

409191

RAN 4039/27

Int. Cl.²: C07D

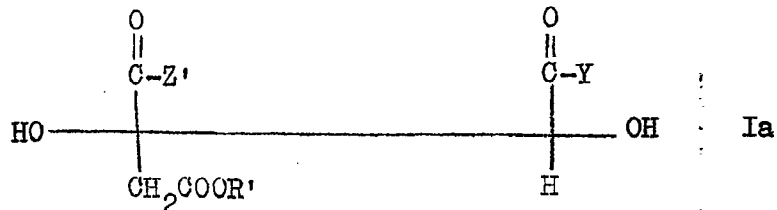
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE ACIDO CITRICO", a favor de la firma suiza F.HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., residente en BASILEA (Suiza).

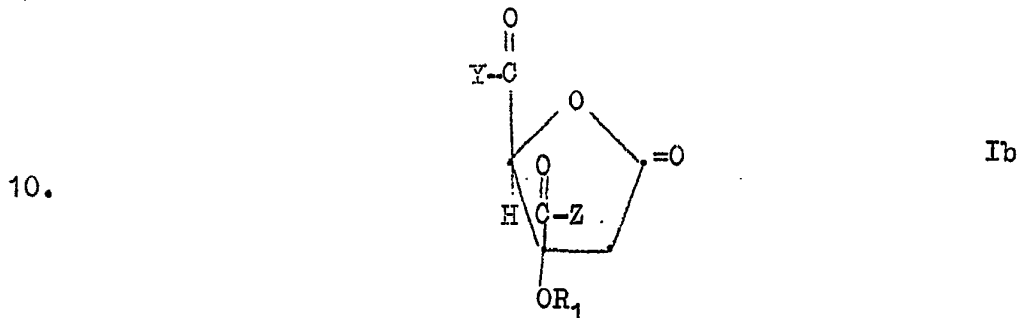
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos compuestos de la fórmula



y a las lactonas correspondientes de la fórmula



24476

409191

en la que

- R_1 es hidrógeno o alcanilo inferior,
Y es uno de los grupos OR_2' o NR_3R_4 ,
Z es uno de los grupos OR_2 o NR_5R_6 ,
5. Z' es uno de los grupos OR''_2 o NR_5R_6 ,
Y es NR_3R_4 cuando R_1 es hidrógeno y Z es OR_2 o cuando Z' es OR''_2 ,
 R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo inferior o arilo,
10. R' , R'_2 y R''_2 son alquilo inferior, aril-alquilo inferior o arilo,
 R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son, cada uno, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aril-alquilo inferior,
15. R_3 y R_4 tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, o
 R_5 y R_6 tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman cada uno un anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal que puede contener
20. un heteroátomo adicional elegido del grupo constituido por nitrógeno y oxígeno,
y sus sales.

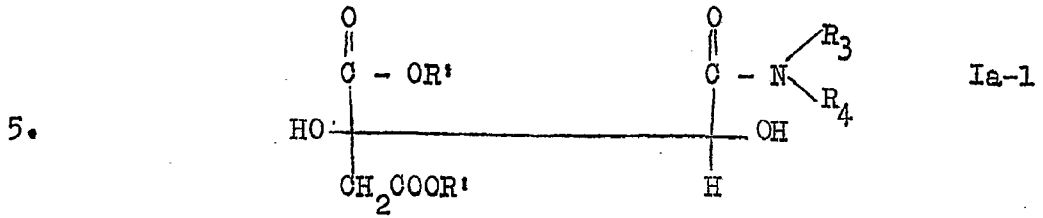
El invento se refiere, asimismo a un procedimiento para la preparación de los compuestos y de las sales.

25. Tal como se usa en toda la descripción y en las reivindicaciones anexas, la expresión "alquilo" significa un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, carente de insaturaciones y que presente, a lo sumo, 20 átomos de carbono, como metilo, etilo, hexilo, isopropilo, bu-

409 191

- tiloterciario, decilo, etc.; la expresión "cicloalquilo" significa un grupo de hidrocarburo saturado que tiene a lo menos un anillo carbocíclico, el cual contiene de 3 a 8 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
5. ciclooctilo, 1-adamantilo, etc.; la expresión "arilo" significa fenilo o fenilo monosustituido con uno de los grupos siguientes: halógeno, o sea cloro, bromo, yodo o flúor, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, nitro, ciano, carboxilo o alcanoil-amino. La expresión "alcanoílo"
10. significa el radical formado al eliminarse la porción hidroxílica del grupo carboxílico de un ácido alcanóico provisto de 20 átomos de carbono a lo sumo, como formilo, acetilo, propionilo, pivaloílo, hexanoílo, etc. Ejemplos de anillos heterocíclicos formados cuando R_3 y R_4 o R_5 y R_6 se toman
15. junto con el átomo de nitrógeno adyacente son pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, etc; La expresión "inferior" aplicada a cualquiera de los grupos anteriores denota un grupo dotado de un esqueleto de carbono que contiene a lo sumo 8 átomos de carbono inclusive.
20. Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula Ib inhiben la síntesis de ácido graso en sistemas biológicos y son útiles en el tratamiento de la obesidad y en las condiciones correctoras de anomalías de los
25. lípidos.
- Las sales farmacéuticamente inaceptables de los compuestos de la fórmula Ib pueden convertirse en los compuestos de la fórmula Ib o en sus sales farmacéuticamente aceptables con métodos conocidos.

Los compuestos de la fórm.Ia anterior comprenden los compuestos de la fórmula

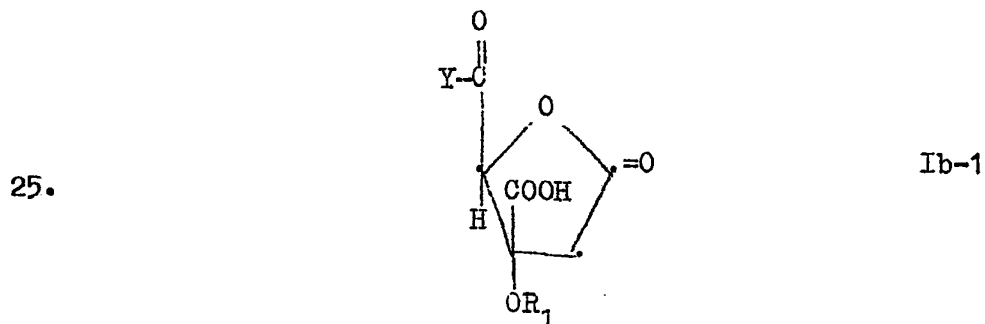


en la que

- R' es alquilo inferior, aril-alquilo inferior o arilo,
- 10. R₃ y R₄ son, cada uno, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aril-alquilo inferior o
- R₃ y R₄ tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal que puede contener
- 15. un heteroátomo adicional elegido del grupo constituido por nitrógeno y oxígeno.

Un ejemplo de un compuesto de la fórmula Ia-1 es etil-4-[N-(1-adamantilcarbamoil)]-3-etoxicarbonil-3,4-dihidroxibutanoato.

- 20. Los compuestos de la fórmula Ib comprenden los compuestos de las fórmulas



en la que

- R₁ e Y tienen el significado indicado antes,

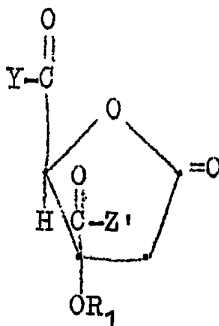
409191.



siendo $Y NR_3R_4$ cuando R_1 es hidrógeno,

y

5.



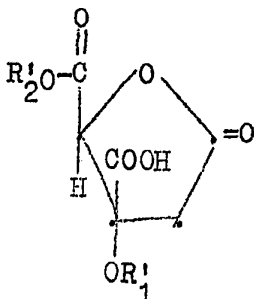
Ib-2

en la que

10. R_1 e Y tienen el significado indicado antes,
 Z' es uno de los grupos OR''_2 o NR_5R_6 ,
 R_2'' es alquilo inferior, aril-alquilo inferior o arilo,
 R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes, e
 Y es NR_3R_4 cuando R_1 es hidrógeno y Z' es OR''_2 .
15. Los compuestos de la fórmula Ib-1 comprenden los

compuestos de las fórmulas

20.



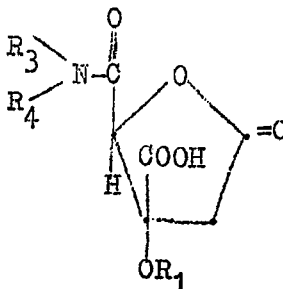
Ib-11

en la que

25.

y

- R'_1 es alcanilo inferior y R'_2 tiene el significado indicado antes,



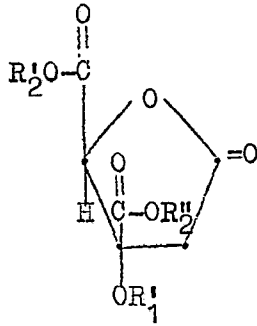
Ib-12

en la que

R_1, R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes.

Los compuestos de la fórmula Ib-2 comprenden los compuestos de las fórmulas

5.



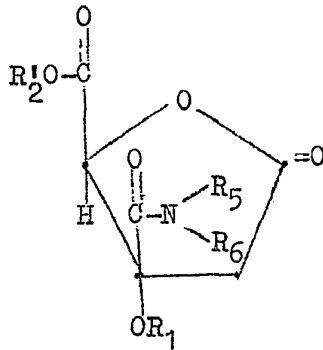
Ib-21

10.

en la que

R'_1, R'_2 y R''_2 tienen el significado indicado antes,

15.



