

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.

ES

11	NUMERO	459.050
22	FECHA DE PRESENTACION	23.5.77

A1

- 5 OCT. 1978
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
689.318	24.5.76	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D AG1K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO PROSTANOICO.

71 SOLICITANTE (ES)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey - Estados Unidos -

72 INVENTOR (ES)

Robert L. Smith; Ta-Jyh Lee y Edward J. Cragos Jr.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

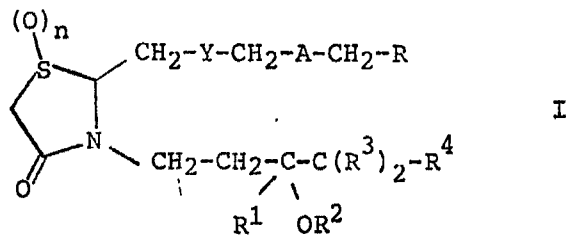
BAD ORIGINAL

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de ácido 9-tia-, 9-oxotia- y 9-dioxotia-11-oxo-12-azaprostanoico, sus sales y sus derivados y también a procedimientos para la preparación de estos compuestos. Estos compuestos presentan actividad biológica prostaglandínica y son especialmente útiles como vasodilatadores renales, como inhibidores de la agregación de las plaquetas y para el tratamiento de ciertas enfermedades autoinmunitarias.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de ácido 9-tia-, 9-oxotia- y 9-dioxotia-11-oxo-12-azaprostanoico, sus sales y sus derivados. También se refiere a compuestos que están representados por la siguiente fórmula estructural:



donde R está seleccionado entre el grupo formado por carboxi y una carboxisal, estando formada dicha sal a partir de un catión farmacéuticamente aceptable, tal como un catión metálico derivado de metales alcalinos, metales alcalino-térreos y aminas, como amoniaco, aminas primarias y secundarias e hidróxidos de amonio cuaternario. Los cationes metálicos especialmente preferidos son los derivados de metales alcalinos, v.g. sodio, potasio, litio y similares y de los metales alcalino-térreos, v.g. calcio, magnesio y similares y otros metales como aluminio, hierro y cinc.

Los cationes farmacéuticamente aceptables derivados de

1 las aminas primarias, secundarias y terciarias o de los hidróxidos de amonio cuaternario son los de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, N-metilhexilamina, benzilamina, α -fenetilamina, etilendiamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tri(hidroximetil)aminometano, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina, procaína, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, benziltrimetilamonio y similares.

10 R está seleccionado también entre alcóxicarbonilo (-COOR⁵), donde R⁵ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono; carbamoilo (-CONH₂); carbamoilo sustituido (-CONR⁶R⁷), donde R⁶ y R⁷ están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono y dialquilo (inferior) aminoalquilo de 4 a 7 átomos de carbono; y carbazoilo (-CONHNH₂).

15 A está seleccionado entre el grupo formado por metileno (-CH₂-) y oxígeno (-O-).

20 Y está seleccionado entre el grupo formado por etileno (-CH₂-CH₂-), $\overset{\text{H}}{\text{C}}=\overset{\text{H}}{\text{C}}$ (cis-vinileno) o etinileno (-C \equiv C-).

n es 0, 1 o 2.

R¹ está seleccionado independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y metilo.

25 R² está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alcanóilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, v.g. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivaloilo y similares.

R³ está independientemente seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y metilo.

30 R⁴ está seleccionado entre el grupo formado por alquilo

1 o alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono (v.g. propilo, butilo, hexilo, isoamilo, 3,3-dimetilbutilo) o 4,4,4-trifluorbutilo.

Además:

5 Cuando R^4 es alquilo lineal y R^1 es metilo, el átomo de carbono terminal de R^4 puede estar unido a R^1 (con abstracción de hidrógeno) para formar un anillo carbocíclico de 6 a 9 átomos de carbono o cuando R^4 es alquilo lineal y R^1 es hidrógeno, el átomo de carbono terminal de R^4 puede estar
10 unido al carbono que lleva el grupo OR^2 para formar un anillo carbocíclico de 5 a 8 átomos de carbono.

