



ESPAÑA

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

(10) ES	(11) NUMERO 465.135	(10) AT
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 16-12-1977	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 52759/76	17-12-1976	Gran Bretaña

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

(24) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE HELEBRIGENINA"

(71) SOLICITANTE (ES)

DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT VORMALS ROESSLER
(Pat./dr. Stm-El
6202 Pt-Verf. a)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main, R.F.A.

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Otto Isaac, Dr. Klaus Posselt, Dr. Horst Uthemann y
Dr. Klaus Thiemer

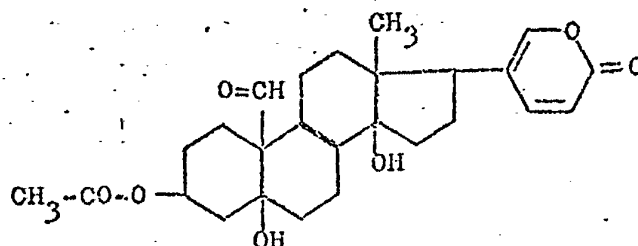
(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ
(P.-67.605)

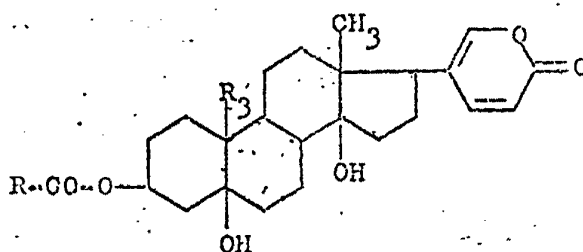
POOR QUALITY

Es conocido el monoacetato de helebrigenina de la fórmula



En las investigaciones con un gato, este compuesto manifiesta un efecto similar a la digitalina. (J. Pharmacol. exper. Therapy 99 (1950) páginas 395 a 400).

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de helebrigenina de la fórmula general



en la que R es un radical alqueno-C₂-C₆, un radical halogenoalcohilo-C₁-C₆, un radical cicloalcohilo-C₃-C₆, un radical alcohilo-C₃-C₁₈, un radical alcohilo-C₃-C₁₀ sustituido con un grupo carbalcoxi-C₂-C₅, o con un grupo carboxi, es un radical alcoxialcohilo-C₂-C₆, un radical alcoxialcohilo-C₂-C₆ sustituido con un grupo carboxi, es un radical fenilo, un radical fenilo sustituido con grupos nitro, grupos carboxi, grupos alcoxi-C₁-C₆, grupos alcohilo-C₁-C₆ o átomos

1 de halógeno, o es un grupo alcoholo- C_1-C_6 , el cual contiene
el grupo $-NR_1R_2$, siendo R_1 y R_2 radicales alcoholo- C_1-C_6 ,
radicales alqueno- C_2-C_6 , radicales alcoholo- C_1-C_6 o radi-
cales alqueno- C_3-C_6 sustituidos con grupos alcoxi- C_1-C_6 o
5 con átomos de halógeno, y uno de los radicales R_1 ó R_2 pue-
de significar también un átomo de hidrógeno, o formando el
grupo $-NR_1R_2$ un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miem-
bros, que puede contener también otro átomo de oxígeno o de
nitrógeno, y pudiendo estar uno de tales anillos sustituido
10 también una o dos veces con grupos alcoholo- C_1-C_6 , con gru-
pos hidroxietilo o con grupos hidroxilo, y R_3 es el grupo
 $-CHO$, $-CH_2OH$ o $-CO_2H$; sus formas ópticamente activas y sus
sales..

Los radicales alcoholo y alcoholo sustituidos, los
15 radicales alqueno y alqueno sustituidos, los radicales
alcoxi y los radicales carbalcoxi pueden ser de cadena rec-
ta o ramificados. Especialmente si R es un radical alqueni-
lo- C_2-C_6 o un radical alcoholo- C_3-C_6 , éste puede ser ramifi-
cado. Si R es un radical alcoholo lineal, en ese caso éste
20 consta por ejemplo de 5 a 14, especialmente 7 a 12, átomos
de carbono. Los radicales alcoholo y alcoholo sustituidos y
los radicales alcoxi cada vez con 1 a 6 átomos de carbono
constan especialmente de 1 a 4 átomos de carbono, preferen-
temente de 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Los radicales alque-
25 nilo así como alqueno sustituidos constan especialmente
de 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferentemente de 3 o de 4
átomos de carbono. En el caso del significado de radical al-
coxi alcoholo- C_2-C_6 el dato del número de átomos de carbono
se refiere al número de átomos de carbono de todo el grupo,
es decir el número de C del grupo alcoholo más el número de

1 C del grupo alcoxi, especialmente se trata aquí de grupos
alcoxi con 1 ó 2 átomos de carbono y de grupos alcoholilo con
1 ó 2 átomos de carbono y tales como metoximetilo, etoxie-
tilo, metoxietilo, etoximetilo. Si uno de tales radicales
5 alcoxialcoholilo-C₂-C₆ está sustituido con un grupo carboxi,
en ese caso el grupo carboxi está preferentemente en la par-
te alcoxi del grupo. Si R es un radical alcoholilo-C₃-C₆ rami-
ficado, se trata especialmente de un radical alcoholilo con 3
ó 4 átomos de carbono. Si R es un radical alcoholilo lineal,
10 se trata por ejemplo de un radical alcoholilo con 8 a 12 áto-
mos de carbono, preferentemente 9 a 10 átomos de carbono, o
también del radical propilo. Si R es un radical alcoholilo-C₃-
-C₁₀, que está sustituido con un grupo carbalcoxi-C₂-C₅, en
ese caso el radical alcoholilo consta especialmente de 7 a 8
15 átomos de carbono y el grupo carbalcoxi especialmente de 2
a 3 átomos de carbono, estando el grupo carbalcoxi preferen-
temente en la posición omega; como grupo carbalcoxi entran
especialmente en consideración: carbometoxi y carboetoxi.

Si R es un radical fenilo sustituido, éste puede
20 estar sustituido una, dos o tres veces con sustituyentes
iguales o diferentes. Especialmente el radical fenilo está
sustituido dos veces, a saber con grupos nitro, átomos de
halógeno (cloro, flúor o bromo), grupos carboxi, o grupos
metilo o metoxi. Si el grupo -NR₁R₂ forma un anillo heteró-
25 ciclo de 5 ó 6 miembros, se trata especialmente de un ani-
llo de 6 miembros, tal como el anillo de morfolina, o el
anillo de piperidina o de piperazina, entrando en considera-
ción en el caso de una sustitución de tal anillo. Preferente-
mente grupos alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono, prefe-
rentemente grupos metilo o etilo y/o grupos hidroxilo. Prefe-

1 rentemente se trata aquí de un anillo de morfolina sustitui
do dos veces con grupos metilo o de un anillo de piperidina
sustituído con un grupo hidroxí o con un grupo metilo o de
5 un anillo de piperazina sustituído con un grupo oxietilo,
siendo el puente de alcoholeno entre el grupo $-NR_1R_2$ y el
grupo $-CO-O-$ preferentemente el grupo metileno. Si R_1 y/o
 R_2 son radicales alcoholo, en ese caso éstos pueden estar
sustituídos también con uno o dos grupos alcoxi o con uno o
dos átomos de halógeno (cloro, bromo). Si R es un grupo al-
10 cohilo, que contiene el grupo $-NR_1R_2$, en ese caso se trata
preferentemente del grupo $-CH_2-NR_1R_2$.