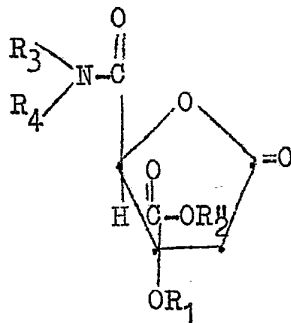
Ib-22

en la que

20.

R_1, R_2, R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes,

25.



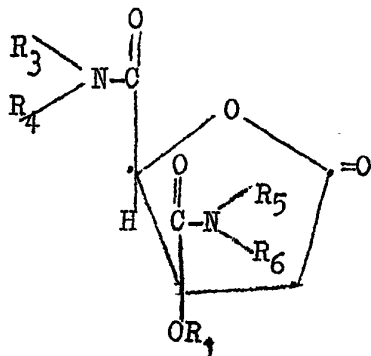
Ib-23

en la que

409191

R_1, R''_2, R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes,

y



Ib-24

5.

en la que

10.

R_1, R_3, R_4, R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes.

Ejemplos de compuestos de la fórmula Ib-11 son:

el ácido tetrahidro-2-metoxi-carbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furan-carboxílico,

15.

el ácido tetrahidro-2-etoxi-carbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furan-carboxílico,

el ácido tetrahidro-2-benciloxycarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico y la sal dietilamínica de este compuesto.

20.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula Ib-12 son:

el ácido tetrahidro-2-(N-etilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico,

el ácido tetrahidro-2-(N-(1-adamantilcarbamoil))-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico y

25.

el ácido tetrahidro-2-(N,N-dietilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico.

Un ejemplo de un compuesto de la fórmula Ib-21

es :

el dietil-tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-2,3-furan-dicar-

409191



boxilato.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula Ib-22

son :

5. el metil-tetrahidro-3-acetoxi-3-carbamoil-5-oxo-2-furancarboxilato,

el etil-tetrahidro-3-acetoxi-3-carbamoil-5-oxo-2-furan-carboxilato,

el etil-tetrahidro-3-(N-etilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-2-furancarboxilato,

10. el etil-tetrahidro-3-(N,N-dietilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-2-furancarboxilato y

el etil-tetrahidro-3-N-(4-carboxifenil)-carbamoil-3-acetoxi-5-oxo-2-furancarboxilato.

Un ejemplo de un compuesto de la fórmula Ib-23

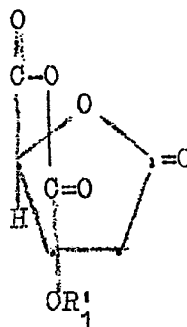
15. es :

el metil-tetrahidro-2-(N,N-dietilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxilato.

Según el presente invento, los compuestos de las fórmulas Ia y Ib y las sales de los compuestos de la fórmula

20. Ib se obtienen con un procedimiento que se caracteriza porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

25.



II

en la que

R'1 es alcancilo inferior ,

409 19 1

con un compuesto de la fórmula

HY

III

en la que

Y tiene el significado indicado antes,

5. porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z tiene otro significado que el de un grupo hidroxilo, se activa un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo y se hace reaccionar el derivado activado obtenido con un compuesto de la fórmula

10.

HZ'

IV

en la que

Z' es alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, ariloxi o NR_5R_6 y R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes,

15. porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo alcoxilo inferior o aril-alcoxilo inferior, se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo, con un compuesto diazo de la fórmula

20.

$R-CH=N_2$

V

en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo inferior o arilo,

25. porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ia se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en condiciones ácidas, con un compuesto de la fórmula

R^*OH

VI

en la que

R' tiene el significado indicado antes, porque en la

3A-A-76

producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que R₁ es hidrógeno, se lactoniza un compuesto obtenido de la fórmula Ia, porque en la producción de un antípoda óptico de un compuesto de la fórmula Ia o Ib se resuelve un racemato obtenido en sus antípodas ópticos y se aísla el antípoda deseado y porque, si se desea, se convierte un compuesto de la fórmula Ib en una sal respectiva.

5.

Debe entenderse que los procedimientos que aquí se describen pueden emplearse tanto en la serie racémica como en la ópticamente activa y que todos los nuevos compuestos que aquí se describen pueden prepararse en la forma racémica o en la forma antípoda. Cuando no se utiliza un material de partida de la fórmula II ópticamente activo, los compuestos obtenidos, como los de la fórmula Ia, pueden resolverse utilizando técnicas de resolución óptica corrientes, que implican la separación de las sales diastereoméricas del ácido con una base ópticamente activa.

10.

15.

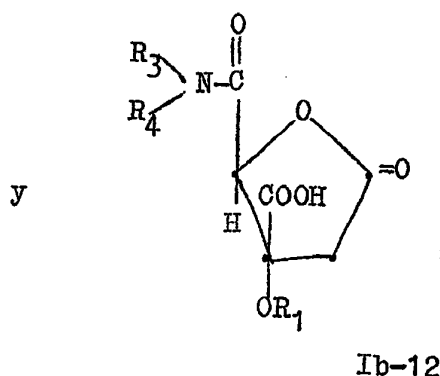
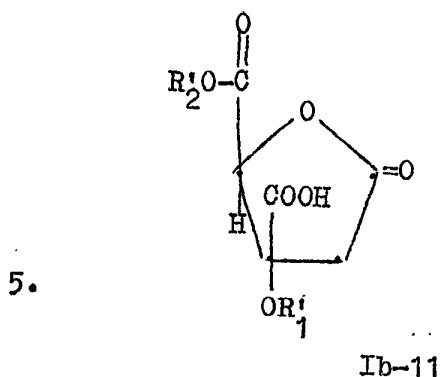
Los materiales de partida de la fórmula II son nuevos compuestos, un ejemplo de los cuales es el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxofuran-2,3-dicarboxílico.

20.

Estos compuestos de la fórmula II son excelentes agentes acilantes para aminas y alcoholes de la fórmula III. Así pues, un anhídrido II puede reaccionar o bien con un alcohol de la fórmula R'₂OH, donde R'₂ tiene el significado indicado antes, o con una amina de la fórmula R₃R₄NH, donde R₃ y R₄ tienen el significado indicado antes, para proporcionar, respectivamente, los compuestos de las fórmulas

25.

409 191

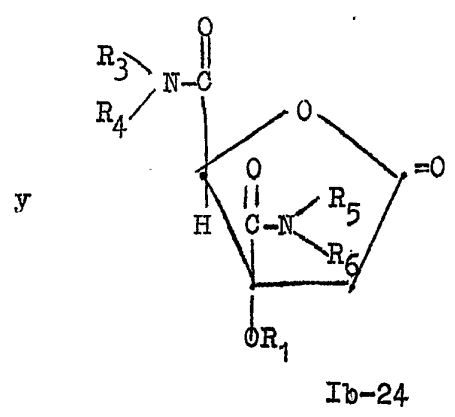
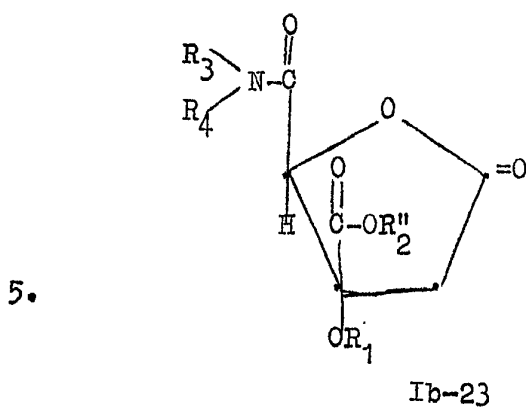


en las que

10. R_1, R'_1, R'_2, R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes.

15. Los compuestos preparados directamente a partir del anhídrido II son los miembros de los subgéneros Ib-11 y Ib-12 en los que R_1 es alcanofilo inferior. La preparación de los demás miembros de estos subgéneros, en los que R_1 es hidrógeno, se describe más adelante. Esto se aplica también a la preparación de los compuestos de la fórmula Ia.

20. La reacción se efectúa convenientemente tratando el anhídrido con un exceso de la amina o del alcohol, en un disolvente orgánico inerte. Cuando se utiliza una amina como reactivo, generalmente se prefiere emplear, a lo menos, 2 equivalentes, dado que un solo equivalente reaccionaria con el grupo carboxílico engendrado, para formar una sal de adición. Los disolventes orgánicos inertes apropiados incluyen los hidrocarburos (por ejemplo, benceno, tolueno, hexano, etc.), los éteres orgánicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.) y similares. La reacción acilante puede efectuarse en un intervalo de temperatura des
25. de -20°C aproximadamente hasta 150°C aproximadamente. Para las aminas y para los alcoholes de peso molecular bajo se



en las que

10. $R_1, R''_2, R_3, R_4, R_5$ y R_6 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

15. Los haluros de acilo de los ácidos carboxílicos de la fórmula Ib-11 y Ib-12 pueden prepararse haciendo reaccionar el ácido carboxílico con un agente halogenante apropiado. Ejemplos de agentes halogenantes apropiados son el cloruro de tionilo, el cloruro de oxalilo, el bromuro de tionilo, el tricloruro de fósforo, el tribromuro de fósforo, etc. Los haluros de acilo se preparan haciendo reaccionar el ácido carboxílico y el agente halogenante en un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos inertes apropiados incluyen los hidrocarburos (por ejemplo, benceno y tolueno) los éteres orgánicos (por ejemplo, éter dietílico y tetrahidrofurano), etc. La reacción halogenante puede efectuarse convenientemente a temperatura desde unos 20°C hasta unos 150°C. Se prefiere una temperatura de unos 50°C a unos 150°C. Los ácidos carboxílicos de las fórmulas Ib-11 y Ib-12 pueden también ser convertidos en otros derivados de acilo activados, como los imidazoles de acilo. En este procedimiento, el ácido carboxílico se trata con carbonil-di-

20.

