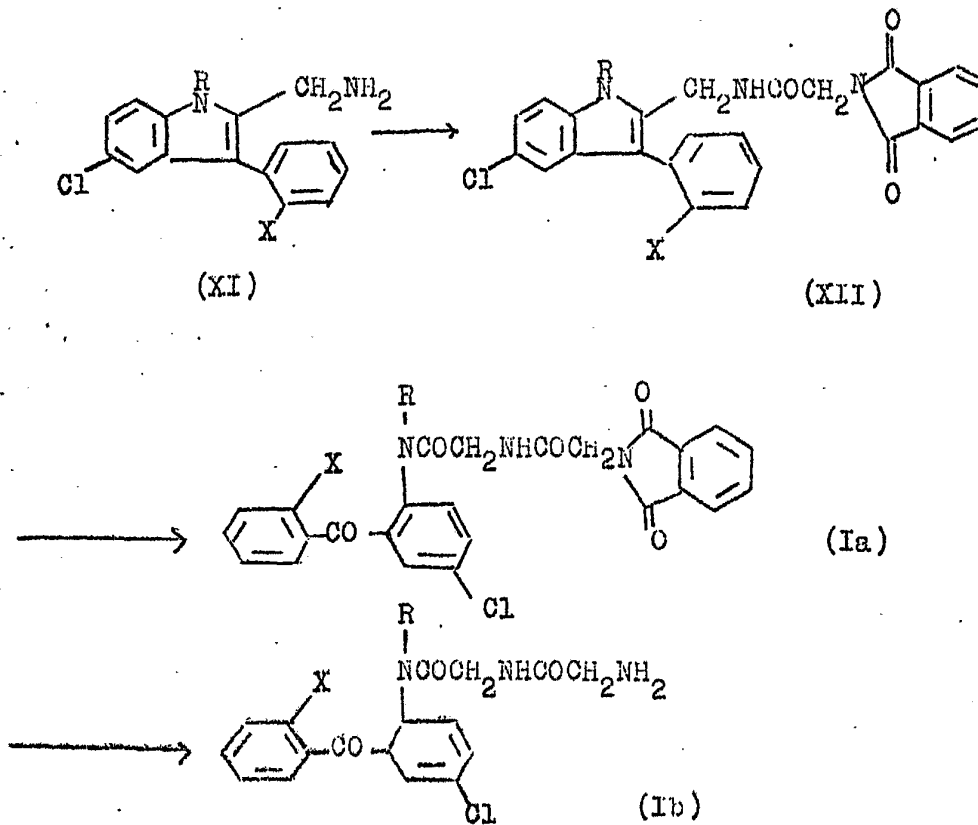


Tabla 5

Ejem- plo nº	XI		XII	Ia	Ib
	R	X	pf (°C)	pf (°C)	pf (°C)
23	Me	H	300	-	~60 (Amorfo)
24	-CH ₂ CN	H	300	232-234 (d)	113-120 (Hemi- citrato)
25	-CH ₂ CN	Cl	288-289 (d)	184-186	139-143 (d) (Hemicitrato)

Nota: Las abreviaturas son según se han definido antes.

Ejemplo 26

10

(1) A una solución de 2',5-dicloro-2-metilaminobenzofenona (3,20 g) en benceno (80 ml) se añade cloruro de ftalil-glicilglicilo (4,0 g), y la mezcla resultante se agita a 70 a 80°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtran, se lavan con benceno y luego con etanol, y se secan, dando 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -ftalil-glicilglicinánilida (5,6 g), que se recristaliza en etanol dando cristales que funden a 217°C.

15

20

(2) Una suspensión de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -ftalil-glicil-glicinánilida (81,0 g) en etanol (50 ml) se mezcla con hidrato de hidrazina (20 ml), y la mezcla resultante se trata a reflujo durante aproximadamente 30 minutos. Tras enfriar, la mezcla de reacción se filtra para eliminar la ftalhidrazil-

25

da insoluble. El filtrado se evapora para eliminar el disolvente, y el residuo se cristaliza en etanol diluído y se lava con éter, dando hidrato de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinánilida (55,3 g). Esta sustancia se recristaliza en etanol diluído, dando cristales que funden a 95 a 100°C.

Ejemplo 27

(1) A una suspensión de borohidruro sódico (1,2 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se añade gota a gota una solución de 2',5-dicloro-2-metilaminobenzofenona (3,12 g) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla resultante se mezcla con agua (5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla con una pequeña cantidad de agua, y se evapora bajo presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se lleva a pH 8-9 con ácido clorhídrico diluído, y se agita con cloroformo. La capa orgánica se seca y se evapora, dando 2',5-dicloro-2-metilaminobenzhidrol (3,05 g). Esta sustancia se recristaliza en éter/n-hexano, dando cristales que funden a 105,5 a 106,5°C. El rendimiento es 97,1%.