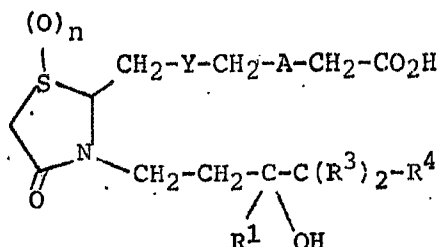
Asimismo, cuando R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 puede ser un radical alquilo lineal tal que el átomo de carbono terminal de R^4 está unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo (con abstracción de hidrógeno) para formar un éter cíclico que contiene 5 o 6 átomos.

Además, R^4 puede ser OR^{4a} , donde R^{4a} es alquilo, alquilo ramificado de 2 a 5 átomos de carbono, alquilo sustituido como 3,3,3-trifluorpropilo, un anillo heterocíclico de
20 5 o 6 miembros conteniendo nitrógeno u oxígeno tal como piridilo, furilo o furfurilo o fenilo donde el anillo fenílico puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por halógeno, metilo, metoxi o trifluormetilo.

25 Una realización preferida de esta invención se refiere a los ácidos 9-tia-, 9-oxotia- y 9-dioxotia-11-oxo-12-azapropoicicos de fórmula general:

30

1



II

5

donde A está seleccionado entre el grupo formado por metileno (-CH₂-) y oxígeno (-O-);

Y está seleccionado entre el grupo formado por etileno, cis-vinileno o etinileno;

10

n es 0, 1 o 2;

R¹ y R³ son los definidos anteriormente y

R⁴ es alquilo, alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono, 4,4,4-trifluorbutilo u OR^{4a}, donde R^{4a} es el definido anteriormente.

15

Hay que observar que el átomo de carbono que lleva el grupo OR² en la fórmula I y el que lleva el grupo hidroxilo en la fórmula II son asimétricos. Esta invención también cubre los estereoisómeros donde el centro asimétrico se encuentra exclusivamente en una o en otra de las dos configuraciones posibles, R y S.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

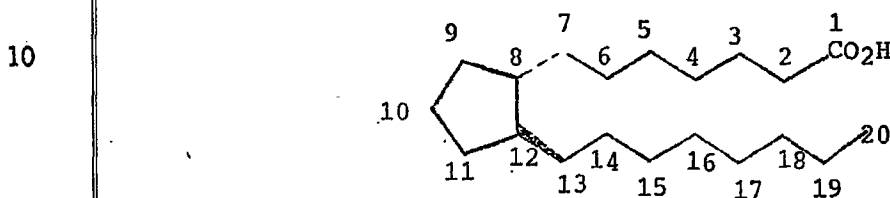
Los compuestos de fórmula I se describen como 9-tia-, 9-oxotia- y 9-dioxotia-prostanoides debido a su relación estructural con las prostaglandinas naturales.

25

Las prostaglandinas constituyen una clase biológicamente prominente de ácidos grasos C₂₀ altamente funcionalizados, naturales, que son anabolizados rápidamente en una diversidad de tejidos mamíferos a partir de tres ácidos grasos esenciales, a saber: ácido 8,11,14-eicosatrienoico, ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico y ácido 5,8,11,14,17-eicosapenta

30

1 enoico. Cada prostaglandina conocida es un derivado formal
del compuesto original, denominado "ácido prostanico"; este
último es un ácido graso C₂₀ covalentemente puenteado entre
5 los carbonos 8 y 12 formando un ciclopentano trans, vecinal-
mente sustituido, donde la cadena lateral que lleva el grupo
carboxi está en posición "alfa" o debajo del plano del anillo
y la otra cadena lateral está en posición "beta" o sobre el
plano del anillo, como se describe en la fórmula siguiente:



15 Los compuestos de nuestra invención representados por
la fórmula I anterior fueron sintetizados con el objetivo
de obtener agentes terapéuticos con actividad única, que fue-
ran específicos en su acción terapéutica pero con mayor es-
tabilidad metabólica, obteniendo así el medicamento útil que
es activo cuando se administra tanto por vía oral como pa-
20 renteral. Este objetivo se ha conseguido mediante la sínte-
sis de los compuestos de esta invención que son agentes te-
rapéuticos eficaces para el tratamiento de ciertas enferme-
dades humanas y animales, incluidos el control de los coágu-
los sanguíneos, la promoción de la vasodilatación renal y
25 como reguladores para la respuesta inmune.