25.

midazol en un disolvente orgánico inerte, a temperatura alrededor de la del ambiente.

- Los derivados de acilo activado que se han descrito antes se hacen reaccionar a continuación con el alcohol o la amina apropiados, para obtener los compuestos de la fórmula Ib-21, Ib-22, Ib-23 ó Ib-24. Esta reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente orgánico inerte, como los hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno), los éteres orgánicos (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano), los ésteres orgánicos (por ejemplo, acetato de etilo), etc. La temperatura de reacción puede hallarse entre 0° aproximadamente y 100° C aproximadamente., aunque por lo general se prefiere una temperatura entre más o menos 0° y más o menos la temperatura del ambiente.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula Ib-21 y Ib-23 en los que R₂ es alquilo inferior o aril-alquilo inferior pueden prepararse haciendo reaccionar el ácido carboxílico Ib-11 ó Ib-12 con el diazoalquileno o fenil-diazoalquileno apropiado de la fórmula V (por ejemplo, diazometano, diazoetano o fenildiazometano), en un disolvente orgánico inerte (de preferencia, en un éter orgánico) y alrededor de la temperatura del ambiente.
- 20.

- Una lactona de la fórmula Ib puede convertirse en un diol de la fórmula Ia por tratamiento con un alcohol de la fórmula VI en condiciones acídicas. Así pues, los compuestos Ib-2 y Ib-12 se convierten en los compuestos de las fórmulas Ia y Ia-1 respectivamente, por tratamiento con un alcohol, R'OH, (donde R' tiene el mismo significado que se
- 25.

409191

409191

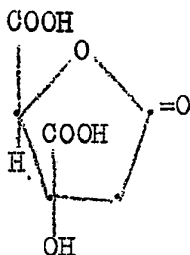


- le ha atribuido antes), en presencia de un ácido fuerte. En esta reacción, se produce alcoholólisis del anillo lactónico y esterificación concomitante del grupo carboxílico libre, lo mismo que hidrólisis de un éster del grupo OR_1 . La
5. reacción se realiza convenientemente en cualquier disolvente orgánico inerte apropiado, aunque por lo general se prefiere emplear como disolvente un exceso del alcohol reactivo. Los ácidos fuertes apropiados incluyen los ácidos minerales (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
10. ácido sulfúrico, etc.) los ácidos sulfónicos orgánicos (por ejemplo, ácido p-toluensulfónico), etc. El ácido fuerte puede añadirse directamente a la mezcla reaccional o bien puede engendrarse in situ por reacción de un precursor de ácido apropiado con el alcohol existente. Los precursores
15. de ácido apropiados incluyen los agentes halogenantes que se han descrito anteriormente para la preparación de los haluros de acilo, como el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo. La reacción de alcoholólisis puede efectuarse en un intervalo de temperatura que va desde más o menos la
20. temperatura del ambiente hasta unos $100^{\circ}C$. Es muy conveniente efectuar la reacción al punto de ebullición del medio reaccional.

- Los compuestos de la fórmula Ib en la que R_1 es hidrógeno pueden prepararse a partir de los compuestos de
25. la fórmula Ia por lactonización. Los procedimientos de lactonización apropiados incluyen el calentamiento del compuesto de la fórmula Ib con eliminación acetotrópica de $R'OH$. Un procedimiento particularmente preferido es la destilación fraccionada.

409 191

Los materiales de partida de la fórmula II pueden obtenerse contactando un compuesto de la fórmula



VII

5.

con un agente deshidratante.

10.

El compuesto de la fórmula VII es la gamma-lactona del ácido treo-hidroxicítrico racémica u ópticamente activa. El antípoda (+) de la fórmula VII es un producto natural bien conocido, la esencia de Garcinia, que se obtiene por aislamiento del fruto de la Garcinia cambogia utilizando procedimientos conocidos.

15.

Un agente deshidratante se define como un agente que sirve para convertir un ácido cis-1,2-dicarboxílico en el anhídrido respectivo. Los agentes deshidratantes apropiados incluyen los anhídridos de ácido alcanoico (por ejemplo, el anhídrido acético, el anhídrido propiónico, etc.) y los haluros de alcanoílo (por ejemplo, el cloruro de acetilo, el cloruro de propionilo, etc.). El agente deshidratante realiza a la vez la conversión de la agrupación de ácido cis-dicarboxílico en un anhídrido y la conversión del grupo hidroxílico en su derivado alcanoílico inferior. De esta manera, se retiene como R'₁ del anhídrido II la porción alcanoílica del agente deshidratante.

20.

25.

La formación del anhídrido II puede realizarse convenientemente utilizando como medio de reacción un exceso del agente deshidratante, aunque puede usarse como di -

409 191

luyente un disolvente orgánico inerte. Los disolventes orgánicos inertes apropiados incluyen los hidrocarburos (por ejemplo, el benceno o el tolueno), los éteres orgánicos (por ejemplo, dioxano o éter dimetílico del etilenglicol), etc.

5. La reacción deshidratante se efectúa convenientemente a temperatura elevada, en el intervalo de unos 50° a unos 150°C y más preferentemente en el intervalo de unos 80° a unos 120°C. En una modalidad particularmente preferida, se emplea como agente deshidratante una mezcla de anhídrido de
10. ácido alcanoico y haluro de alcanóilo derivado del mismo ácido alcanoico. La relación de estos reactivos no es estrictamente crítica y resulta factible una relación molar de 1:9 aproximadamente a 9:1 aproximadamente entre anhídrido y haluro. Se prefiere una relación de 1:2 aproximadamente a 2:1
15. aproximadamente entre anhídrido y haluro.

- Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib resultan útiles para inhibir la síntesis de los ácidos grasos en los sistemas biológicos. Los sistemas biológicos en los que pueden usarse los compuestos de este invento incluyen los que
20. contienen enzimas de escisión de citrato. Los sistemas biológicos preferidos son los mamíferos, en particular los mamíferos no rumiantes.

- La inhibición de la síntesis de los ácidos grasos en los sistemas biológicos mediante el uso de los compuestos de este invento se cree que procede de la inhibición por
25. dichos compuestos de la enzima escindidora de citrato contenida en tales sistemas. La escisión de citrato se cataliza por la enzima escindidora de citrato según la estequiometría:
- $$\text{citrato} + \text{CoA} + \text{ATP} \longrightarrow \text{acetilo-CoA} + \text{oxaloacetato} +$$

409191

+ ADP + P_i.

- En la conversión de los hidratos de carbono y diversos aminoácidos en grasa por los mamíferos no rumiantes, el citrato es la fuente principal de la coenzima acetilica
5. A, la cual se utiliza para la síntesis de los ácidos grasos. El citrato se forma en el mitocondrio en virtud de la reacción de sintasa de citrato. Luego se metaboliza pasando por el ciclo de ácido cítrico. En circunstancias en las que la absorción de energía supera a la demanda de energía, algo
10. de citrato se desvía hacia el espacio extramitocóndrico de la célula, donde se le usa para la síntesis de los ácidos grasos, o sea para el almacenamiento de energía. Los nuevos compuestos de las fórmulas Ia y Ib de este invento son no tanto útiles en el tratamiento de la obesidad y en la co
15. rrección de las anormalidades de los lípidos.

- Como se ha indicado antes, los compuestos de la fórmula Ib pueden usarse en forma de sales aceptables farmacéuticamente. Las sales preferidas para este fin incluyen las de metales alcalinos (por ejemplo, las de sodio o potasio), las de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio)
20. o sales complejas como las amónicas o las amónicas substituidas (por ejemplo, una sal de mono-, di- o tri-alquilamonio o una sal de mono-, di- o tri-hidroxi-alquilamonio).

- Los compuestos de las fórmulas Ia y Ib pueden ela
25. borarse en forma de preparados farmacéuticos tradicionales; por ejemplo, dichos compuestos pueden mezclarse con vehículos farmacéuticos inertes, orgánicos o inorgánicos, aptos para la administración parenteral o enteral, como, por ejem
- plo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magne-

409191

- sio, talco, aceites vegetales, gomas, etc. Se los puede administrar en formas farmacéuticas tradicionales; por ejemplo, formas sólidas, como pastillas, cápsulas, grageas, supositorios, etc. o formas líquidas, como soluciones suspensiones o emulsiones. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de este invento pueden someterse a los expedientes farmacéuticos tradicionales, como la esterilización, y pueden contener excipientes farmacéuticos tradicionales, como agentes de conservación, estabilizadores, emulgentes, sales para ajustar la presión osmótica o amortiguadores. Las composiciones pueden contener también otros materiales de actividad terapéutica.
- 5.
- 10.

- Una unidad apropiada de dosificación farmacéutica puede contener de unos 15 a 600 mg del compuesto en cuestión. Los regímenes apropiados de dosificación parenteral para los mamíferos comprenden de 1 mg/kg, aproximadamente, a 25 mg/kg, aproximadamente, por día. No obstante, para cualquier sujeto particular, los regímenes específicos de dosificación deben ajustarse según las necesidades individuales y el criterio profesional del facultativo que administre o supervise la administración de dichos compuestos. Debe entenderse que las dosis aquí expuestas son únicamente demostrativas y que no implican en absoluto limitación del alcance o la práctica del invento.
- 15.
- 20.