(2) A una solución de carbobenzoxi-glicil-glicina (4,0 g) en triamida hexametilfosfórica (20 ml)/acetonitrilo (10 ml) se añade gota a gota cloruro

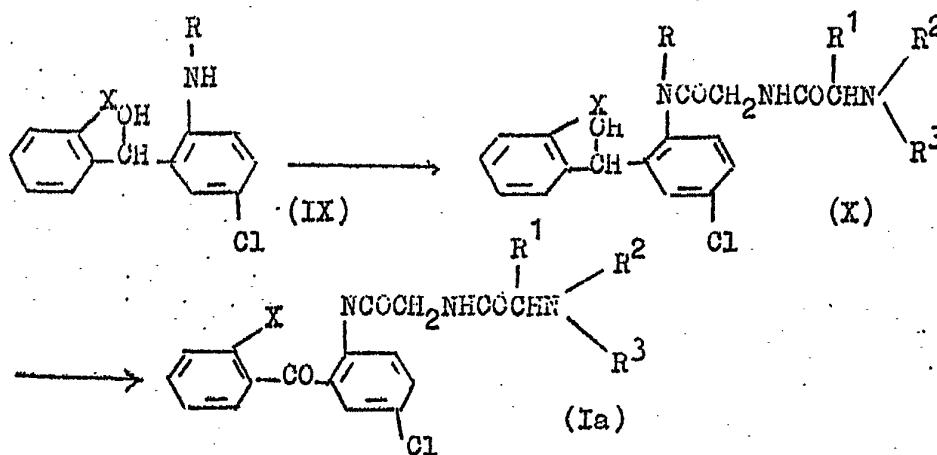
de tionilo (1,77 g) a -18°C , y la mezcla resultante se agita durante 3 minutos a -18°C . Se le añade gota a gota a -18°C una solución de 2',5-dicloro-2-metilamino-benzhidrol (2,2 g) en triamida hexametilfosfórica (10 ml)/acetonitrilo (5 ml), se agita a la misma temperatura durante 8 horas, y se deja reposar a -20°C durante la noche. Tras la reacción, la mezcla de reacción se mezcla con agua/éter, se hace alcalina con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y se agita con éter. La capa orgánica se seca, y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con acetato de etilo, dando 2-o-cloro- α -hidroxibencil-4-cloro-N-metil-N α -carbобензохглицил-глицинанилида (3,31 g), en forma de cristales que funden a 57 a 60°C .

(3) A una solución de 2-o-cloro- α -hidroxibencil-N-metil-N α -carbобензохглицил-глицинанилида (21,8 g) en acetona (300 ml) se añade gota a gota reactivo de Jones (solución de ácido crómico y ácido sulfúrico en agua), hasta que la mezcla de reacción se mantiene roja. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el precipitado. El filtrado rojo se mezcla con isopropanol, hasta que la solución roja se hace verde. La mezcla se filtra, y el filtrado se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se evapora. El

residuo se mezcla con agua y se agita con cloroformo. La capa de cloroformo se purifica con carbonato activo, dando 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N^α-carboben-zoxi-glicil-glicinamilida (21,3 g). El rendimiento es 98,5%.

Ejemplos 28 a 33

Usando el siguiente compuesto (IX), las reac-ciones se efectúan como en el Ejemplo 27, pero cuando se adopta el grupo ftalilo para la protección de amino, se elimina por hidrazinolisis, con lo que se obtienen los siguientes compuestos (X), (Ia) y (Ib):



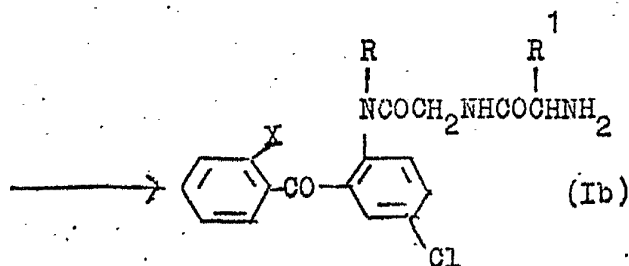


Tabla 6

Ejem- plo n ^a	IX		X			Ia	Ib
	R	X	R ¹	R ²	R ³	pf (°C)	pf (°C)
28	Me	H	H	H	Cbz	75-78	45-50 ~ 60 (Amorfo)
29 ^a)	Me	Cl	Bz	H	Cbz	70	Amorfo 110~ (Amorfo)
30	Me	Cl	H		Pt	200-201	223-226 95-100 (H ₂ O)
31	Me	F	H		Pt	193-194 (d)	213-214 80~ (HCl)
32	De	F	H		Pt	166-168 (d)	186-187 Amorfo
33	Me	Cl	i-Pr	H	Cbz	172-173	- 100 (HCl)

Nota: Las abreviaturas tienen los siguientes significados: Ft (grupo ftalilo, De (grupo dietilaminoetilo), a) Levo, y las otras son según se ha definido antes.