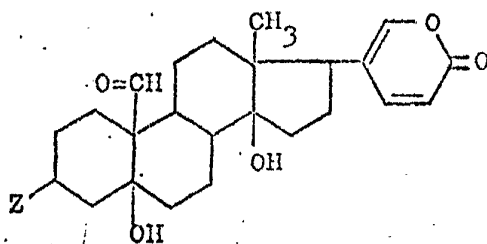
Si R es un radical fenilo sustituído dos veces tal
como se indica arriba, los dos sustituyentes están preferen-
temente en posición 3,5. Los compuestos según la invención
15 se distinguen por una buena actividad cardíaca. A diferen-
cia del conocido compuesto, que después de la ingestión oral
no es resorbido, los compuestos según la invención son re-
sorbidos en medida elevada en el tracto gastrointestinal
después de ingestión oral y poseen por ejemplo cocientes de
20 resorción enteral comprendidos entre 30 y 90%. El cociente
de resorción enteral del compuesto conocido es por el con-
trario 0. Por ello, el compuesto conocido no puede adminis-
trarse por vía oral.

Frente a esto los compuestos según la invención
25 son adecuados precisamente para la administración por vía
oral y por consiguiente para una terapia duradera. Especial-
mente los compuestos según la invención poseen un efecto
inótrofo positivo (mejora de la fuerza de contracción del
corazón), que puede comprobarse por ejemplo en el órgano
30 aislado (corazón de Langendorff, aurícula) o en el animal

1 completo (perro). Las dosis de Hatcher están por ejemplo en
el margen extremadamente favorable entre 0,09 y 1 mg/kg, pre
5 ferentemente entre 0,1 y 0,5 mg/kg. La dosis de Hatcher es
la dosis más pequeña, que en caso de infusión intravenosa
en un gato durante 60 a 90 minutos conduce a la muerte y es
una medida usual para la valoración de la eficacia de com-
puestos intensamente cardioactivos. Se añade a esto un in-
tenso efecto bradicárdico de los compuestos según la inven-
10 ción, que se manifiesta en una reducción de la frecuencia
de latidos de hasta 30% (en el margen terapéutico) y por
consiguiente conduce a una normalización de la frecuencia
elevada del pulso de un corazón que padece insuficiencia.

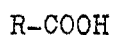
Además de esto los grados de declinación de los
15 compuestos según la invención en el caso de gatos están en
un margen terapéuticamente favorable, por ejemplo en el ca-
so de gatos entre 20 y 26%. Con un grado de declinación de
esta magnitud se impide que la sustancia activa se acumule
con excesiva intensidad y por consiguiente que después de
administración repetida se llegue a fenómenos tóxicos, lo
20 que tiene gran importancia especialmente para compuestos
cardioactivos. Además los compuestos según la invención sor-
prenden por un reducido efecto secundario: Así, por ejemplo
no se registró ninguna náusea durante la infusión a un gato.
Igualmente poseen buena compatibilidad estomacal (no se com-
25 probó por ejemplo ningún efecto ulcerógeno en la rata).

La preparación de los compuestos según la inven-
ción puede efectuarse por ejemplo haciendo reaccionar un
compuesto de la fórmula



II

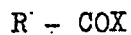
en la que Z significa un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, con un ácido de la fórmula



III

cuyo grupo carboxilo puede también estar activado, y los productos del procedimiento se hacen reaccionar eventualmente con un compuesto de la fórmula R_1R_2NH teniendo R_1 y R_2 los significados indicados y/o transformando, en los productos del procedimiento, los radicales R_1 y R_2 en otros significados dentro de la definición indicada, y eventualmente, en compuestos obtenidos, en los que R_3 es un grupo formilo, reduciendo este grupo para formar grupo $-CH_2OH$ u oxidándolo para formar el grupo $-CO_2H$.

Si en el procedimiento se utiliza un ácido de la fórmula III con grupo carboxilo activado, en ese caso, si Z es un grupo hidroxilo, se trata preferentemente de compuestos de la fórmula general



IV

en la que R tiene los significados indicados, y X significa un átomo de halógeno, un grupo de la fórmula $-OR'$, $-SR'$ o un grupo de la fórmula $-OSO_3H$, $-O-PO(OH)_2$, $-OP(OR')_2$, $-O-As(OR')_2$ o $-OCO-R''$, y R' representa un radical alcohilo- C_1-C_6

1 o en el caso de $-OR'$ o $-SR'$ también un radical fenilo, un
radical fenilo sustituido con grupos nitro, grupos alcoxi-
2 C_1-C_4 , grupos alcohilo- C_1-C_4 o átomos de halógeno (cloro,
flúor, bromo), representa un radical cianometilo o un radi-
5 cal carboximetilo y R'' representa un radical alcohilo- C_1-C_6
lineal o ramificado, un radical alcoxi- C_1-C_6 , un radical fe-
noxi o un radical carbobenzoxi o también el radical R. Si X
significa un átomo de halógeno, se trata preferentemente de
10 cloro, bromo o yodo; si R' o R'' significan radicales alcohilo
o radicales alcoxi, en ese caso éstos son preferentemen-
te de bajo peso molecular y constan de 1 a 4 átomos de car-
bono.

15 Si Z de la fórmula II significa un átomo de haló-
geno (cloro, bromo, yodo), en ese caso X de la fórmula IV
es por ejemplo un átomo de metal alcalino, preferentemente
sodio, potasio, litio, un átomo de plata o también $-MgCl$,
 $-MgBr$.