25. Este invento se ilustra más claramente por medio de los ejemplos que siguen. En ellos, todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.-

Preparación del ácido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-metoxycarbonil-

409191

-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico.-

- Se disuelve en metanol anhidro (100 cc) el anhídrido del ácido 2(S),3(S)-tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico (11,09 g) y se calienta la solución en reflujo durante 5 minutos. Luego se elimina el disolvente bajo presión reducida y se seca el sólido restante bajo presión reducida. La cristalización en cloroformo seco-tetracloruro de carbono proporciona 11,2 g del monoéster, de punto de fusión 116-118°. La muestra analíticamente pura se obtiene en cloroformo seco/hexano; punto de fusión 116-118°; $[\alpha]_D^{25} = + 110,65^\circ$ (c = 1,0 en CHCl_3)

El anhídrido utilizado en el procedimiento anterior puede prepararse como sigue :

- A. Se mantiene a 95° (baño de vapor) durante 30 minutos una mezcla de gamma-lactona del ácido (+)-treo-hidroxicítrico (ácido 2(S),3(S)-tetrahidro-3-hidroxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico, ácido de (+)-garcinia) (28,0 g) y anhídrido acético (150 cc) y luego se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se filtra una solución del residuo en cloruro de metileno, para eliminar una pequeña cantidad de material insoluble, y luego se diluye con tetracloruro de carbono. El precipitado cristalino resultante se recoge por filtración y da 26,1 g del anhídrido, con punto de fusión de 136-139°. La recristalización en cloruro de metileno/éter proporciona la muestra analítica, de punto de fusión 142-143°.

B. En condiciones anhidras, se calienta en reflujo durante 90 minutos una solución de gamma-lactona de ácido (+)-treo-hidroxicítrico (20 g) en anhídrido acético

409191



(80 cc) y cloruro de acetilo (40 cc). Eliminando el disolvente bajo presión reducida se obtienen 22 g de anhídrido idéntico al preparado en la parte A anterior.

EJEMPLO 2.-

5. Preparación del ácido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-etoxicarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico.

- Se disuelve en etanol absoluto (100 cc) el anhídrido preparado en el ejemplo 1 (6,5 g) y se calienta la solución en reflujo durante 5 minutos. Evaporando bajo presión reducida el disolvente, se obtienen 8,0 g de un sólido blanco. La cristalización en éter/hexano proporciona 4,7 g del éster etílico, de punto de fusión 133-135°. La concentración de las aguas madres suministra 2,0 g más, de punto de fusión 132-134°. La recristalización en éter/hexano proporciona el material puro, de punto de fusión 135-136°;
10. $[\alpha]_D^{25} = + 110.98^\circ$.

EJEMPLO 3.-

Preparación del 2(S),3(S)-tetrahidro-3-acetoxi-3-carbamoil-5-oxo-2-furan-carboxilato de metilo.-

20. Se añade cloruro de oxalilo (20 cc) a una solución en tetrahidrofurano seco del éster metílico preparado en el ejemplo 1 (6,2 g) y se somete la solución a reflujo durante 30 minutos. Luego se evapora la solución bajo presión reducida y se elimina el cloruro de oxalilo residual por evaporación repetida con benceno seco. El cloruro de ácido que queda se disuelve en tetrahidrofurano seco (50 cc) y se enfría la solución hasta 0°. A esta solución, agitada, se agregan rápidamente 25 cc de una solución 2,3-molar de amoníaco, en tetrahidrofurano. Al cabo de 1 minuto se elimina
- 25.

- el disolvente bajo presión reducida y el aceite resultante se disuelve en agua y se extrae en acetato de etilo. Los extractos orgánicos, combinados, se secan (Na_2SO_4) y se concentran hasta sequedad, lo que proporciona 4,8 g de amida bruta, en forma de un aceite. La cristalización en acetato de etilo/hexano proporciona 2,3 g de la amida en forma de un sólido amarillo, de punto de fusión 161-163°. La concentración de las aguas madres da 1,2 g más de material, de punto de fusión 160-163°. Se decoloran con carbón las cosechas combinadas y se cristalizan en acetato de etilo/hexano, con lo cual se obtienen 2,8 g de cristales incoloros, con punto de fusión de 164-166°. El material analíticamente puro se obtiene del mismo sistema disolvente; punto de fusión, 165-166°; $[\alpha]_D^{25} = +129,42^\circ$ (c = 1,0 en MeOH).
5. amida bruta, en forma de un aceite. La cristalización en acetato de etilo/hexano proporciona 2,3 g de la amida en forma de un sólido amarillo, de punto de fusión 161-163°. La concentración de las aguas madres da 1,2 g más de material, de punto de fusión 160-163°. Se decoloran con carbón las cosechas combinadas y se cristalizan en acetato de etilo/hexano, con lo cual se obtienen 2,8 g de cristales incoloros, con punto de fusión de 164-166°. El material analíticamente puro se obtiene del mismo sistema disolvente; punto de fusión, 165-166°; $[\alpha]_D^{25} = +129,42^\circ$ (c = 1,0 en MeOH).
10. las cosechas combinadas y se cristalizan en acetato de etilo/hexano, con lo cual se obtienen 2,8 g de cristales incoloros, con punto de fusión de 164-166°. El material analíticamente puro se obtiene del mismo sistema disolvente; punto de fusión, 165-166°; $[\alpha]_D^{25} = +129,42^\circ$ (c = 1,0 en MeOH).
15. MeOH).

EJEMPLO 4.-

Preparación del 2(S),3(S)-tetrahidro-3-acetoxi-3-carbamoil-5-oxo-2-furancarboxilato de etilo.-

- Se calienta en reflujo durante 60 minutos una mezcla del éster etílico preparado en el ejemplo 2 (15 g) y cloruro de oxalilo (60 cc), se elimina el disolvente bajo presión reducida y luego se descarta el cloruro de oxalilo residual, mediante evaporación repetida con benceno seco. Se disuelve el cloruro de ácido bruto en tetrahidrofurano seco, se enfría la solución en un baño de agua helada y luego se añaden rápidamente 80 cc de una solución 2,3 molar de amoníaco en tetrahidrofurano. Se evapora inmediatamente la solución bajo presión reducida y a temperatura baja, se disuelve el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo.
20. mezcla del éster etílico preparado en el ejemplo 2 (15 g) y cloruro de oxalilo (60 cc), se elimina el disolvente bajo presión reducida y luego se descarta el cloruro de oxalilo residual, mediante evaporación repetida con benceno seco. Se disuelve el cloruro de ácido bruto en tetrahidrofurano seco, se enfría la solución en un baño de agua helada y luego se añaden rápidamente 80 cc de una solución 2,3 molar de amoníaco en tetrahidrofurano. Se evapora inmediatamente la solución bajo presión reducida y a temperatura baja, se disuelve el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo.
25. luego se añaden rápidamente 80 cc de una solución 2,3 molar de amoníaco en tetrahidrofurano. Se evapora inmediatamente la solución bajo presión reducida y a temperatura baja, se disuelve el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo.

409191

to de etilo. Los extractos orgánicos se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida, lo que da 13 g de amida bruta en forma de un aceite amarillo. La cristalización en acetato de etilo/hexano proporciona 9,8 g de cristales amari

5. llos, de punto de fusión 133-135°. La decoloración con carbón y la recristalización consecutiva en acetato de etilo proporciona amida analíticamente pura, de punto de fusión 134-135°; $[\alpha]_D^{25} = + 108,84^\circ$ (c = 1,0 en CHCl_3).

EJEMPLO 5.-

10. Preparación del ácido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-(N-etilcarbamoyl)-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico.

Se trata con una solución de monoetilamina (8 g, 0,176 moles) en tetrahidrofurano anhidro una solución agitada de 78 milimoles del anhídrido preparado en el ejemplo 1 en tetrahidrofurano seco (150 cc). La reacción exotérmica se modera mediante refrigeración en un baño de agua con hielo. Al cabo de 5 minutos se elimina el disolvente bajo presión reducida y se recoge el residuo en ácido clorhídrico 1N (180 cc). Se extrae con acetato de etilo (2 x) la mezcla aci

20. da y se lavan con salmuera los extractos orgánicos. Las fases de acetato de etilo, combinadas, se secan (Na_2SO_4) y se concentran bajo presión reducida, lo que da 14,1 g de un residuo sólido. La cristalización en acetato de etilo/tetracloruro de carbono proporciona 9,7 g de la amida cristalina, blanca, de punto de fusión 161-163°. De la misma mezcla de disolventes se obtiene el material analíticamente puro, de punto de fusión 161-163°; $[\alpha]_D^{25} = + 143,75^\circ$ (c = 1,02 en MeOH).

EJEMPLO 6.-

34476

403191



Preparación del ácido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-N-(1-adamantil-carbamoil)-7-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico.

5. A una solución agitada del anhídrido preparado en el ejemplo 1 (9,8 g, 51,5 milimoles) en tetrahydrofurano seco (250 cc) se añade una solución de 1-adamantanamina (16,8 g, 0,11 moles) en tetrahydrofurano anhidro (100 cc). Al cabo de 5 minutos se elimina el disolvente bajo presión reducida y se dispersa el residuo en solución 1 N de ácido clorhídrico (150 cc). Se extrae la mezcla con cloroformo (3 x) y las fases orgánicas se lavan consecutivamente con solución de ácido clorhídrico al 2% (1 x) y con salmuera (2 x). Los extractos combinados se secan (MgSO₄) y se evaporan bajo presión reducida. Cristalizando el residuo dos veces en acetona/hexano, se obtiene 17,7 g de la amida, de punto de fusión 129-
10. 131° (descomposición). La recrystalización en acetona/hexano proporciona la muestra analítica en forma del solvato acetónico, de punto de fusión 130° (descomposición), $[\alpha]_D^{25} = +65,3^{\circ}$ (c = 0,5 en CHCl₃).

