

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



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	10	AI
		21	465.136		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16-12-1977		

-5.DIC.1978

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	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COD/AGIK		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE HELEBRIGENINA"

71	SOLICITANTE (S)
	DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHLEIDANSTALT VORMALS ROESSLER (Pat./Dr.Stm-El 6202 PH-Verf. b)

	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)

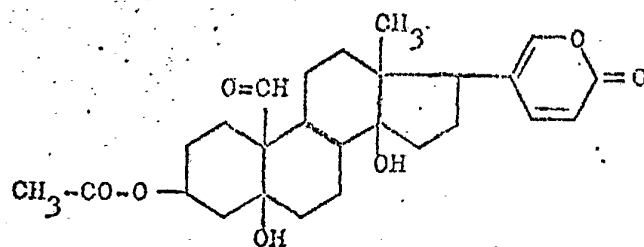
74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-67.606)

jga
UNE A - 4 MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR
QUALITY

Es conocido el monoacetato de helebrigenina de la fórmula

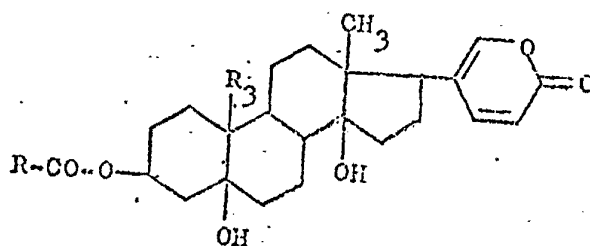


10 Este compuesto manifiesta en las investigaciones con un gato un efecto similar a la digitalina.

(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

15



25 en la que R es un grupo alcohilo-C₁-C₆, que 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 ó R₂ puede significar también un átomo de hidrógeno, o formando el grupo -NR₁R₂ un anillo heterocíclico saturado, de 5 ó 6 miembros el cual puede contener también otro átomo de oxígeno o de nitrógeno y pudiendo estar sustituido

30

uno de tales anillos también una o dos veces con grupos alcoholo- C_1-C_6 , con grupos hidroxietilo o con grupos hidróxi, y R_3 significa el grupo $-CHO$, $-CH_2OH$ ó $-CO_2H$, de sus formas ópticamente activas y de sus sales.

5 Los radicales alcoholo y alcoholo sustituidos, los radicales alqueno y alqueno sustituidos y los radicales alcoxi pueden ser de cadena recta o ramificados. 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, preferentemente de 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Los radicales alqueno así como alqueno sustituidos constan especialmente de 2, 3 ó 4 átomos de carbono, preferentemente 3 ó 4 átomos de carbono.

10 Si el grupo $-NR_1R_2$ forma un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, se trata especialmente de un anillo de 6 miembros tal como el anillo de morfolina, o piperidina o piperazina, entrando en consideración en el caso de una sustitución de tal anillo preferentemente grupos alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente grupos metilo o etilo y/o grupos hidróxi. Por ejemplo, se trata aquí de un anillo de morfolina sustituido dos veces con grupos metilo o de un anillo de piperidina sustituido con un grupo hidróxi o con un grupo metilo, o de un anillo de piperazina sustituido 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 también sustituidos con uno o dos grupos alcoxi o con uno o dos átomos de halógeno (cloro, bromo). Si R es un grupo

alcoholo, que contiene el grupo $-NR_1R_2$, en ese caso se trata preferentemente del grupo $-CH_2-NR_1R_2$.

Los compuestos según la invención se distinguen por una buena actividad cardíaca. A diferencia del compuesto conocido, que no es resorbido después de ingestión oral, los compuestos según la invención son resorbidos en medida elevada en el tracto gastrointestinal después de ingestión oral y poseen por ejemplo cocientes de resorción enteral comprendidos entre 30 y 90 %. El cociente de resorción enteral del compuesto conocido es por el contrario 0. Por esta razón el compuesto conocido no puede administrarse por vía oral.

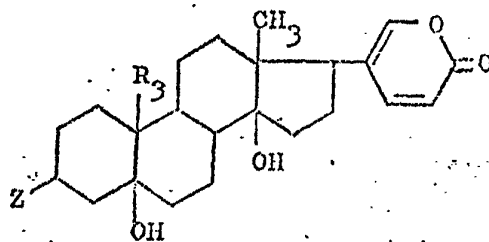
Frente a esto los compuestos según la invención son adecuados precisamente para la administración oral y con ello para una terapia permanente. Los compuestos según la invención poseen especialmente un efecto inótropo positivo (mejora de la fuerza de contracción del corazón), que se puede comprobar por ejemplo en el órgano aislado (corazón de Langendorff, aurícula) o en el animal entero (perro). Las dosis de Hatcher están por ejemplo en el margen extremadamente favorable entre 0,09 y 1 mg/kg, preferentemente entre 0,1 y 0,5 mg/kg. La dosis de Hatcher es la dosis más pequeña que en un gato durante 60 a 90 minutos en caso de infusión intravenosa conduce a la muerte y es una medida usual para la valoración de la eficacia de compuestos intensamente cardioactivos.