Los compuestos de esta invención pueden ser administra-
dos tópicamente o sistémicamente (es decir, intravenosa, subcutá-
nea, intramuscular, oral o rectalmente) o por aerosolización
en forma de implantaciones estériles de acción prolongada.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden ser suspensiones

1 o soluciones inyectables, estériles, o sólidos administra-
bles por vía oral como tabletas o cápsulas farmacéuticamente
aceptables; las composiciones también pueden destinarse a
la administración sublingual o como supositorios.

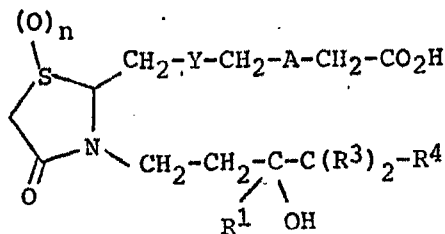
5 Las formas de administración oral de la droga también
pueden prepararse para animales de laboratorio o para pacien-
tes humanos siempre que estén encapsuladas para su introduc-
ción en el intestino. Para vía oral o parenteral, la canti-
dad de droga a administrar está comprendida aproximadamente
10 entre 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal, administrada una a
cuatro veces al día, dependiendo la dosis exacta de la edad,
peso y estado del paciente y de la frecuencia y vía de admi-
nistración.

15 El bajo coste y la accesibilidad de los compuestos de
esta invención los hacen especialmente interesantes para apli-
caciones en veterinaria, en cuyo campo su utilidad es compa-
rable a la que encuentra en medicina humana.

PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE ESTA

INVENCION

20 Uno de los grupos preferidos de compuestos de esta in-
vención es el representado por la fórmula:

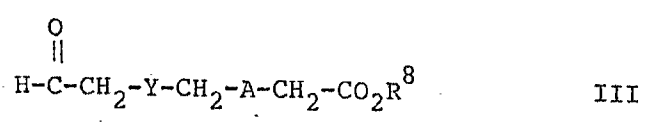


II

25 donde A, Y, n, R¹, R³ y R⁴ son los indicados anteriormente.
Los compuestos de este tipo general son sintetizados por el
siguiente método de síntesis:

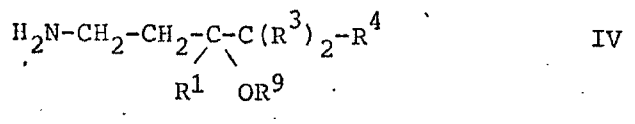
30

1



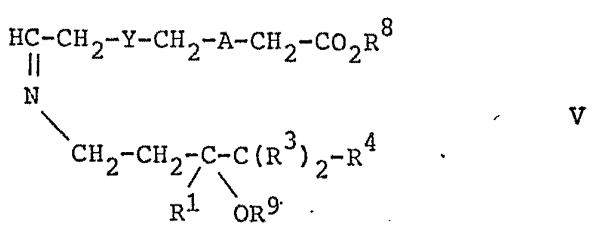
+

5



10

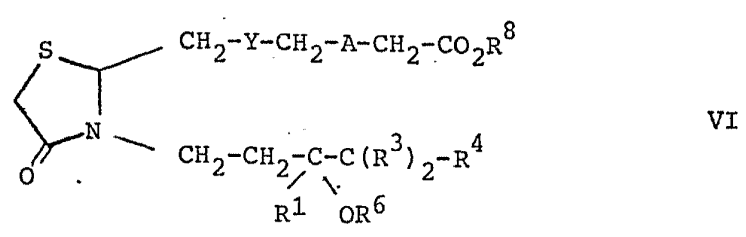
-10 a 25°C, preferiblemente
0-5°C
Na₂SO₄ o MgSO₄



15

- 1) ácido mercaptoacético
- 2) disolvente inerte de elevado punto de ebullición
- 3) calentar a reflujo durante 2-24 horas con destilación del agua formada