EJEMPLO 7.-

20. Preparación del ácido 3(S),2(S)-tetrahidro-2-(N,N-dietilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico.-

25. A una solución agitada de 5,25 milimoles del anhídrido preparado en el ejemplo 1 en tetrahydrofurano seco (100 cc) se añade rápidamente una solución de dietilamina (12,5 cc, 0,12 moles) en tetrahydrofurano anhidro (100 cc). Se enfria por completo la mezcla reaccional mediante un baño de agua con hielo y al cabo de 5 minutos se concentra la mezcla reaccional en presión reducida y se disuelve en solución 1 N de ácido clorhídrico (100 cc) el material resultante. Lue-

409191'



go se extrae la mezcla reaccional ácida con acetato de etilo (2 x) y se lavan las fases orgánicas con ácido clorhídrico 0,2 N. Los extractos combinados se secan ($MgSO_4$), se decoloran con carbón y luego se evaporan bajo presión reducida, hasta sequedad. El residuo, cristalizado dos veces en cloruro de metileno/hexano, da 8,1 g de dietilamida pura, de punto de fusión 132-133° (descomposición); $[\alpha]_D^{25} = +64,52^\circ$ (c = 0,89 en $CHCl_3$).

- 5.

EJEMPLO 8.-

10. Preparación del 3(S),4(S)-N-(1-adamantilcarbamoil)-3-etoxi-carbonil-3,4-dihidroxibutanoato de etilo.

- Se somete a reflujo durante una hora una solución de la amida de ácido preparada en el ejemplo 6 (1,0 g) y cloruro de oxalilo (2 cc) en etanol absoluto (30 cc) y se la deja luego a la temperatura del ambiente por una noche. A continuación se vierte la mezcla reaccional en solución de bicarbonato sódico y se la extrae con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas se lavan consecutivamente con salmuera, con solución diluída de ácido clorhídrico, con solución diluída de bicarbonato sódico y por último con salmuera. Los extractos combinados se secan ($MgSO_4$) y se concentran hasta sequedad, bajo presión reducida. Dos cristalizaciones en acetato de etilo proporcionan 575 mg del diéster diólico puro, de punto de fusión 115-116°. De la misma mezcla de disolventes se obtiene el material analíticamente puro, de punto de fusión 116-117°; $[\alpha]_D^{25} = -18,35^\circ$ (c = 0,98 en $CHCl_3$).

- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 9.-

- Preparación del 2(S),3(S)-tetrahydro-2-(N,N-dietilcarbamoil)

409191

-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxilato de metilo.

5. Se trata con una solución de diazometano en éter una solución enfriada de la amida de ácido preparada en el ejemplo 7 (6,0 g) en éter dietílico (125 cc), hasta que persiste el color amarillo. Luego se deja la solución a la temperatura del ambiente hasta que se disipa el exceso de diazometano y entonces se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo resultante, cristalizado dos veces en éter, da 3,45 g del éster metílico puro, de punto de fusión 103,5-105^o; $[\alpha]_D^{25} = + 68,68^{\circ}$ (c = 0,99 en CHCl₃).
- 10.

EJEMPLO 10.-

Preparación del 2(S),3(S)-tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-2,3-furan-dicarboxilato de dietilo.-

15. Se calienta en reflujo durante 30 minutos una solución en tetrahidrofurano (20 cc) del éster monoetílico preparado en el ejemplo 2 (1,0 g) y cloruro de oxalilo (4 cc) y luego se elimina el disolvente bajo presión reducida. A continuación se disuelve el cloruro de ácido en 10 cc de etanol absoluto y al cabo de varios minutos se vuelve a eliminar el disolvente bajo presión reducida. Se disuelve el diéster bruto en acetato de etilo y se lava la solución con bicarbonato sódico acuoso y con salmuera. La capa orgánica, desecada (MgSO₄), se concentra bajo presión reducida hasta sequedad, lo que da 530 mg del diéster en forma de un aceite. Se decolora (carbón) este material y se cristaliza (3 veces) en soluciones enfriadas en éter/hexano, lo que proporciona 230 mg del éster dietílico analíticamente.
- 20.
- 25.

409191

te puro, de punto de fusión 39-40°, $[\alpha]_D^{25} = + 97,5^\circ$ (c = 1,04 en CHCl_3).

EJEMPLO 11.-

Preparación del 2(S),3(S)-tetrahidro-3-(N-etilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-2-furancarboxilato de etilo.

5. Se somete a reflujo durante 30 minutos una solución en tetrahidrofurano seco (20 cc) del monoéster preparado en el ejemplo 2 (1,0 g; 3,9 milimoles) y cloruro de oxalilo (4 cc) y luego se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano seco (20 cc) y se enfría hasta 0-5° por medio de un baño de agua helada. A la solución, agitada, se añade, en una sola porción, monoetilamina (346 mg, 7,8 milimoles) en tetrahidrofurano (5 cc). Al cabo de 5 minutos se diluye con agua
10. la mezcla reaccional y se la extrae con acetato de etilo (3 x). Los extractos de acetato de etilo se lavan a su vez con solución de bicarbonato sódico (2 x) y con salmuera (3 x) y luego se combinan, se secan (MgSO_4) y se evaporan bajo presión reducida, lo que proporciona 0,9 g del producto. La cristalización del material bruto en cloroformo/hexano da 720 mg de la etilamida, de punto de fusión 131-132°. La recristalización en acetato de etilo/tetracloruro de carbono proporciona el material analíticamente puro, de punto de fusión 134-135°; $[\alpha]_D^{25} = + 101,26^\circ$ (c = 1,035 en CHCl_3).
15. 20. 25.

EJEMPLO 12.-

Preparación del 2(S),3(S)-tetrahidro-3-(N,N-dietilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-2-furancarboxilato de etilo.

Se calienta a temperatura de reflujo durante 30

409191

- minutos una solución en tetrahidrofurano (100 cc) del monoéster preparado en el ejemplo 2 (10 g, 39 milimoles) y cloruro de oxalilo (40 cc) y luego se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se disuelve en tetrahidrofurano (100 cc)
5. el cloruro de ácido bruto y se añade a la solución enfriada (0-5°) dietilamina (10 cc, 96 milimoles). Al cabo de 5 minutos se diluye con agua la mezcla reaccional y se la extrae con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se lavan con solución de bicarbonato sódico (3 x) y con salmuera
10. (3 x) y luego se combinan, se secan ($MgSO_4$) y se evaporan. El residuo, cristalizado en éter, da 5,3 g de la dietilamida, de punto de fusión 81-82°. El material analíticamente puro se obtiene del mismo disolvente; punto de fusión, 81-82°; $[\alpha]_D^{25} = + 136,79^\circ$ (c = 0,935 en $CHCl_3$).

15. EJEMPLO 13.-

Preparación del 2(S),3(S)-tetrahidro-3-N-(4-carboxifenil)-carbamoyl-3-acetoxi-5-oxo-2-furancarboxilato de etilo.

- Se calienta en reflujo durante 30 minutos una solución en tetrahidrofurano (140 cc) del monoéster preparado en el ejemplo 2 (7,0 g, 27 milimoles) y cloruro de oxalilo (28 moles). Luego se evapora el disolvente bajo presión reducida, hasta sequedad, y se elimina el cloruro de oxalilo residual por adición y evaporación repetidas de benceno seco. Se disuelve el cloruro de ácido bruto en tetrahidrofurano seco (50 cc) y a esta solución, agitada, se añade en
20. una sola porción una solución de ácido p-aminobenzoico (4,4 g, 32 milimoles) e hidróxido sódico (1,32 g, 33 moles) en agua (12 cc). Al cabo de 5 minutos se elimina la mayor parte del disolvente bajo presión reducida, se diluye la mez-
- 25.

409191

- cla reaccional con acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico diluido (2 x) y salmuera (2 x). Se secan las fases orgánicas ($MgSO_4$) y se concentran bajo presión reducida, hasta sequedad. El residuo se dispersa en ácido clorhídrico 1N y se extrae con cloroformo (6 x). Los extractos clorofórmicos se lavan con agua y luego se combinan, se secan ($MgSO_4$) y se evaporan bajo presión reducida. La cristalización del residuo en acetato de etilo/tetracloruro de carbono proporciona en dos cosechas 5,0 g de producto, de punto de fusión 187° (descomposición). La muestra analíticamente pura se obtiene de acetato de etilo/hexano; punto de fusión, 187° (descomposición), $[\alpha]_D^{25} = + 139,8^\circ$ (c = 0,9 en MeOH).

EJEMPLO 14.-

- Preparación del ácido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-benciloxicarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico.

15. A una solución en tetrahidrofurano (75 cc) de 15,8 milimoles del anhídrido preparado en el ejemplo 1 se añade alcohol bencílico (1,8 cc, 17,4 milimoles) y a continuación piridina (1,5 cc; 18,6 milimoles). Se deja la solución a la temperatura del ambiente por dos horas y luego se elimina bajo presión reducida la mayor parte del disolvente. Se disuelve el residuo en agua y se lava con éter (2 x). Se acidifica la fase acuosa con solución 1N de ácido clorhídrico (20 cc) y se extrae con cloroformo. La evaporación de los extractos clorofórmicos secados (Na_2SO_4) proporciona un aceite. La cristalización en metanol/agua da 3,5 g de producto en forma de su solvato monometanólico, de punto de fusión 79-81,5°; $[\alpha]_D^{25} = + 93,7^\circ$ (c = 0,5 en MeOH).