Se añade a esto un efecto bradicárdico intenso de los compuestos según la invención, que se manifiesta en una reducción de la frecuencia del pulso hasta 30% (en el margen terapéutico) y por consiguiente conduce a una

normalización de la elevada frecuencia del pulso de un corazón que padece de insuficiencia.

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

La preparación de los compuestos según la invención se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



II

en que Z es un grupo halogenoalcohilo-C₁-C₆ o un grupo alquenilo-C₂-C₆ y R₃ tiene el significado indicado, con un compuesto de la fórmula R₁R₂NH, teniendo R₁ y R₂ los significados indicados o pudiendo ser también ambos hidrógeno, e introduciéndose eventualmente en los compuestos

obtenidos uno o ambos radicales R_1 y/o R_2 mediante alcohilación, y eventualmente, en compuestos obtenidos, en los que R_3 es un grupo formilo, se reduce éste para formar el grupo $-CH_2OH$ o se oxida para formar el grupo $-CO_2H$.

El procedimiento se realiza con o sin disolvente a temperaturas elevadas. Como disolventes entran en consideración disolventes orgánicos, por ejemplo alcoholes o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, etanol, alcohol butílico o también dioxano, amidas de ácidos orgánicos, ácido acético. En general se trabaja a temperaturas comprendidas entre 50 y 200°C. Eventualmente se recomienda trabajar en presencia de un aceptador de ácidos, por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de sodio, etcétera. Como aceptador de ácidos puede servir también amina en exceso.

El tiempo de reacción puede extenderse desde algunas horas hasta varios días.

Para la introducción de los radicales R_1 y R_2 mediante alcohilación (a este término pertenece también la introducción análoga de un grupo alquénilo) entran en consideración como agentes de alcohilación o de alquilación por ejemplo: ésteres de la fórmula R_1Hal , $ArSO_2OR_1$ y $SO_2(OR_1)_2$, siendo Hal un átomo de halógeno (especialmente cloro, bromo o yodo) y Ar un radical aromático tal como por ejemplo un radical fenilo o naftilo sustituido eventualmente con uno o varios radicales alquilo inferiores, y R_1 es un radical alquilo- C_1-C_6 , un radical alquénilo- C_2-C_6 o un radical alquilo- C_1-C_6 o un radical alquénilo- C_3-C_6 sustituido con grupos alcoxi- C_1-C_6 o con áto-

mos de halógeno. Ejemplos de ello son ésteres alcohólicos de ácido para-toluenosulfónico, sulfatos de dialcoholo inferiores, halogenuros de alcoholo, halogenuros de alqueno y similares. La reacción de alcoholación o de alquenoilación se efectúa eventualmente con adición de agentes fijadores de ácidos usuales, tales como carbonatos de metales alcalinos, piridina u otras aminas terciarias usuales, a temperaturas comprendidas entre 0 y 150°C en disolventes inertes, tales como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o acetona, así como mezclas de tales disolventes. La alcoholación por medio de halogenuros de alcoholo (por ejemplo yoduros) en presencia de NaH puede realizarse por ejemplo en una mezcla de tolueno y un poco de dimetilformamida (0,1 a 5%, por ejemplo 0,5%). En lugar de los medios de reacción que se acaban de citar, pueden emplearse también otros medios químicamente equivalentes, usuales en química (véase por ejemplo también: L.F. y Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1967, volumen 1º, páginas 1.303 a 1.304 y volumen 2º, página 471). Si sólo se ha de introducir uno de los radicales R_1 ó R_2 , es conveniente realizar la alcoholación o alquenoilación en presencia de un grupo protector usual, presente en el producto de partida, y separar sólo entonces el grupo protector.