20 La reacción con un compuesto de la fórmula III ó
IV se realiza por ejemplo en un disolvente o en un medio de
suspensión usual, tal como agua, eventualmente con adición
de un inductor de disolución (por ejemplo alcoholes alifáti-
cos inferiores, cetonas alifáticas inferiores, dimetilforma-
25 mida) o medios indiferentes. Como disolventes o medios de
suspensión entran en consideración, por ejemplo: éteres ali-
fáticos de bajo peso molecular (por ejemplo de 4 a 10 áto-
mos de carbono); cetonas alifáticas de bajo peso molecular
(por ejemplo de 3 a 6 átomos de carbono) éteres cíclicos sa-
turados tales como tetrahidrofurano, dioxano; hidrocarburos
30 clorados o fluorados saturados de bajo peso molecular con 1
a 5 átomos de carbono, pudiendo estar sustituidos los áto-

1 mos de carbono individuales una o varias veces (2 a 3 veces)
con cloro y/o con flúor, tales como cloroformo, cloruro de
metileno; hidrocarburos aromáticos eventualmente sustituidos
con cloro o con bromo, tales como benceno, tolueno, xileno,
5 clorobenceno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetra
metilurea, piridina, N-metilpirrolidona. Naturalmente pue-
den emplearse también mezclas de estos disolventes menciona-
dos. El procedimiento se realiza a temperaturas comprendi-
das entre 0 y 200°C, preferentemente entre 15 y 150°C.

10 Con frecuencia, especialmente si X (fórmula IV)
significa un átomo de halógeno o el grupo -OCOR", es conve-
niente la presencia de una sustancia fijadora de ácidos, tal
como hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales
alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, acetatos de
15 metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinotérreos,
trialcoholaminas, dialcoholaminas, piridina y similares o
también compuesto II en exceso. En este caso se puede utili-
zar también el agente fijador de ácidos al mismo tiempo, so-
lo o en mezcla con otros agentes usuales, como disolvente
20 (por ejemplo piridina).

Hay que procurar neutralizar cuidadosamente o
eliminar la sustancia de partida III ó IV no reaccionada,
especialmente si se trata de un cloruro de ácido. Con fre-
cuencia se recomienda una purificación cromatográfica del
25 producto de reacción sobre gel de sílice, eluyéndose, por
ejemplo, con una mezcla de cloroformo-etanol (contenido de
etanol por ejemplo 1 a 5 %).

Si se emplea el ácido libre (fórmula III), se
requiere su activación por la presencia de agentes de con-
30 densación, tales como diciclohexilcarbodiimida, pirofosfiteo

1 de tetraetilo, 5-(3'-sulfonofenil)-etilisooxazol, bis-alco-
hílamidas de ácido sulfuroso (por ejemplo $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
N,N'-carbonildiimidazol, etcétera (Organic Reactions volu-
men 12, 1962, páginas 205 y 239).

5 Como componente de reacción de la fórmula III
puede emplearse también un compuesto en el que uno de los
radicales R_1 o R_2 representa un grupo protector usual para
grupos amino. Por ejemplo entran en consideración los gru-
pos protectores usuales en la síntesis de péptidos y los
10 procedimientos de separación usuales allí. Entre otros se
remite a este respecto también al libro de Jesse P. Grenns-
tein y Milton Winitz "Chemistry of Amino Acids" Nueva York
1961, John Wiley and Sons, Inc. volumen 2, por ejemplo pá-
ginas 883 y siguientes. En los productos finales tales gru-
15 pos protectores pueden separarse por medio de ácidos minera-
les tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en solu-
ción alcohólica o acuoso-alcohólica o por medio de bases,
por ejemplo lejía alcohólica de metal alcalino (por ejemplo
KOH metanólica) a temperaturas comprendidas entre 20 y 100°
20 C. Radicales separables por reducción pueden separarse por
hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador
de hidrogenación (por ejemplo paladio, carbón-paladio) por
ejemplo en etanol, preferentemente en condiciones normales.

25 A continuación los radicales R_1 y R_2 se pueden
introducir en el grupo amino por alcoholación. En este tér-
mino también la introducción análoga de un grupo alquenilo.
Como agentes de alcoholación o de alquenilación entran en
consideración, por ejemplo: ésteres de la fórmula $\text{R}_1^1 \text{Hal}$,
 $\text{ArSO}_2\text{OR}_1^1$ y $\text{SO}_2(\text{OR}_1^1)_2$, siendo Hal un átomo de halógeno (es-
pecialmente cloro, bromo o yodo) y Ar un radical aromático

1 tal como por ejemplo un radical fenilo o naftilo sustituido
eventualmente con uno o varios radicales alcohilo inferior-
res y siendo R_1' un radical alcohilo- C_1-C_6 , un radical al-
quenilo- C_2-C_6 o un radical alcohilo- C_1-C_6 o un radical alque-
5 nilo- C_3-C_6 , sustituido con grupos alcoxi- C_1-C_6 o son átomos
de halógeno. Son ejemplos de ello ésteres alcohólicos de
ácido para-toluenosulfónico, sulfatos de dialcohilo, infe-
rior, halogenuros de alcohilo, halogenuros de alquenilo y
similares. La reacción de alcoholación o de alquenilación
10 se efectúa, eventualmente con adición de agentes fijadores
de ácidos usuales, tales como carbonatos de metales alcali-
nos, piridina u otras aminas terciarias usuales, a tempera-
turas comprendidas entre 0 y 150°C en disolventes inertes,
tales como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, sulfóxido
15 de dimetilo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno,
tolueno o acetona, así como mezclas de tales disolventes.
La alcoholación por medio de halogenuros de alcohilo (por
ejemplo yoduros) en presencia de NaH puede realizarse por
ejemplo en una mezcla de tolueno y un poco de dimetilforma-
20 mida (0,1 a 5%, por ejemplo 0,5%). En lugar de los agentes
de reacción que se acaban de citar pueden emplearse también
otros agentes químicamente equivalentes; usuales en química.
(véase por ejemplo también: L.F. y Mary Fieser "Reagents
for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. Nueva
25 York, 1967, volumen 1º, páginas 1303-1304 y volumen 2º, pá-
gina 471). Si sólo se ha de introducir uno de los radicales
 R_1 ó R_2 , es conveniente realizar la alcoholación o la alque-
nilación en presencia del grupo protector presente en el
producto de partida y sólo entonces separar el grupo protec-
30 tor.

1 La alcoholación o alquienilación puede realizarse
también, después de la separación del grupo protector, hacien
do reaccionar con un compuesto oxo correspondiente, con re-
5 ducción simultánea o subsiguiente, a presión normal o ele-
vada, a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C en un di-
solvente o medio de suspensión usual. Como agentes reducto-
res se emplea por ejemplo hidrógeno nascente en medio neu-
tro o básico, reducción electrolítica, sodioalcohol, amal-
10 gama de sodio o de aluminio, hidrógeno en presencia de cata-
lizadores de hidrogenación usuales (por ejemplo níquel Ra-
ney, platino, paladio) o hidruros complejos tales como por
ejemplo hidruro de aluminio y litio. Si al mismo tiempo que
la condensación por hidrogenación se han de eliminar grupos
15 bencilo, se emplearán preferentemente catalizadores de pala-
dio, preparándose primeramente el producto de condensación
inmediato y reduciéndose éste a continuación, sólo eventual-
mente después de aislamiento y purificación previos.