EJEMPLO 15.-

400191



Preparación del 2(S),3(S)-tetrahidro-2-benciloxycarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxilato de dietilamonio.-

5. Se añade dietilamina (1,65 cc, 16 milimoles) a una solución de éster bencílico bruto preparada como en el ejemplo 14 (4,0 g, 12,5 milimoles) y empieza a formarse inmediatamente un material cristalino blanco. Se recoge el sólido por filtración y se lava con éter, lo que da 4,0 g de sal. La recristalización en metanol/éter proporciona 3,4 g del derivado de dietilamonio, de punto de fusión 128-130°; $[\alpha]_D^{25} = + 101,81^\circ$ (c = 0,94 en CH₃OH).

10.

Las formulaciones farmacéuticas de los ejemplos 16 a 21 se ilustran a base del ácido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-metoxycarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico. Estas son aplicables a todos los compuestos de las fórmulas Ia y Ib.

15.

EJEMPLO 16.-

Se preparan cápsulas, en forma convencional, de la composición siguiente :

	<u>Por cápsula</u>
20. Acido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-metoxycarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico	250 mg
Lactosa	60 mg
Almidón de maiz	35 mg
25. Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
Peso total	350 mg

EJEMPLO 17.-

Se preparan pastillas, en forma convencional, de la composición siguiente :

409 191

Por pastilla

	Acido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-metoxi-carbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico	200 mg
5.	Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	235 mg
	Almidón de maíz	70 mg
	Amarillo nº5 FD & C - Aluminum Lake 25%	2 mg
	Durkee 117 (mezcla de ésteres de ácidos grasos di- y tri-C ₁₆ -C ₁₈ de glicerina)	25 mg
10.	Estearato cálcico	<u>3 mg</u>
	Peso total	535 mg

EJEMPLO 18.-

- Se preparan cápsulas, en forma convencional, de la composición siguiente:

		<u>Por cápsula</u>
	Acido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-metoxicarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico	50 mg
	Lactosa	125 mg
20.	Almidón de maíz	30 mg
	Talco	<u>5 mg</u>
	Peso total	210 mg

EJEMPLO 19.-

- Se preparan pastillas en forma convencional, de la composición siguiente:

		<u>Por pastilla</u>
	Acido 2(S),3(S)-tetrahidro-2-metoxicarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico	25 mg
	Dihidrato de fosfato dicálcico, sin moler	175 mg

409191

Almidón de maíz	24 mg
Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
Peso total	225 mg

EJEMPLO 20.-

5. Se preparan pastillas, en forma convencional, de la composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
Acido 2(S),3(S)-tetrahydro-2-metoxycar-	
bonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico	100 mg
10. Lactosa	202 mg
Almidón de maíz	80 mg
Almidón de maíz de calidad alimenticia	:
prehidrolizado	20 mg
Estearato cálcico	<u>8 mg</u>
15. Peso total	410 mg

EJEMPLO 21.-

Se preparan pastillas, en forma convencional, de la composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
20. Acido 2(S),3(S)-tetrahydro-2-metoxycarbo-	
nil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico	500 mg
Almidón de maíz	30 mg
Lactosa	88 mg
Gelatina	12 mg
25. Talco	15 mg
Estearato de magnesio	<u>5 mg</u>
Peso total	650 mg

EJEMPLO 22.-

Medición de la lipogénesis in vivo

409191

- A unas ratas hembras de Charles River, que pesaban de 120 a 150 g, se les dió libre acceso al agua y se las alimentó con una dieta comercial antes de la iniciación del experimento. Cada grupo experimental de animales se sometió a ayuno previo por dos días y luego se alimentó con una sola comida diaria, de 9 a 12 de la mañana. La comida estaba constituida por un 70% de dieta de glucosa sin grasas (G-70) que contenía 70% de glucosa, 24% de caseína sin vitaminas, 5% de sal y 1% de vitaminas, a la que se añadieron 40 g de celulosa por kilogramo.

- El último día de la alimentación, en un momento determinado antes de la iniciación de la comida, se administró el derivado de ácido hidroxicitrico en ASV de la composición: cloruro sódico, 0,9%; carboximetilcelulosa, 0,5%; alcohol bencílico, 0,86%; y Tween 80 (monooleato de polioxietilensorbitán), 0,39%. En un momento determinado después de la alimentación, se anestesiaron ligeramente las ratas con Penthrane (metoxiflurano) y se inyectaron en la vena de la cola con 0,25 cc de una solución de la composición siguiente: 12,3 mg de alanina, 5 microC de ¹⁴C-alanina (actividad específica = 156 mC/milimol) en forma de precursor de ácido graso y 30,6 mg de alfa-cetoglutarato en forma de un aceptor de transaminasa disuelto en solución salina a pH 7,4 - 7,6. Al cabo de 30 minutos se sacrificaron las ratas por decapitación y se seccionaron sus hígados que se pesaron rápidamente, se desmenuzaron en 15 cc de agua y se homogeneizaron en un homogeneizador Potter-Elvehjem con 5 carreras de un almirez de teflón impulsado por una mandriladora. Alícuotas duplicadas de 3 cc de homogenea

409191

tos de hígado entero se añadieron a tubos que contenían 2,1 cc de NaOH 5 N, se saponificaron con 2,6 cc de H₂SO₄ 5 N y se extrajeron 2 veces con 5 cc de éter de petróleo (de punto de ebullición 40-60°). La materia sobrenadante

5. se añadió directamente a frascos contadores de vidrio, se evaporó hasta sequedad y se añadieron 10 cc de fluido de escintilación de tolueno-PFO-POPOP. Se analizaron muestras en un contador de escintilación Packard-Tri-carb, para determinar la actividad absoluta. Los datos resultantes se expresaron como nanomoles de ¹⁴C-alanina incorporados/gramo de tejido/30 minutos.

Efecto de la administración oral de derivados de ácido hidroxicitrico (2,63 milimoles/kg) sobre ratas de lipogénesis¹ in vivo

15.

Derivados de la fórmula I (con figuración 2S,3S, a menos que se indique de otro modo) ²			Lipogénesis	
Y	R ₁	Z	Nanomoles de ¹⁴ C-alanina/g de hígado/30 minutos	Porcentaje de inhibición
	ASV		1022.4 ± 58.7(21) ³	0
	Salina		1027.3 ± 47.9(9)	0
	CH ₃ O	NH ₂	342.2 ± 133.6(4)	67
	C ₂ H ₅ O	NH ₂	683.1 ± 124.0(8)	33
	C ₂ H ₅ NH ₂	OH	648.6 ± 104.9(7)	37
	(C ₂ H ₅) ₂ N	OH	858.8 ± 108.7(8)	16
20.	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₃ O	684.9 ± 114.5(8)	33
	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	616.8 ± 70.9(7)	40
	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ NH	452.6 ± 128.2(5)	56
25.	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N	446.7 ± 42.5(6)	56

409191

Cont. Tabla anterior

Derivados de la fórmula I (con figuración 2S,3S, a menos que se indique de otro modo) ²			Iipogénesis	
Y	R ₁	Z	Nanomoles de ¹⁴ C-alanina/g de hígado/30 minutos	Porcentaje de inhibición
5. C ₂ H ₅ O	CH ₃ CO	p-HOOC-C ₆ H ₄ -NH	838.0 ± 228.5(4)	18
C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃ CO	OH	612.6 ± 96.1(5)	40
1-adamantil	CH ₃ CO	OH	476.6 ± 63.5(7)	53
10.	Fórmula Ia-1 - 3(S),4(S)-4-(N-(1-adamantilcarbamoil)-3-etoxicarbonil-3,4-dihidroxi)butanoato de etilo		566.1 ± 59.0(7)	45

¹ Las ratas se sometieron a ayuno previo durante 2 días y se alimentaron con la dieta G-70 por 7 a 13 días. Se les administró los derivados (2,63 milimoles/kg) por sonda esofágica, 60 minutos antes de la comida el día del experimento y se examinaron in vivo inmediatamente después de la comida.

² Los derivados se disolvieron en ASV

³ Término medio de ± SEM para el número de ratas indicado entre paréntesis.

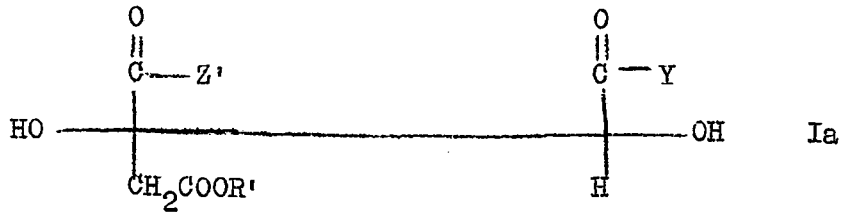
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente U.S.A. nº 204.288 del 2 Diciembre de 1971.