Ejemplo 34

(1) A una solución de bromhidrato de 2-o-cloro-benzoil-4-cloro-N-metil-glicinánilida (1,8 g) en triamida hexametilfosfórica (10 ml) se añade cloruro de cloroacetilo (0,73 g) bajo enfriamiento por hielo. La mezcla re-

sultante se agita bajo enfriamiento por hielo durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se agita con éter, y la capa orgánica se hace alcalina con una solución acuosa de amoniaco, se lava con agua y se evapora, dando 2-o-clorobenzoil-5
-4-cloro-N-metil-N α -cloroacetil-glicinánilida (1,6 g). Esta sustancia se recristaliza en acetato de etilo, dando agujas incoloras que funden a 134 a 136°C.

(2) Una mezcla de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-10
N-metil-N α -cloroacetil-glicinánilida (6,2 g), yoduro potásico (2,74 g) y acetona (60 ml) se trata a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora para eliminar la acetona, y el residuo se disuelve en cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se 15
evapora. El residuo se lava con éter, dando 2-o-cloro-benzóil-4-cloro-N-metil-N α -yodoacetil-glicinánilida (6,9 g). Esta sustancia se recristaliza en acetato de etilo, dando agujas incoloras que funden a 168,5 a 169,5°C.

(3) En una suspensión de 2-o-clorobenzóil-4-20
-cloro-N-metil-N α -yodoacetil-glicinánilida (1,1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se introduce amoniaco gaseoso durante 30 minutos, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se eva-25
pora para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo se

disuelve en cloroformo. La capa orgánica se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico y luego con agua, se seca y se evapora para eliminar el cloroformo. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con metanol, dando 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -glicil-glicinánilida.

Ejemplo 35

(1) La reacción se efectúa como en el Ejemplo 34 (1), usando bromuro de bromoacetilo en vez de cloruro de cloroacetilo, con lo que se obtiene 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -bromoacetil-glicinánilida en forma de agujas incoloras que funden a 153 a 155°C. El rendimiento es 69%.

(2) A una solución de 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -bromoacetil-glicinánilida (1,01 g) en dimetilformamida (10 ml) se añade ftalimida potásica (0,34 g), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcla con agua (100 ml), y el precipitado se filtra y lava con agua, dando 2-o-cloro-benzoil-4-cloro-N-metil-N α -ftalil-glicil-glicinánilida (1,0 g).

Ejemplo 36

5 (1) A una solución de bromhidrato de 2-o-clo-
 robenzoil-4-cloro-N-metil-glicinánilida (0,628 g) en
 dimetilformamida (7 ml) se añade cloruro de ftalil-gli-
 cilo (0,437 g), y la mezcla resultante se agita duran-
 te 3 horas. La mezcla de reacción se evapora para eli-
 minar el disolvente. El residuo se agita con cloroformo,
 y la capa de cloroformo se lava con agua, se seca
 y se evapora. El residuo se lava con éter, dando 2-o-
 -clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α -ftalil-glicil-gli-
 10 cinánilida (0,71 g). El rendimiento es 93,5%.

(2) El producto anterior se trata con hidra-
 to de hidrazina, dando hidrato de 2-o-clorobenzoil-4-
 -cloro-N-metil-N α -glicil-glicinánilida.

15 Ejemplos 37 a 46

Usando las siguientes aminas en vez de amo-
 niaco, las reacciones se efectúan como en el Ejemplo
 34 (3), con lo que se obtienen los productos (I) co-
 rrespondientes:

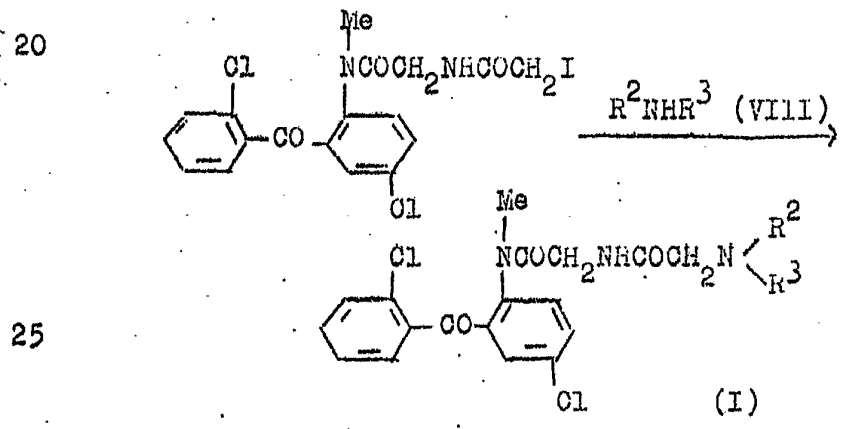


Tabla 7

Ejemplo Nº	VIII	I
	R ² --NH--R ³	pf (°C) (sal)
5	37 Piperidina	81-83
	38 Dietilamina	113-115
	39 4-hidroxi-4-(p-clorofenil) piperidina	144-146
	40 Dimetilamina	132-133
10	41 Morfolina	120-122
	42 Metilamina	100-102
	43 4-fenilpiperazina	155-164 (d) (2HCl)
	44 4-metilpiperazina	226-228 (d) (2HCl)
	45 Isopropilamina	197-200 (d) (HCl)
15	46 Fenetilamina	176-178 (Oxalato)

Nota: Las abreviaturas son según se ha definido antes.

Ejemplos 47 a 51

Las reacciones se efectúan como en el Ejemplo 1,
con lo que se obtienen los siguientes productos (I):

Ejemplo nº	Nombre del compuesto	pf (°C)
47	Dibromhidrato de 2-(α -picolil)-4-cloro- -N α -glicil-glicinánilida	192-194 (d)
48	Clorhidrato de 3-benzoil-5-etil-2-(N α - glicil-glicil)aminotiofeno	190-192
25	49 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α - diglicil-glicinánilida	100
	50 2-o-clorobenzoil-4-cloro-N-metil-N α - triglicil-glicinánilida	Amorfo

REIVINDICACIONES

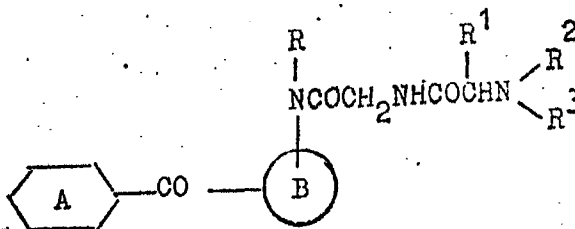
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de dipéptido representados por la fórmula:

15

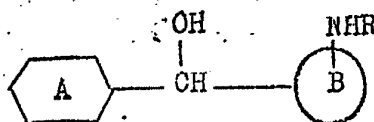


20

donde R representa hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₆, grupo alquenoilo C₂-C₇, grupo cianoalcoholo C₂-C₇, grupo carbamoilalcoholo C₂-C₇, grupo dialcoholilaminoalcoholo C₃-C₁₀ o grupo ciclopropilmetilo, R¹ representa hidrógeno, un grupo alcoholo C₁-C₆, grupo aralcoholo C₇-C₁₄, grupo hidroxiaralcoholo C₇-C₁₄, grupo arilo

25

C_6-C_{12} , grupo carbamoilalcoholo C_2-C_7 , grupo carboxialcoholo C_2-C_7 , grupo aminoalcoholo C_1-C_6 , grupo guanidilalcoholo C_4-C_{10} , grupo mercaptoalcoholo C_1-C_6 , grupo alcoholtilalcoholo C_2-C_7 , grupo indolilalcoholo C_9-C_{15} o grupo imidazolilalcoholo C_4-C_9 , R^2 representa hidrógeno, un grupo alcoholo C_1-C_6 , grupo aralcoholo C_7-C_{14} , grupo arilo C_6-C_{12} , grupo glicilo o grupo glicilglicilo, R^3 representa hidrógeno, un grupo alcoholo C_1-C_6 o un grupo protector de amino, R^1 y R^2 se combinan opcionalmente para formar un grupo alcoholeno C_2-C_4 , el grupo R^2-N-R^3 representa opcionalmente un grupo ftalilimido, grupo piperidino, grupo 4-hidroxi-4-(p-halogenofenil)piperidino, morfolino o piperazino sustituidos con un grupo alcoholo C_1-C_6 o grupo fenilo, el anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de piridina opcionalmente sustituidos con halógeno, y el anillo B representa un anillo de benceno o un anillo de tiofeno opcionalmente sustituidos con halógeno, un grupo trifluorometilo, grupo metilsulfonilo, grupo nitro o grupo alcoholo C_1-C_6 , procedimiento que comprende someter el compuesto de metilol representado por la fórmula:



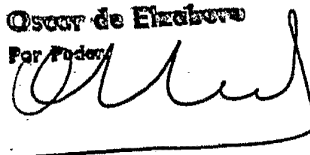
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro ho
jas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31.ENE.1977

P.A.

Oscar de Elcheve
Por Poder



5

10

15

20

25

26.1.77
EBL. -