 Los productos del procedimiento, en los que el
radical R es un radical halogenoalcohilo-C₁-C₆, mediante re-
20 acción con aminas de la fórmula HNR₁R₂, en la que R₁ y R₂
tienen los significados indicados, pueden transformarse en
los compuestos, en los que R constituye un grupo alcohilo-
C₁-C₆, que está sustituido con el grupo -NR₁R₂. Esta reac-
ción se realiza con o sin disolvente a temperaturas eleva-
25 das. Como disolventes entran en consideración disolventes
orgánicos, por ejemplo alcoholes o hidrocarburos tales como
benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, etanol, alcohol
butílico. En general se trabaja a temperaturas comprendidas
entre 50 y 200°C. Eventualmente se recomienda trabajar en
30 presencia de un aceptador de ácidos, por ejemplo carbonato

1 de potasio, carbonato de sodio, etcétera. Como aceptador de ácidos puede servir también amina en exceso.

5 Igualmente pueden obtenerse productos del procedimiento de la fórmula I, en la que R significa un grupo alcohilo-C₁-C₆, que está sustituido con el radical -NR₁R₂, a partir de compuestos de la fórmula I, en la que R es un radical alqueniilo-C₂-C₆, haciéndose reaccionar tales compuestos con la correspondiente amina de la fórmula HNR₁R₂. Esta reacción puede realizarse por ejemplo en un disolvente o medio de suspensión, tal como alcoholes inferiores anhidros, dioxano, amidas de ácidos orgánicos, ácido acético y similares a 20 hasta 150°C (tiempo de reacción varias horas hasta algunos días).

15 La reducción de compuestos de la fórmula I, en la que R₃ es el grupo formilo (grupo-CHO) para formar los correspondientes compuestos, en los que R₃ es el grupo -CH₂OH, se efectúa de manera conocida por medio de hidruros metálicos complejos (por ejemplo borohidruro de sodio, borohidruro de cianógeno, hidruro de tri-ter-butoxi-aluminio) o por medio de alcoholatos de aluminio según Meerwein y Ponn-
20 dorf (por ejemplo por medio de isopropilato de aluminio) a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C, especialmente entre 20 y 100°C. Como disolventes o medios de suspensión para esta reacción entran en consideración por ejemplo: alco-
25 holes alifáticos inferiores, dioxano, tetrahidrofurano, agua o hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno así como mezclas de estos agentes.

30 La oxidación de compuestos de la fórmula I, en la que R₃ es el grupo formilo, para formar los compuestos correspondientes, en los que R₃ es el grupo -CO₂H, se efec-

1 túa de manera conocida mediante oxidación con, por ejemplo,
óxido de cromo hexavalente, complejo de óxido de cromo y pi-
ridina, dicromato de potasio, permanganato de potasio, áci-
do crómico o mediante oxidación con cetonas-C₃-C₆ alifáti-
5 cas o cetonas-C₄-C₇ cicloalifáticas en presencia de isopro-
pilato de aluminio (oxidación de Oppenauer) en disolventes
tales como cetonas alifáticas inferiores (acetona, ciclohe-
xanona), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno), hidro-
carburos halogenados (CCl₄), dimetilformamida, a temperatu-
10 ras comprendidas entre 0 y 150°C, especialmente 20 a 100°C.

Los compuestos que contienen átomos de carbono
asimétricos y resultan por lo regular como racematos, pue-
den desdoblarse de manera conocida en sí, por ejemplo por
medio de una base ópticamente activa, en los isómeros ópti-
15 camente activos. Sin embargo, también es posible utilizar
de antemano sustancias de partida ópticamente activas, obte-
niéndose en ese caso como producto final una forma óptica-
mente activa, de modo correspondiente.

Los compuestos según la invención son adecuados
20 para la preparación de composiciones o preparados farmacéu-
ticos. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos con-
tienen como sustancia activa uno o varios de los compuestos
según la invención, eventualmente en mezcla con otras sus-
tancias farmacológicamente o farmacéuticamente activas, pre-
25 firiéndose sobre todo aspartato de potasio y de magnesio.
La preparación de los medicamentos puede efectuarse con em-
pleo de los excipientes y sustancias auxiliares farmacéuti-
cos usuales y conocidos.

Los medicamentos pueden utilizarse por ejemplo
por vía enteral, parenteral, oral, perlingüal o en forma de

1 aerosoles. La administración puede efectuarse por ejemplo
en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, suposito-
rios, líquidos o aerosoles. Como líquidos entran en conside-
5 ración, por ejemplo, soluciones o suspensiones oleosas o
acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u
oleosas inyectables.

Sustancias de partida de la fórmula II, en que R_3
es un grupo $-CH_2OH$ o un grupo $-CO_2H$ y Z representa un átomo
de halógeno, pueden obtenerse de manera usual, si no son co-
10 nocidas, a partir de los compuestos correspondientes, en
los que Z es un grupo hidroxí, mediante tratamiento con agen-
tes de halogenación conocidos (hidrácidos halogenados, clo-
ruro de tionilo, halogenuros de fósforo, cloruro de sulfu-
rilo, oxiclорuro de fosforo, fosgeno, benzo-tricloruro).

15

Ejemplo 1

3 β -butirato de helebrigenina

2,08 g de helebrigenina (0,005 moles) se disuelven en 20 ml
20 de piridina y se añaden 15 ml de anhídrido de ácido n-butí-
rico. La mezcla permanece en reposo durante 60 horas. Se
añaden 300 ml de dietiléter. Al reposar en el frigorífico
se separan a lo largo de la noche cristales, que son filtra-
dos con succión, lavados con éter y secados. El producto ob-
25 tenido se cromatografía sobre gel de sílice y se recristali-
za en etanol acuoso al 50%. Se obtienen 1,2 g de agujas de
color blanco.

Punto de fusión 212°C.

Ejemplo 2

3 β -isobutirato de helebrigenina

30

27127

1 2,08 g (0,005 moles) de helebrigenina se disuelven en 20 ml
de piridina y se añaden 10 ml de anhídrido de ácido iso-bu-
tírico. Al cabo de 24 horas se añaden 400 ml de dietiléter
y se deja recristalizar mientras se reposa a lo largo de la
5 noche en el frigorífico. La sustancia se purifica mediante
cromatografía en columna sobre gel de sílice y se recrista-
liza en etanol acuoso al 50%.

Punto de fusión 250°C; rendimiento: 1,5 g.

10 Ejemplo 3

3 β (éster de ácido isovalérico) de helebrigenina (x)

2,08 g (0,005 moles) de helebrigenina se calientan a ebulli-
ción durante 1 hora en 20 ml de piridina con 10 ml de anhí-
15 drido de ácido iso-valérico. Después del enfriamiento se
añaden 400 ml de dietiléter. Al reposar en el frigorífico
se separa por cristalización un producto bruto, que se puri-
fica por medio de cromatografía en columna y se recrystaliza
con etanol acuoso al 50%.