La alcoholación o alquenoilación puede realizarse también después de la separación del grupo protector, haciendo reaccionar con un compuesto oxo correspondiente, con reducción simultánea o subsiguiente, a presión normal

o elevada a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C en un disolvente o medio de suspensión usual. Como agente reductor se emplea por ejemplo hidrógeno nascente en medio neutro o básico, reducción electrolítica, sodio-alcohol, amalgama de sodio o de aluminio, hidrógeno en presencia de catalizadores usuales de hidrogenación (por ejemplo níquel Raney, platino, paladio) o hidruros complejos, tales como por ejemplo hidruro de litio y aluminio. Si se han de eliminar grupos bencilo al mismo tiempo que la condensación de hidrogenación, deberán emplearse preferentemente catalizadores de paladio, preparándose primeramente el producto de condensación inmediato y reduciendo éste a continuación sólo eventualmente después de aislamiento y purificación previos. Como grupo protector usual entran en consideración, por ejemplo, los grupos protectores usuales en la síntesis de péptidos y los procedimientos de separación usuales allí.

Entre otros se remite también a este respecto al libro de Jesse P. Greenstein y Milton Winitz "Chemistry of Amino Acids", Nueva York 1961, John Wiley and Sons, Inc. volumen 2º, por ejemplo páginas 883 y siguientes. En los productos finales tales grupos protectores pueden separarse por medio de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en solución alcohólica o acuoso-alcohólica o por medio de bases, por ejemplo lejía alcohólica de metales alcalinos (por ejemplo KOH metanólica) a temperaturas comprendidas entre 20 y 100°C. Radicales separables por reducción pueden ser hidrogenados con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación (por ejemplo paladio, paladio-carbón),

por ejemplo en etanol, preferentemente en condiciones normales.

La reducción de compuestos de la fórmula I, en que R_3 es el grupo formilo (grupo $-CHO$) para formar los compuestos correspondientes, en que R_3 es el grupo $-CH_2OH$, 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 Ponndorf (por ejemplo por medio de isopropilato de aluminio) a temperaturas comprendidas entre 0 y $150^\circ C$, especialmente entre 20 y $100^\circ C$. Como disolventes o medios de suspensión para esta reacción entran en consideración por ejemplo: Alcoholes alifáticos inferiores, dioxano, tetrahydrofurano, agua o hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, así como mezclas de estos medios.

La oxidación de compuestos de la fórmula I, en que R_3 es el grupo formilo para formar los compuestos correspondientes, en que R_3 es el grupo $-CO_2H$, se efectúa de manera conocida mediante oxidación por ejemplo con óxido de cromo (hexavalente), complejo de óxido de cromo y piridina, dicromato de potasio, permanganato de potasio, ácido crómico o mediante oxidación con cetonas $-C_3-C_6$ alifáticos o con cetonas $-C_4-C_7$ cicloalifáticas en presencia de isopropilato de aluminio (oxidación de Oppenauer) en disolventes, tales como cetonas alifáticas inferiores (acetona, ciclohexanona), hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno), hidrocarburos halogenados (CCl_4), dimetilformamida a temperaturas comprendidas entre 0 y $150^\circ C$, especialmente entre 20 y $100^\circ C$.

Los compuestos que contienen átomos de carbono asimétricos y que resultan por lo regular como racematos, pueden desdoblarse de manera conocida en sí, por ejemplo por medio de una base ópticamente activa, en los isómeros ópticamente activos. Sin embargo, también es posible utilizar de antemano sustancias de partida ópticamente activas, obteniéndose entonces como producto final una forma ópticamente activa de modo correspondiente.

Los compuestos según la invención son adecuados para la preparación de composiciones o preparados farmacéuticos. Las composiciones o medicamentos farmacéuticos contienen como sustancia activa uno o varios compuestos según la invención, eventualmente en mezcla con otras sustancias farmacológica o farmacéuticamente activas, prefiriéndose sobre todo aspartato de potasio y de magnesio. La preparación de los medicamentos puede efectuarse empleando los excipientes y sustancias auxiliares farmacéuticos usuales y conocidos.

Los medicamentos pueden utilizarse por ejemplo por vía enteral, parenteral, oral, perlingual o en forma de aerosoles. La administración puede efectuarse por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, líquidos o aerosoles. Como líquidos entran en consideración por ejemplo soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas inyectables.

Las sustancias de partida de la fórmula II pueden obtenerse según el procedimiento de la solicitud española número 465.135.

Ejemplo 13B -dialilaminoacetato de helebrigenina

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 recristaliza en isopropanol.

Punto de fusión de la base: 189°C.

Preparación del clorhidrato:

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 recristalizan en 80 ml de etanol con adición de 50 ml de dietiléter.