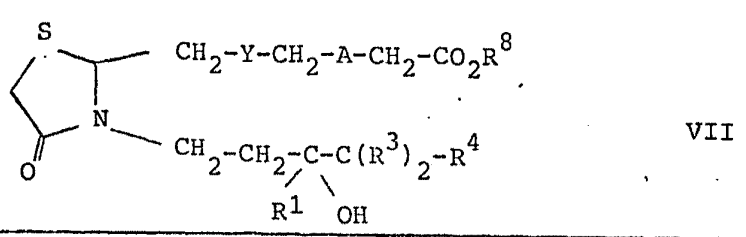
20



25

ácido acuoso 1-24 horas

30

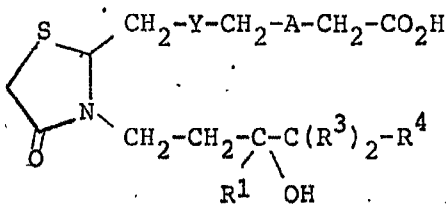


1

KOH o NaOH acuoso diluído



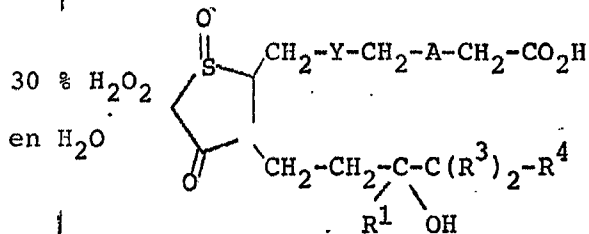
5



VIII

10

metaperyodato sódico en etanol acuoso 0-25°C

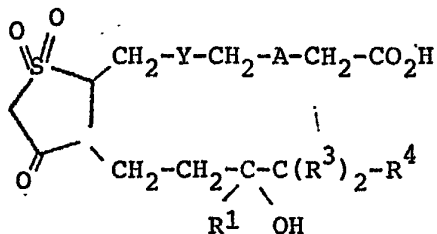


30 % H_2O_2 en H_2O

IX

15

H_2O_2 al 30 % en H_2O



X

20

Son productos típicos que pueden ser preparados por este método los siguientes:

ácido 7- {3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil} heptanoico

25

ácido 7- {3-(3-hidroxiocetil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil} heptanoico

ácido 7- {3-(3-hidroxiocetil)-1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil} heptanoico

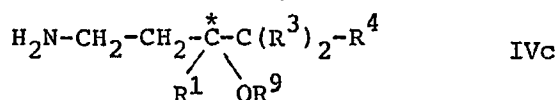
30

ácido 7- {3-[4-(4-fluorfenoxi)-3-hidroxibutil]-4-oxo-2-tiazolidinil} heptanoico y

1 ácido 7-{3-[2-(1-hidroxiciclohexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidi-
nil}heptanoico.

5 En nuestra serie de 9-tia-, 9-oxotia- y 9-dioxotia-11-
oxo-12-azaprostanoïdes, pueden producirse compuestos exclusi-
vamente en la configuración R y S empleando el compuesto
(IV) intermedio que es ópticamente activo, es decir, resuel-
to en sus respectivas formas estereoisómeras R y S.

Hemos encontrado especialmente ventajoso emplear un
reactivo ópticamente activo (IVc):



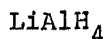
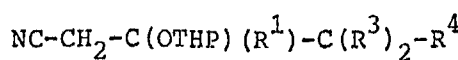
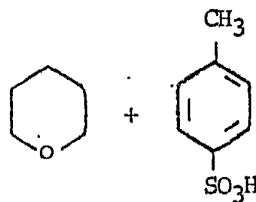
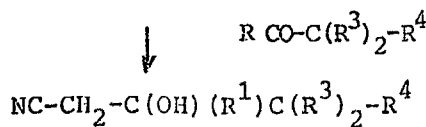
15 donde R¹, R³, R⁴ y R⁹ son los definidos anteriormente y el
átomo de carbono marcado con un asterisco está exclusivamen-
te en la configuración R o S.

15 DERIVATIZACION DE LOS PRODUCTOS A PARTIR DEL PROCESO FUNDA-
MENTAL

20 Los productos directamente obtenidos por el método de
síntesis general antes descrito pueden ser derivatizados por
diversos métodos para formar otros productos de fórmula I.