20 Punto de fusión 196 a 199°C. Rendimiento: 1,5 g.

25 (x) La designación "3 β " delante del nombre de ácido indica
que el grupo hidroxilo de la posición 3 β de la helebrigenina
está enlazado con el radical de ácido. Esto vale también pa-
ra todos los ejemplos siguientes.

Ejemplo 4

3 β -[éster de ácido (3,3-dimetil-acrílico)] de helebrigenina

Bajo corriente de N₂ se suspenden 20 g de helebrigenina

1 (0,048 moles) en 400 ml de diclorometano seco. Se añaden 20
ml = 20 g (0,148 moles) de cloruro de ácido dimetilacrílico
recientemente destilado y se calientan con agitación duran-
5 te 1,5 horas a reflujo; en este caso hay que procurar ex-
cluir la humedad. La helebrigenina se disuelve. Se deja en-
friar y se añaden, para la descomposición del exceso de clo-
ruro de ácido, 20 ml de metanol absoluto. Tiene lugar un
desprendimiento intenso de ácido clorhídrico; para la des-
composición completa de restos de cloruro de ácido se hier-
10 ve a reflujo otros 30 minutos.

La mezcla de reacción enfriada se extrae con agi-
tación en un embudo de separación con 100 ml de agua, a con-
tinuación se extrae agitando tres veces cada vez con 100 ml
de solución saturada de NaHCO_3 y nuevamente con 100 ml de
15 agua; la solución en diclorometano se seca con sulfato de
sodio anhidro y se concentra en vacío. El aceite de color
amarillo formado se recoge con 50 ml de cloroformo seco y
se incorpora agitando en 1.500 ml de bencina de petróleo
(punto de ebullición 50 a 70°), precipitándose el producto
20 de reacción (24,8 g). La purificación adicional se efectúa
por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice
(Geduran S 100, malla 0,063 - 0,200) a 20°C.

El producto bruto se recoge en 50 ml de cloroformo-
25 etanol (98 % de cloroformo, 2 % de etanol) y se vierte
en una columna de 132 cm de longitud (diámetro interior 6
cm). La elución se efectúa con la misma mezcla de agentes
eluyentes. Por medio de una envolvente de refrigeración te-
ñida de pardo se proporciona una amplia protección contra
la luz y se mantiene la temperatura constante a 20°C. La ve-
30 locidad de paso asciende a 115 ml/minuto. Los componentes

1 individuales se recogen por separado. Tan pronto como llega
el producto principal deseado, el procedimiento puede acor-
tarse mediante aumento de la polaridad.

5 La fracción principal se concentra hasta casi se-
quedad en vacío, a continuación se recoge con 50 ml de CHCl_3
y se precipita con 1,5 litros de bencina de petróleo (punto
de ebullición 50 a 70° C), se filtra con succión y se seca
en vacío a 50° C. Rendimiento: 15 g = 62,6%. Punto de fu-
sión 194 a 196° C.

10 Ejemplo 5

3g (éster de ácido crotónico) de helebrigenina

15 6,8 g (0,0163 moles) de helebrigenina se hierven a reflujo
durante 1 hora en 210 ml de cloroformo y 6 ml de cloruro de
ácido crotónico. El tratamiento se efectúa tal como en el
ejemplo 4. El producto de reacción se recristaliza dos ve-
ces en metanol.

Rendimiento: 0,8 g; Punto de fusión 202 a 204° C.

20 Ejemplo 6

3g-(3,3-dimetil-butirato) de helebrigenina

25 2,8 (0,0067 moles) de helebrigenina se hierven a reflujo du-
rante 2 horas en 60 ml de cloruro de metileno con 15 ml de
cloruro de ácido 3,3-dimetilbutírico. A continuación la so-
lución de reacción se lava tres veces con agua y tres veces
con solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca so-
bre sulfato de magnesio y el disolvente se separa por desti-
lación. El residuo se mezcla con dietiléter y se deja repo-

1 sar a lo largo de la noche, cristalizando el producto de re-
acción (producto bruto). Se recrystaliza en 120 ml de meta-
nol.

Rendimiento: 1,8 g; punto de fusión 237° C.

5

Ejemplo 7

3β-(metoxiacetato) de helebrigenina

10 2 g (0,005 moles) de helebrigenina se hierven a reflujo du-
rante 2 horas, en 40 ml de cloruro de metileno y 10 ml de clo-
ruro de ácido metoxiacético. El tratamiento se efectúa tal
como en el ejemplo 4. El producto de reacción obtenido (2 g)
se recrystaliza en 50 ml de metanol.

Rendimiento: 1,4 g; punto de fusión 198 a 200° C.

15

Ejemplo 8

3β-(éster de ácido caprílico) de helebrigenina

20 2,08 g (0,005 moles) de helebrigenina se calientan a reflu-
jo durante 2 horas en 20 ml de piridina y 10 ml de anhídri-
do de ácido caprílico. El producto bruto se precipita con
diethyléter, se cromatografía en una columna de gel de síli-
ce y se recrystaliza en etanol acuoso al 50%.

Rendimiento: 1,1 g; punto de fusión 189 a 191° C.

25

Ejemplo 9

3β-(éster de ácido de canoico) de helebrigenina

30 2,08 g (0,005 moles) de helebrigenina se hierven a reflujo
durante 3 horas en 20 ml de piridina con 10 ml de anhídrido

27127

1 de ácido decanoico. Después del enfriamiento el producto
bruto se precipita mediante adición de 500 ml de agua, se
cromatografía en una columna de gel de sílice y se recrista-
liza en etanol acuoso al 66 %.

5 Rendimiento: 1,6 g; punto de fusión 188°C.

Ejemplo 10

3 β -benzoato de helebrigenina

10 3 g (0,007 moles) de helebrigenina se disuelven en 25 ml de
piridina, se añaden 2,8 g de anhídrido de ácido benzoico y
se hierven a reflujo durante 5 horas. Tras la adición de
dietiléter se separa un producto bruto que primeramente se
cromatografía en una columna de gel de sílice y a continua-
15 ción se recrystaliza en etanol acuoso al 50%.

Rendimiento: 0,8 g; punto de fusión 238 a 240°C.

Ejemplo 11

20 3 β -hemifitalato de helebrigenina

2,08 g (0,005 moles) de helebrigenina se esterifican corres-
pondientemente al ejemplo 10 con 10 g de anhídrido de ácido
ftálico en 20 ml de piridina. El producto de reacción se di-
suelve en 20 ml de etanol caliente después de la cromatogra-
25 fía sobre gel de sílice y se precipita con 250 ml de diiso-
propiléter.

Rendimiento: 0,8 g; punto de fusión 163 a 165°C.