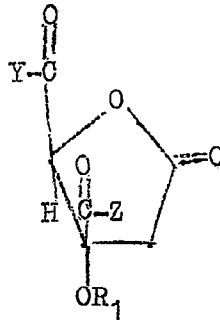
1.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de ácido cítrico de la fórmula

Ag

403191



5. y de las lactonas correspondientes de la fórmula



Ib

10.

en la que

- 15. R_1 es hidrógeno o alcanoilo inferior,
- Y es uno de los grupos OR'_2 ó NR_3R_4 ,
- Z es uno de los grupos OR_2 ó NR_5R_6 ,
- Z' es uno de los grupos OR''_2 ó NR_5R_6 ,
- Y es NR_3R_4 cuando R_1 es hidrógeno y Z es OR_2 o cuando Z' es OR''_2
- 20. R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo inferior o arilo,
- R'_1, R'_2, R''_2 son alquilo inferior, aril-alquilo inferior o arilo,
- R_3, R_4, R_5 y R_6 son, cada uno, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o aril-alquilo inferior,
- 25. R_3 y R_4 tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, o
- R_5 y R_6 tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman cada uno un anillo heterocíclico pen

Rg

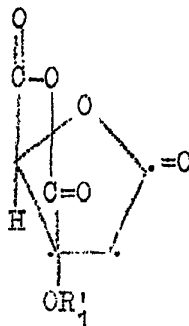
409191



tagonal o hexagonal que puede contener un heteroátomo adicional elegido del grupo constituido por nitrógeno y oxígeno,

y las sales de los compuestos de la fórmula Ib, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula

5.



II

10.

en la que

R_1 es alcancilo inferior,

con un compuesto de la fórmula

15.

HY

III

en la que

Y tiene el significado indicado antes,

y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z tiene otro significado que el de un grupo hidroxilo,

20.

se activa un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo y se hace reaccionar el derivado activado obtenido con un compuesto de la fórmula

HZ'

IV

en la que

25.

Z' es alcoxilo inferior, aril-alcoxilo inferior, ariloxi o NR_5R_6 y R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes,

y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo alcoxilo inferior o aril-alcoxilo

Rg

inferior, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo, con un compuesto diazo de la fórmula



5. en la que

R es hidrógeno, alquilo inferior, aril-alquilo inferior o arilo, y

porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ia se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula Ib,

10. en condiciones acídicas, con un compuesto de la fórmula



en la que

R' tiene el significado indicado antes,

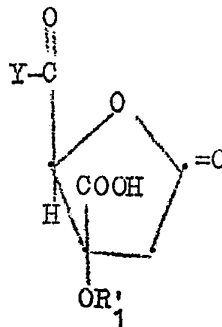
y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib,

15. en la que R₁ es hidrógeno, se lactoniza un compuesto obtenido de la fórmula Ia, y porque en la producción de un anti-poda óptico de un compuesto de la fórmula Ia o Ib se resuelve un racemato obtenido en sus antípodas ópticos y se aísla el antípoda deseado y porque, si se desea, se convierte un

20. compuesto de la fórmula Ib en una sal respectiva.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de la fórmula Ia, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, y porque se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula

25.



I'b-1

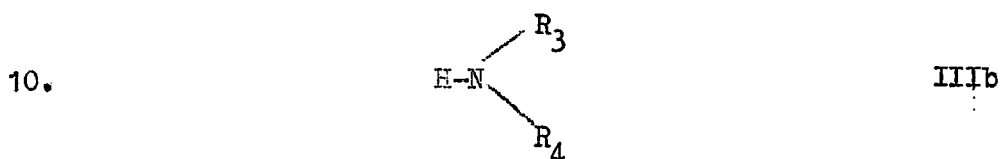
Be

409 19 1

o

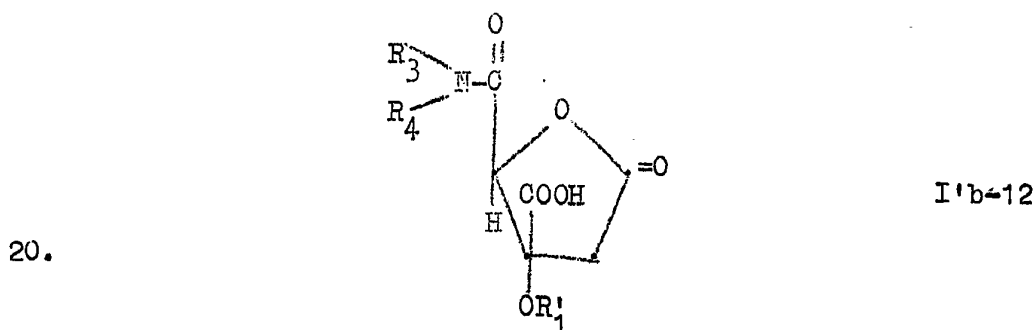
5. R_3 y R_4 tomados junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico pentagonal o hexagonal que puede contener un heteroátomo adicional elegido del grupo constituido por nitrógeno y oxígeno,

caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula



en la que

15. R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, y porque se hace reaccionar, bajo condiciones acídicas, un compuesto obtenido de la fórmula



en la que

25. R_1 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, con un compuesto de la fórmula VI.

4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 3, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 3, que es el etil-4- \overline{N} -(1-adamantilcarbamoil)-3-etoxicarbonil-3,4-dihidroxi-butanoato, caracterizado porque como material de partida de la fórmula III se

Rey

409 191

utiliza 1-adamantanamina y porque como material de partida de la fórmula VI se utiliza etanol.

- 5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de los compuestos de la fórmula Ib y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z tiene otro significado que el de un grupo hidroxilo, se activa un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo, haciéndose reaccionar el derivado activado obtenido con un compuesto de la fórmula IV, y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo de alcóxido inferior o aril-alcóxido inferior, se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo, con un compuesto de la fórmula V, y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que R₁ es hidrógeno, se hace reaccionar, bajo condiciones acídicas, un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que R₁ es alcóxido inferior, con un compuesto de la fórmula VI y se lactoniza un compuesto obtenido de la fórmula Ia.
5. la fórmula Ib y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z tiene otro significado que el de un grupo hidroxilo, se activa un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo, haciéndose reaccionar el derivado activado obtenido con un compuesto de la fórmula IV, y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo de alcóxido inferior o aril-alcóxido inferior, se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo, con un compuesto de la fórmula V, y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que R₁ es hidrógeno, se hace reaccionar, bajo condiciones acídicas, un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que R₁ es alcóxido inferior, con un compuesto de la fórmula VI y se lactoniza un compuesto obtenido de la fórmula Ia.
10. haciéndose reaccionar el derivado activado obtenido con un compuesto de la fórmula IV, y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo de alcóxido inferior o aril-alcóxido inferior, se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que Z es un grupo hidroxilo, con un compuesto de la fórmula V, y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que R₁ es hidrógeno, se hace reaccionar, bajo condiciones acídicas, un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que R₁ es alcóxido inferior, con un compuesto de la fórmula VI y se lactoniza un compuesto obtenido de la fórmula Ia.
15. un grupo hidroxilo, con un compuesto de la fórmula V, y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib, en la que R₁ es hidrógeno, se hace reaccionar, bajo condiciones acídicas, un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que R₁ es alcóxido inferior, con un compuesto de la fórmula VI y se lactoniza un compuesto obtenido de la fórmula Ia.
20. en la que R₁ es alcóxido inferior, con un compuesto de la fórmula VI y se lactoniza un compuesto obtenido de la fórmula Ia.

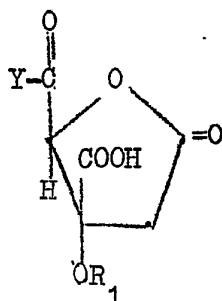
- 6.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la 5, para la preparación de un compuesto de la fórmula Ib, en la que R₁ es acetilo y sus sales, caracterizado porque se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, en la que R₁ es acetilo.
25. de la fórmula Ib, en la que R₁ es acetilo y sus sales, caracterizado porque se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, en la que R₁ es acetilo.

7.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o la 5, para la preparación de un compuesto

Rg

según la reivindicación 5 de la fórmula

5.



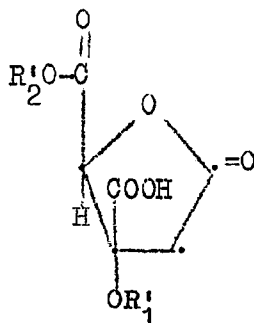
Ib-1

en la que

10. R_1 e Y tienen el significado indicado antes, siendo Y NR_3R_4 cuando R_1 es hidrógeno y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib-1, en la que R_1 es hidrógeno, se convierte un compuesto obtenido de la fórmula Ib, en la que R_1 es alcanoilo inferior, en un compuesto de la fórmula Ia y se lactoniza el compuesto obtenido.
- 15.

20. 8.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5 ó 7, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 7, de la fórmula

25.



Ib-11

en la que

- R_1 y R_2 tienen el significado indicado antes, y sus sales, caracterizado porque como material de partida

Re

409 191

de la fórmula III se utiliza un compuesto de la fórmula



IIIa

en la que

R'_2 tiene el significado indicado antes.

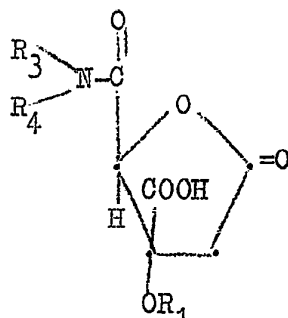
- 5. 9.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5 u 8, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 8, o sea el ácido tetrahidro-2-metoxicarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II y el metanol como material de partida de la fórmula III.
- 10. 10.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5 u 8, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 8, o sea el ácido tetrahidro-2-etoxicarbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furan-carboxílico, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II y el etanol como material de partida de la fórmula III.
- 15. 11.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5 u 8, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 8, o sea el ácido tetrahidro-2-benciloxi-carbonil-3-acetoxi-5-oxo-3-furan-carboxílico, caracterizado porque se utiliza el ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II y el alcohol bencílico como material de partida de la fórmula III.
- 20. 12.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5 u 8, para la preparación de la sal dietil
- 25.