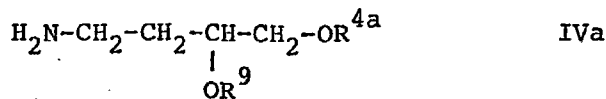
25 1. El procedimiento fundamental da lugar a la formación
de compuestos donde R es carboxi. Para obtener las carboxisa-
les, los productos ácidos se disuelven en un disolvente ade-
cuado como metanol, etanol, tetrahidrofurano y similares y la
solución resultante se trata con un hidróxido o alcóxido alcali-
lino o alcalino-térreo apropiado para formar la sal metálica
o con una cantidad equivalente de amoniaco, de una amina o de
un hidróxido de amonio cuaternario, para formar la sal amí-
nica.

30 Para obtener los carboxiésteres (es decir, compuestos
donde R es alcoxycarbonilo), los productos ácidos se tratan

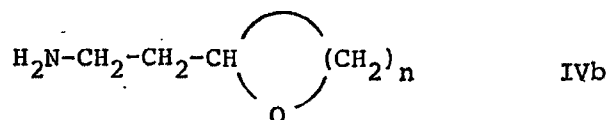


IV

o

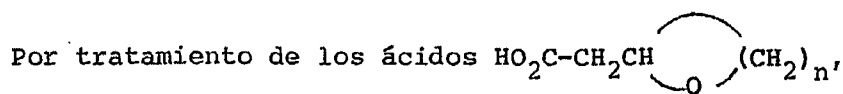


(3) Los reactivos (IVb)




25


son los del tipo (IV) donde R¹, R³ y R⁹ son hidrógeno y R⁴ es un radical alquilo lineal tal que el átomo de carbono terminal de R⁴ está unido al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo (con abstracción de hidrógeno) para formar un éter cíclico de 5 o 6 miembros (n = 3 o 4).



donde n es el definido anteriormente, con cloruro de oxalilo

1 se obtienen los correspondientes cloruros de ácido

Cl-CO-CH₂-CH  (CH₂)_n que se preparan para reaccionar con

5 amoniaco formando aminas de fórmula H₂N-CO-CH₂-CH  (CH₂)_n.

Por reducción de este último con hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte adecuado, como éter, tetrahidrofurano y similares, se obtienen los reactivos (IVb).

EJEMPLO 1

10 Preparación de ácido 7-{3-(3-hidroxiocapril)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

Etapa A. Preparación de 1-amino-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octano

Etapa A-1. Preparación de 3-hidroxicaprilonitrilo.

15 Se añaden con precaución 21 ml de una solución 1,9M de n-butil-litio en hexano (40 milimoles) sobre una solución agitada de 4,04 g (40 milimoles) de di-isopropilamina recién destilada en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro, mantenida a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se
20 agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos, se enfría a -78°C y se trata con una solución de 1,64 g (40 milimoles) de acetonitrilo anhidro en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión turbia resultante se agita y se mantiene a
25 -78°C durante 30 minutos y después se trata con una solución de 4,0 g (40 milimoles) de 1-hexanal en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de conseguir una solución reaccionante transparente y amarilla, se enfría a -78°C y se mantiene esa temperatura durante 15 minutos más. La solución reaccionante fría se trata con 50 ml de ácido clorhídrico 2N y
30 se extrae con 100 ml de éter. El extracto orgánico se lava

1 con 50 ml de agua y 50 ml de solución acuosa de bicarbonato
sódico al 5 %, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra
y evapora a vacío, dando el compuesto del título en forma
de aceite amarillo pálido (5,2 g, 92 %); RMP (CDCl₃) δ 0,97
5 (3H, t), 2,55 (2H, d), 3,10 (H, s) y 3,93 (H, s ancho).

Etapa A-2. Preparación de 3-(tetrahydro-2H-piran-2-il-
oxi)caprilonitrilo

10 Se agita a 25°C durante 16 horas una mezcla de 5,2 g
(36,8 milimoles) de 3-hidroxycaprilonitrilo, 3,8 g (45 mili-
moles) de dihidropirano y una cantidad catalítica de hidrato
de ácido p-toluensulfónico y después se diluye con 100 ml
de éter. La solución resultante se lava con 25 ml de solu-
ción acuosa de hidróxido sódico al 5 % y dos veces con 25 ml
15 de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por
evaporación del filtrado a vacío se obtiene el compuesto
del título en forma de aceite amarillo pálido (7,9 g, 95 %);
RMP (CDCl₃) δ 0,93 (3H, t), 2,54 (2H, q) y 4,68 (H, m).