Ejemplo 12

30 3 β -(3,5-dinitro-benzoato) de helebrigenina

1 2,08 g (0,005 moles) de helebrigenina se hierven a reflujo
durante 8 horas en 20 ml de piridina con 5 g de cloruro de
3,5-dinitrobenzoílo. El producto de reacción se precipita
5 con agua, se cromatografía sobre gel de sílice, a continua-
ción se disuelve en cloroformo y se precipita con éter de
petróleo.

Rendimiento: 0,5 g; punto de fusión 172° C.

Ejemplo 13

10

3β-monometilsebacato de helebrigenina

152

3 g (0,0072 moles) de helebrigenina se hierven a reflujo du-
rante 7 horas en 100 ml de cloruro de metileno con 3 ml de
trietilamina y 3 ml de éster metílico de ácido 9-cloroformilnonanoico,
añadiéndose después de 3 horas nuevamente ca-
da vez 3 ml de trietilamina y éster metílico de 9-cloroformilnonanoico. Después de reposar a lo largo de la noche la
solución de reacción se filtra, se lava tres veces con agua,
se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa
20 por destilación. El residuo se agita durante 2 horas con
éter, resultando 3 g de producto de reacción, que se recrig-
talizan sucesivamente con 30 ml de isopropanol y 15 ml de
metanol.

Rendimiento: 1,8 g; punto de fusión 150 a 152°C.

25

Ejemplo 14

3β-hemidiglicolato de helebrigenina

30
27127

2 g (0,005 moles) de helebrigenina se disuelven en 10 ml de
piridina y se añade una solución de 5 g de anhídrido de áci

1 do diglicólico en 10 ml de piridina. La solución se deja re-
posar durante 24 horas a temperatura ambiente. Cristalizan
2,6 g de sustancia del título, que se recrystalizan en 230
ml de etanol al 80%.

5 Rendimiento: 1,6 g; punto de fusión 239 a 240°C.

Ejemplo 15

10 3 β -cloroacetato de helebrigenina (= 3 β -cloroacetil-helebrigenina)

20 g (0,048 moles) de helebrigenina se hierven a reflujo du-
rante 2 horas en 300 ml de cloruro de metileno y 20 ml de
cloruro de cloroacetilo. El tratamiento se efectúa tal como
en el ejemplo 4. El producto de reacción obtenido (22 g) se
15 recrystaliza en 900 ml de metanol con adición de carbón ac-
tivo.

Rendimiento: 16 g; punto de fusión 197 a 198°C.

Ejemplo 16

20

3 β -(3-cloro-propionato) de helebrigenina

10 g (0,024 moles) de helebrigenina se calientan a reflujo
en 190 ml de cloruro de metileno y 10 ml de cloruro de β -clo-
ropropionilo durante 3 horas. El tratamiento se efectúa tal
como en el ejemplo 4. El producto de reacción obtenido (10
25 g) se recrystaliza en 200 ml de metanol con adición de car-
bón activo.

Rendimiento: 8 g; punto de fusión 168 a 169°C.

Ejemplo 17

30
27127

3 β -dialilaminoacetato de helebrigenina

1 2 g (0,004 moles) de 3-cloroacetilhelebrigenina se calientan a reflujo durante 2 horas en 20 ml de acetona con 20 ml de dialilamina. Después del enfriamiento se separa, por filtración, del clorhidrato de dialilamina, el disolvente se separa por destilación y el producto de reacción remanente se trata con 100 ml de agua y se recrystaliza en isopropanol.

Punto de fusión de la base: 189°C.

Preparación del clorhidrato:

10 2,4 g de base se neutralizan en 25 ml de etanol con ácido clorhídrico isopropanólico, se mezclan con dietiléter y se dejan reposar a lo largo de la noche. Precipitan 2,2 g de clorhidrato, que se recrystalizan con 80 ml de etanol con adición de 50 ml de dietiléter.

Rendimiento: 1,2 g; punto de fusión 230 a 231°C.

15

Ejemplo 18

3β-[(N-metil-2,2-dimetoxi-etilamino)-acetato] de helebrigenina

20 4,5 g (0,009 moles) de 3-cloroacetilhelebrigenina se hierven a reflujo durante 3 horas en 70 ml de acetona con 1,3 ml (0,01 moles) de metilaminoacetaldehidodimetilacetal y 4,5 ml de trietilamina. Después de reposar a lo largo de la noche se filtra, se separa el disolvente por destilación, el residuo se trata con dietiléter y finalmente se agita durante 1 hora con 150 ml de agua. Se obtienen 2,5 g de sustancia del título (base), que se cristaliza en 1 mol de agua y se recrystaliza dos veces cada vez en 40 ml de metanol al 50% con adición de carbón activo.

30
27127

Rendimiento: 1,2 g; punto de fusión 174 a 176°C.

1. Ejemplo 19

3β-(2,6-dimetil-morfolinoacetato) de helebrigenina
2,5 g (0,005 moles) de 3-cloroacetilhelebrigenina se calientan a reflujo durante 2 horas en 25 ml de acetona con 5 ml de 2,6-dimetilmorfolina. El disolvente se separa por destilación y el residuo se agita durante 1 hora con 200 ml de agua. Se obtienen 2 g de sustancia del título (base) que, después de recristalización en isopropanol, se funde a 196 hasta 198°C.

Preparación del clorhidrato:

2 g de base, con el punto de fusión de 196 a 198°C, se disuelven en 20 ml de acetona, se neutralizan con ácido clorhídrico isopropanólico, el clorhidrato se precipita (2 g) mediante adición de 30 ml de dietiléter y se recristaliza en 30 ml de etanol.

Rendimiento: 1 g; punto de fusión del clorhidrato 178 a 180°C (higroscópico)

20. Ejemplo 20

3β-(4-hidroxi-piperidinoacetato) de helebrigenina
2,5 g (0,005 moles) de 3-cloroacetilhelebrigenina se hierven a reflujo durante 1 hora en 40 ml de acetona con 2 g de 4-hidroxipiperidina. Después del enfriamiento se filtra, el disolvente se separa por destilación y el residuo se agita durante 2 horas con 200 ml de agua. Para la precipitación completa de la base, la suspensión acuosa se satura con cloruro de sodio. Se obtienen 1,8 g de sustancia del título (base) que, después de recristalización en isopropanol, fun

1 den a 219 hasta 220°C.

El clorhidrato se prepara de manera análoga al ejemplo 17.

5 1,4 g del mismo se recristalizan en metanol-etanol (2:1) con adición de 20 ml de dietiléter.

Rendimiento: 1 g; punto de fusión del clorhidrato 236 a 237°C.

Ejemplo 21

10

3β-(3-dietilamino-propionato) de helebrigenina
2 g (0,0039 moles) de 3-(3-cloropropionil)-helebrigenina se hierven a reflujo durante 2 horas en 20 ml de acetona con 20 ml de dietilamina y se tratan tal como en el ejemplo 17.
15 El producto de reacción (1,8 g) obtenido se recristaliza en etanol.