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

La sustancia de partida se prepara como sigue:

20 g (0,048 moles) de helebrigenina se hierven a reflujo durante 2 horas en 300 ml de cloruro de metileno y 20 ml de cloruro de cloroacetilo. Se deja enfriar y para la descomposición del exceso de cloruro de ácido se añaden 20 ml de metanol absoluto. Tiene lugar un desprendimiento intenso de ácido clorhídrico; para la descomposición completa de restos de cloruro de ácido se hierve a reflujo durante otros 30 minutos.

La mezcla de reacción enfriada se extrae con agitación en un embudo de separación con 100 ml de agua, a continuación tres veces con cada vez 100 ml de

solución de NaHCO_3 saturada y nuevamente con 100 ml de agua; la solución en diclorometano se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra en vacío. El aceite formado de color amarillo 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°), precipitando el producto de reacción (24,8 g). La purificación adicional se efectúa por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Geduran S 100, mallas 0,063 a 0,200) a 20°C. El producto bruto se recoge en 50 ml de cloroformo/etanol (98% de cloroformo, 2% de etanol) y se vierte sobre 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 teñida de pardo se proporciona una amplia protección contra la luz y la temperatura se mantiene constante a 20°C. La velocidad de paso asciende a 115 ml/minuto. Los componentes individuales se recogen por separado. Tan pronto como llega el producto principal deseado, puede acortarse el procedimiento mediante aumento de la polaridad.

La fracción principal se concentra en vacío hasta casi sequedad, 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°), se filtra con succión y se seca en vacío a 50°C.

La 3 β -cloroacetil-helebrigenina (*) (15 g) obtenida de esta manera se recristaliza en 900 ml de metanol con adición de carbón activo.

Rendimiento: 10 g; punto de fusión 197 a 198°C.

(*) La designación "3 β " delante del nom-

bre del ácido indica que el grupo hidroxilo de la helebrigenina en posición 3β está enlazado con el radical de ácido. Esto vale también para todos los ejemplos siguientes.

5

Ejemplo 2

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

10

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 dejar reposar a lo largo de la noche se filtra, el disolvente se separa 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 con un mol de agua y se recristaliza dos veces en 40 ml de metanol al 50% con adición de carbón activo.

15

Rendimiento: 1,2 g; punto de fusión 174 a

20

176°C.

Ejemplo 3

3β - (2,6-dimetil-morfolinoacetato) de helebrigenina

25

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 la recristalización en isopropanol funde a 196 hasta 198°C.

30

Preparación del clorhidrato:

27127

2 g de la base de punto de fusión 196 a 198°C se disuelven en 20 ml de acetona, se neutralizan con ácido clorhídrico isopropanólico, mediante adición de 30 ml de dietiléter se precipita el clorhidrato (2 g) y se recristaliza en 30 ml de etanol. Rendimiento: 1 g; punto de fusión del clorhidrato 178 a 180°C (higroscópico).

Ejemplo 4

3 β -(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 se satura la suspensión acuosa con cloruro de sodio. Se obtienen 1,8 g de sustancia del título (base) que, después de recristalizar en isopropanol, funde a 219 hasta 220°C.

El clorhidrato se prepara de manera análoga al ejemplo 1. 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 5

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

2 g (0,0039 moles) de 3 β -(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. El producto de reacción (1,8 g) obtenido se recristaliza en etanol.

Punto de fusión de la base 192°C.

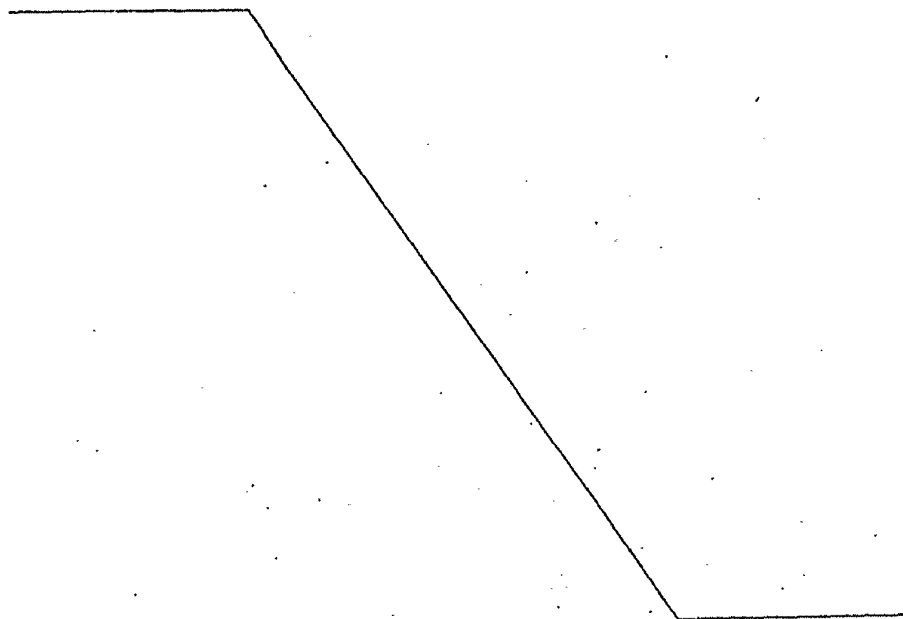
El clorhidrato se prepara de manera análoga al ejemplo 1 y se recrystaliza en etanol.