Rg

amínica del ácido preparado según la reivindicación 11, caracterizado porque se hace reaccionar dicho ácido con diethyl amina.

- 13.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6 ó 7, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 7 y que tiene la fórmula

10.



Ib-12

en la que

- 15. R₁, R₃ y R₄ tienen el significado designado antes, y sus sales, caracterizado porque se utiliza un compuesto de la fórmula IIb como material de partida de la fórmula III.

- 14.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 a 7 y 13, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 13, o sea el ácido tetrahidro-2-(N-etilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II y la monoetilamina como material de partida de la fórmula III.

- 15.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 a 7 y 13, para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 13, o sea el ácido tetrahidro-2-N-(1-adamantilcarbamoil)-

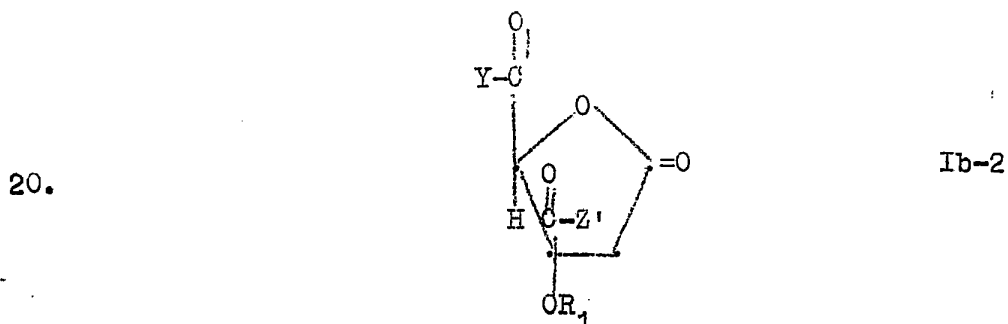
Re

409 191

5. -3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II y la 1-adamantanamina como material de partida de la fórmula III.

10. 16.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 a 7 y 13, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 13, o sea el ácido tetrahidro-2-(N,N-dietilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxílico, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II y la dietilamina como material de partida de la fórmula III.

15. 17.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5 ó 6, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 5 y que tiene la fórmula



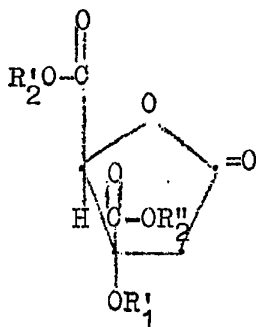
en la que

25. R₁ e Y tienen el significado indicado antes,
 Z' es uno de los grupos OR₂^{''} ó NR₅R₆,
 R₂^{''} es alquilo inferior, aril-alquilo inferior o ari-
 lo y
 R₅ y R₆ tienen el significado indicado antes e
 Y es NR₃R₄ cuando R₁ es hidrógeno y Z' es OR₂^{''},

Rg

- y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III y se hace reaccionar una forma activada de un compuesto obtenido de la fórmula I'b-1 con un compuesto de la fórmula IV, porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib-2, en la que Z' es alcoxilo inferior o aril-alcoxilo inferior, se hace reaccionar un compuesto obtenido de la fórmula I'b-1 con un compuesto de la fórmula V, y porque en la producción de un compuesto de la fórmula Ib-2, en la que R₁ es hidrógeno, se hace reaccionar, bajo condiciones acídicas, un compuesto obtenido de la fórmula Ib-2, en la que R₁ es alcanilo inferior, con un compuesto de la fórmula VI y se lactoniza un compuesto obtenido de la fórmula Ia.
15. 18.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6 ó 17, para la preparación de los compuestos según la reivindicación 17 y que tienen la fórmula

20.



Ib-21

en la que

25.

R₁, R₂['] y R₂^{''} tienen el significado indicado antes, caracterizado porque se utiliza un compuesto de la fórmula IIIa como material de partida de la fórmula III y porque se utiliza un compuesto de la fórmula



IVa

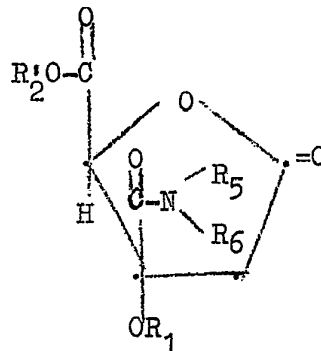
Rg

en la que

R_2'' tiene el significado indicado antes, como material de partida de la fórmula IV.

5. 19.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6, 17 ó 18, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 17 ó 18, o sea el dietil-tetrahydro-3-acetoxi-5-oxo-2,3-furan-dicarboxilato, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahydro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II y el etanol como material de partida de las fórmulas III y IV.
10. 20.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6 o 17, para la preparación de los compuestos según la reivindicación 5 ó 17 y que tiene la fórmula

15.



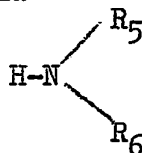
Ib-22

20.

en la que

R_1 , R_2' , R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes, caracterizado porque se utiliza un compuesto de la fórmula IIIa como material de partida de la fórmula III y un compuesto de la fórmula

25.



IVb

Handwritten signature

409191

en la que

R₅ y R₆ tienen el significado indicado antes, como material de partida de la fórmula IV.

5. 21.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6, 17 ó 20, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 5, 17 ó 20, o sea el metil-tetrahidro-3-acetoxi-3-carbamoil-5-oxo-2-furan-carboxilato, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II, metanol como material de partida de la fórmula III y amoníaco como material de partida de la fórmula IV.
10. 22.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6, 17 ó 20, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 5, 17 ó 20, o sea el etil-tetrahidro-3-acetoxi-3-carbamoil-5-oxo-2-furancarboxilato, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II, etanol como material de partida de la fórmula III y amoníaco como material de partida de la fórmula IV.
15. 23.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6, 17 ó 20, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 5, 17 ó 20, o sea el etil-tetrahidro-3-(N-etilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-2-furan carboxilato, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II, etanol como material de partida de la fórmula III y monoetilamina como

Rg

204476

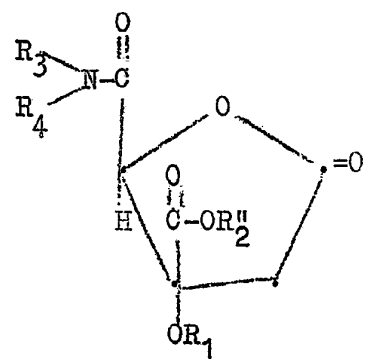
material de partida de la fórmula IV.

- 24.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6, 17 ó 20, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 5, 17 ó 20, o sea el etil-
5. -tetrahidro-3-(N,N-dietilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-2-furan carboxilato, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II, etanol como material de partida de la fórmula III y dietilamina como
10. material de partida de la fórmula IV.

- 25.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6, 17 ó 20, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 5, 17 ó 20, o sea el etil-
15. -tetrahidro-3-[N-(4-carboxifenil)-carbamoil]-3-acetoxi-5-oxo-2-furancarboxilato, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II, etanol como material de partida de la fórmula III y ácido p-aminobenzoico como material de partida de la fórmula
20. IV.

26.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6 ó 17, para la preparación de los compuestos según la reivindicación 5 ó 17 y que tienen la fórmula

25.



Ib-23

409191

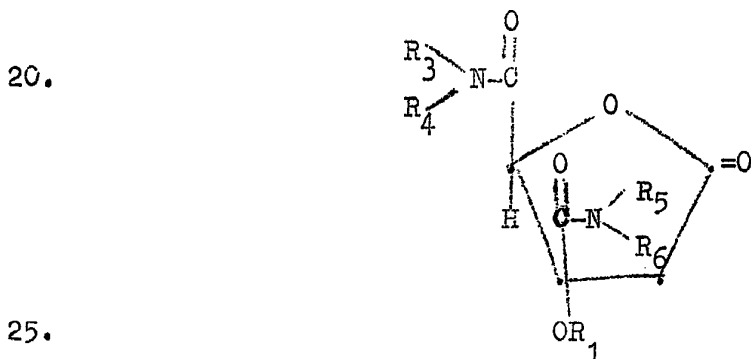


en la que

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado indicado antes, caracterizado porque se utiliza un compuesto de la fórmula IIIb como material de partida de la fórmula III y un compuesto de la fórmula IVa como material de partida de la fórmula IV.

27.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6, 17 ó 26, para la preparación de un compuesto según la reivindicación 5, 17 ó 26, o sea el metil-tetrahidro-2-(N,N-dietilcarbamoil)-3-acetoxi-5-oxo-3-furancarboxilato, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido tetrahidro-3-acetoxi-5-oxo-furan-2,3-dicarboxílico como material de partida de la fórmula II, dietilamina como material de partida de la fórmula III y diazometano como material de partida de la fórmula V.

28.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 5, 6 ó 17, para la preparación de los compuestos según la reivindicación 17 y que tienen la fórmula



Ib-24

en la que

R_1 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 tienen el significado indicado antes, caracterizado porque se utiliza un compuesto de la fórmula

409191

IIIb como material de partida de la fórmula III y un compuesto de la fórmula IVb como material de partida de la fórmula IV.

5. 29.- Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para la preparación del antípoda óptico de un compuesto de la fórmula Ia o Ib que tiene la configuración absoluta 2(S),3(S), caracterizado porque se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II que tiene la misma configuración.

10. 30.- Procedimiento para la preparación de compuestos derivados de ácido cítrico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 51 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15. Madrid, a 1 de Diciembre de 1972

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

~~Empleo: JOSE F. NIETO~~

MLA