Punto de fusión de la base 192°C.

El clorhidrato se prepara de manera análoga al ejemplo 17 y se recristaliza en etanol.

20

Rendimiento: 1,3 g a partir de 1,8 g de base. Punto de fusión del clorhidrato 206°C.

Ejemplo 22

25

3β-(éster de ácido ciclopropanocarboxílico) de helebrigenina
800 mg de helebrigenina se suspenden en 50 ml de CH₂Cl₂, se añade 1 g de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico, y se hierven durante 4 horas a reflujo. El tratamiento y la purificación cromatográfica en columna se efectúan tal como está descrito en el ejemplo 4.

30

27127

1 Rendimiento 500 mg; punto de fusión 140^o/240.

Ejemplo 23.

3-isobutirato de helebrigenol

5 1,5 g (0,0031 moles) de 3^β-isobutirato de helebrigenina se disuelven en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezcla, a la temperatura ambiente, con 60 ml de una solución reductora preparada recientemente de hidruro de litio-tri-ter-butoxi-aluminio en tetrahidrofurano (preparado a partir de 1,5 g de Li(AlH₄) y 6 g de ter-butanol). Después

10 de agitar durante dos días a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con ácido acético al 5% y se extrae por agitación con cloroformo. La solución obtenida se concentra, se precipita el producto de reacción mediante

15 la adición de éter de petróleo y se purifican por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (agente de elución: cloroformo 95% en volumen/etanol 5% en volumen). Rendimiento: 30%. Punto de fusión 195^oC.

20 Ejemplo 24.

3^β-(3,3-dimetil-acrilato) de helebrigenol

1 g (0,002 moles) de 3^β-(3,3-dimetil-acrilato) de helebrigenina se disuelven en 60 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezclan con 60 ml de una solución reductora recientemente preparada de hidruro de litio-tri-ter-butoxi-aluminio en tetrahidrofurano a la temperatura ambiente. Después

25 de un tiempo de reacción de una hora se mezcla con ácido acético al 5% y se extrae varias veces con cloroformo. La solución se concentra y el producto de reacción se precipita mediante la adición de éter de petróleo. Rendimiento:

30

1 49,8%. Punto de fusión 140 a 142°C.

Ejemplo 25.

5 3-(éster de ácido ciclohexanocarboxílico) de helebrigenina

2g de helebrigenina y 4 ml de cloruro de ácido ciclohexano
carboxílico se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 22
(sin purificación cromatográfica en columna). Rendimiento:
90%. Punto de fusión 211 a 214°C (descomposición).

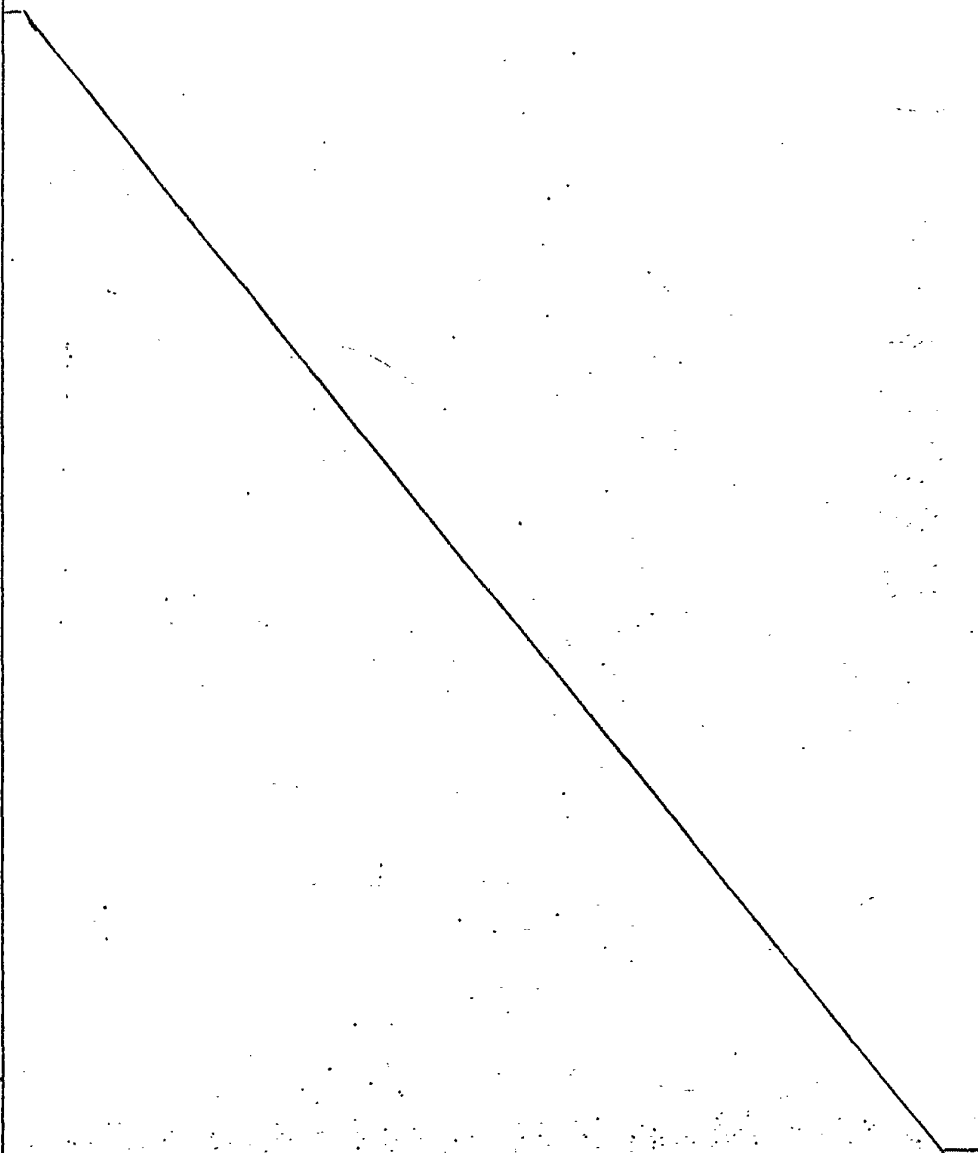
10

15

20

25

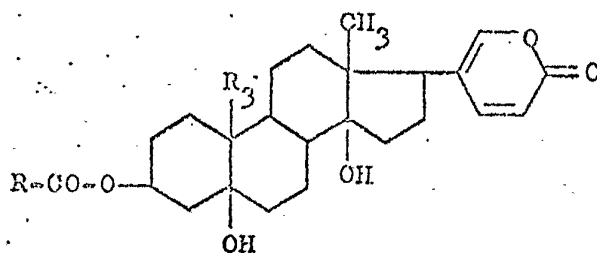
30



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:

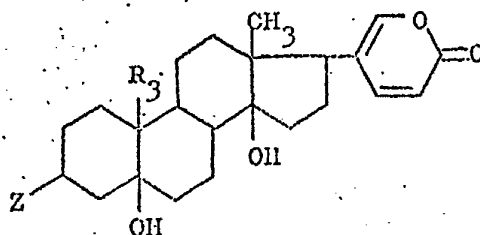
1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de helebrigenina de la fórmula general



en la que R es un radical alqueno-C₂-C₆, un radical halogenoalcohilo-C₁-C₆, un radical cicloalcohilo-C₃-C₆, un radical alcohilo-C₃-C₁₈, un radical alcohilo-C₃-C₁₀ sustituido con un grupo carbalcoxi-C₂-C₅ o con un grupo carboxi, es un radical alcoxialcohilo-C₂-C₆, un radical alcoxialcohilo-C₂-C₆ sustituido con un grupo carboxi, es un radical fenilo, un radical fenilo sustituido con grupos nitro, grupos carboxi, grupos alcoxi-C₁-C₆, grupos alcohilo-C₁-C₆ o átomos de halógeno, o es un grupo alcohilo-C₁-C₆, el cual contiene el grupo -NR₁R₂, siendo R₁ y R₂ radicales alcohilo-C₁-C₆, radicales alqueno-C₂-C₆, radicales alcohilo-C₁-C₆ o radicales alqueno-C₃-C₆ sustituidos con grupos alcoxi-C₁-C₆ o con átomos de halógeno, y uno de los radicales R₁ o R₂ puede significar también un átomo de hidrógeno, o formando el grupo -NR₁R₂ un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros,

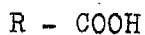
1 el cual puede contener también otro átomo de oxígeno o de
 2 nitrógeno, y pudiendo estar uno de tales anillos sustituido
 3 también una o dos veces con grupos alcohilo-C₁-C₆, con gru-
 4 pos hidroxietilo o con grupos hidroxilo, y R₃ es el grupo
 5 -CHO, -CH₂OH o -CO₂H, sus formas ópticamente activas y sus
 6 sales, que se caracteriza por el hecho de que se hace reac-
 7 cionar helebrigenina de la fórmula

10



II

15 en la que R₃ tiene el significado indicado y Z significa un
 16 grupo hidroxilo o un átomo de halógeno, con un ácido de la
 17 fórmula



III

20

cuyo grupo carboxilo puede también estar activado, y even-
 21 tualmente se introducen en los productos del procedimiento,
 22 mediante alcoholación, los radicales R₁ y R₂, o productos
 23 del procedimiento, en los que R es un grupo halogenoalcohi-
 24 lo-C₁-C₆ o un grupo alqueno-C₂-C₆, se hacen reaccionar
 25 con un compuesto de la fórmula HNR₁R₂ y eventualmente, en
 los productos de reacción obtenidos, en los que R₃ es un gru-
 po formilo, este se reduce para formar el grupo -CH₂OH o se
 oxida para formar el grupo -CO₂H.

26 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª,
 27 que se caracteriza por el hecho de que como ácido de la fór-
 28

30

27129

1 -mula III, cuyo grupo carboxilo está activado, se emplea un compuesto de la fórmula general



5 en la que R tiene los significados indicados, y X representa un átomo de halógeno, un grupo de la fórmula $-OR'$, $-SR'$ o un grupo de la fórmula $-OSO_3H$, $-O-PO(OH)_2$, $-OP(OR')_2$, $-O-As(OR')_2$ ó $-OCO R''$ y R' representa un radical alcoholo inferior o en el caso de $-OR'$ o $-SR'$ también representa un radical fenilo, un radical fenilo sustituido con grupos ni-
10 tro, grupos alcoxi inferiores, grupos alcoholo inferiores ó átomos de halógeno, representa un radical cianometilo o un radical carboximetilo, y R'' representa un radical alcoholo inferior lineal o ramificado, un radical alcoxi infe-
15 rior, un radical fenoxi o un radical carbobenzoxi, o también el radical R, o en que X significa un átomo de metal alcalino o de plata o $-MgCl$ o $-MgBr$.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 2^a ó 3^a, que se caracteriza por el hecho de que en la introducción de los radicales R_1 y/o R_2 mediante alcoholación el grupo amino contiene un grupo protector usual, que se sepa-
20 ra durante o después de la reacción.

4^a.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza por el he-
25 cho de que R en la fórmula I significa un radical alcoholo ramificado con 3 a 5 átomos de carbono, un radical alqueno ramificado con 4 a 5 átomos de carbono, un radical alcoholo con 8, 9, 10, 11 ó 12 átomos de carbono, que puede estar sustituido también con un grupo carbometoxi o carb-
30 boetoxi, significa un radical alcoholo con 1 a 2 átomos de

1 carbono sustituido con un grupo metoxi o etoxi, significa un radical etoximetilo o metoximetilo, que además contiene en el grupo metoxi o etoxi adicionalmente un grupo carboxi, significa un radical fenilo, un radical dinitrofenilo, un radical morfolinometilo, un radical morfolinometilo sustituido con uno o dos grupos metilo, significa un radical piperazinometilo, un radical piperazinometilo sustituido con un grupo oxietilo, significa un radical piperidinometilo, un radical piperidinometilo sustituido con un grupo hidroxilo o significa un radical aminometilo, que está sustituido en el nitrógeno con dos radicales alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono o con dos radicales alqueno con 3 a 4 átomos de carbono.

5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 3^a, que se caracteriza por el hecho de que R en la fórmula I representa un radical alqueno-C₂-C₆, especialmente un radical alqueno-C₃-C₅ o un radical alcohilo-C₃-C₁₂, especialmente un radical alcohilo-C₄-C₁₀ pudiendo estar sustituido también tal radical alcohilo con un grupo carboxi, o significa un radical alcoxi-C₁-C₃-alcohilo-C₁-C₅ o un radical fenilo que puede estar sustituido también 1 a 2 veces con grupos nitro o con átomos de halógeno o una vez con un grupo carboxi o representa un radical di-alcohol-C₁-C₃-amino-alcohilo-C₁-C₆, especialmente un radical di-alcohol-C₁-C₂-aminoalcohilo-C₁-C₄ o un radical di-alqueno-C₃-C₆-amino-alcohilo-C₁-C₆, especialmente un radical di-alqueno-C₃-C₄-amino-alcohilo-C₁-C₄ o un radical alcohilo-C₁-C₆, que está sustituido con un grupo pirrolidino, un grupo morfolino, un grupo piperidino, un grupo homopiperidino, un grupo hidroxipiperidino o un grupo dimetilmorfo-

30