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

La sustancia de partida se obtiene como sigue:

10 10 g (0,024 moles) de helebrigenina se calientan a reflujo durante 3 horas en 190 ml de cloruro de metileno y 10 ml de cloruro de β -cloropropionilo. El tratamiento se efectúa tal como está indicado en ejemplo 1. La 3 β -(3-cloropropionil)-helebrigenina obtenida (10 g) se recrystaliza en 200 ml de metanol con adición de carbón activo.

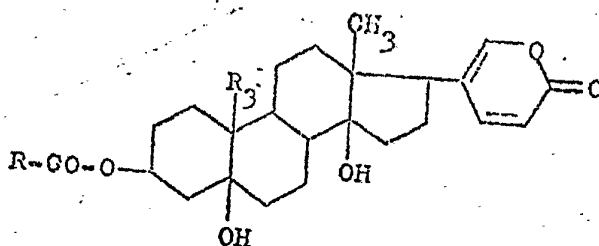
15 Rendimiento: 8 g; punto de fusión 168 a 169°C.



- 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 la preparación de nuevos derivados de helebrigenina de la fórmula general



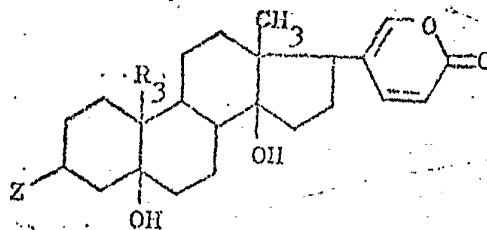
15

20

25

30

en la que R es un grupo alcohilo-C₁-C₆, que 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 ó R₂ puede significar también un átomo de hidrógeno, o formando el grupo -NR₁R₂ un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros, el cual puede contener también otro átomo de oxígeno o de nitrógeno y pudiendo estar sustituido uno de tales anillos también una o dos veces con grupos alcohilo-C₁-C₆, con grupo hidroxietilo o con grupos hidroxí, y R₃ significa el grupo -CHO, -CH₂OH ó -CO₂H, de sus formas ópticamente activas y de sus sales, que se caracteriza por el hecho de que un compuesto de la fórmula



II

5
 10 en que Z es un grupo halogenoalcohilo-C₁-C₆ o un grupo alqueno-C₂-C₆ y R₃ tiene los significados indicados, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula HNR₁R₂, teniendo R₁ y R₂ los significados indicados o pudiendo ser ambos también hidrógeno, y se introduce eventualmente en los compuestos obtenidos uno o ambos radicales R₁ y R₂ mediante alcoholación, y eventualmente en productos de reacción obtenidos, en los que R₃ es un grupo formilo, se reduce éste para formar el grupo -CH₂OH o se oxida para formar el grupo -CO₂H.

15
 20 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, que se caracteriza por el hecho de que en la introducción de los radicales R₁ y/o R₂ mediante alcoholación el grupo amino contiene un grupo protector usual, que se separa durante o después de la reacción.

25
 30 3^a.- Procedimiento para la preparación de compuestos según una o varias de las reivindicaciones precedentes, que se caracteriza por el hecho de que R de la fórmula I representa un radical di-alcohol-C₁-C₃-amino-alcoholo C₁-C₆, especialmente un radical di-alcohol-C₁-C₂-amino-alcoholo-C₁-C₄ o un radical di-alqueno-C₃-C₆-amino-alcoholo-C₁-C₆, especialmente un radical alcoholo-C₁-C₆, que está sustituido con un grupo pirrolidino, un grupo morfoli

no, un grupo piperidino, un grupo homopiperidino, un grupo hidroxipiperidino o un grupo dimetilmorfolino, estando estos radicales básicos preferentemente en posición ω del radical alcohilo, y R_3 es el grupo $-\text{CHO}$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ó $-\text{CO}_2\text{H}$.

5

4a.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE HELEBRIGENINA.

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

10

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

Madrid, 04.ENE.1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



27127

fb.