Etapa A-3. Preparación de 1-amino-3-(tetrahydro-2H-pi-
ran-2-iloxi)octano

20 Una solución de 4,05 g (18 milimoles) de 3-(tetrahydro-
2H-piran-2-iloxi)caprilonitrilo en 10 ml de éter seco se agre-
ga gota a gota una suspensión agitada de 0,76 g (20 milimo-
les) de hidruro de litio y aluminio en 90 ml de éter seco,
mantenido en atmósfera de nitrógeno. Una vez completada la
25 adición, la mezcla de reacción se agita y calienta a reflujo
durante 16 horas. Después de enfriar a 25°C, la mezcla de
reacción se trata sucesivamente con 1 ml de agua y 3 ml de
solución acuosa de hidróxido sódico al 5 % agregadas gota a
gota con precaución, formándose una suspensión fina que se
30 enfría y se mantiene a 0-5°C durante 30 minutos y después

1 se filtra. Por evaporación a vacío del disolvente se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido (3,95 g, 95 %); RMP (CDCl₃) δ 0,88 (3H, t), 2,79 (2H, m) y 4,68 (H, s ancho).

5 Etapa B. Preparación de 7-(3-(3-hidroxióctil)-4-oxo-2-tiazolidinil)heptanoato de metilo

10 Se añaden gota a gota 1,72 g (10 milimoles) de suberaldehidato de metilo a 2,41 g (10,5 milimoles) de 1-amino-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octano enfriado a 0-5°C. Se agita la mezcla resultante y se deja calentar a 25°C y después se mantiene a 25°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se trata con 2 g de sulfato sódico anhidro, se agita durante 30 minutos a 25°C y se filtra. El sólido recogido se lava dos veces con 5 ml de cloroformo cada vez. El filtrado y las 15 aguas de lavado combinados se evaporan a vacío dando la imina intermedia deseada en forma de aceite amarillo pálido (aproximadamente 4,4 g); RMP (CDCl₃) δ 0,91 (t, 3H), 2,32 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,66 (s ancho, H) y 7,68 (s muy ancho, H).

20 Una solución de unos 4,4 g de la imina oleosa en 50 ml de benceno se enfría a 0-5°C, se trata con 0,92 g (10 milimoles) de ácido mercaptoacético y después se agita y se calienta a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 16 horas. Después de enfriar a 25°C, la mezcla de reacción se diluye 25 con 100 ml de éter, se lava con 25 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y 25 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por evaporación del filtrado a vacío se obtiene el éter tetrahidropiranílico del compuesto del título en forma de aceite residual; RMP (CDCl₃) 30 δ 0,93 (3H, t), 3,50 (2H, s), 3,66 (3H, s) y 4,66 (H, s

1

ancho).

5

10

15

20

25

30

Se tratan 30 ml de una solución del éter tetrahidropirranílico oleoso en metanol con 0,15 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita a 25°C durante 15 horas. Después de diluir con 150 ml de agua, la mezcla de reacción se extrae con 150 ml de éter. El extracto orgánico se lava con salmuera acuosa saturada (dos veces), se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío dando un aceite residual que se aplica a una columna de gel de sílice (70 g) con cloroformo. Por elución con 305 ml de cloroformo/metanol 100:1 se obtiene un material impuro; continuando la elución con el mismo eluyente (180 ml), se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso (2,04 g, 55 %); RMP (CDCl₃) δ 0,93 (t, 3H), 3,53 (s, 2H) y 3,62 (s, 3H).

Análisis para C₁₉H₃₅NO₄S:

Calculado : C, 61,09; H, 9,44; N, 3,75

Encontrado: C, 60,61; H, 9,60; N, 3,34

Etapa C. Preparación de ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

Una solución de 0,87 g (2,33 milimoles) de 7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoato de metilo en 7 ml de metanol/agua 5:2 en volumen, se trata con 0,8 ml (4,0 milimoles) de hidróxido sódico 5N y se agita a 25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción resultante se diluye con 50 ml de agua, se acidula hasta viraje del rojo congo con ácido clorhídrico 2N y se extrae con 100 ml de éter. El extracto orgánico se lava con 50 ml de solución acuosa saturada de salmuera, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora a vacío, dando un aceite residual que se aplica a una columna de gel de sílice (20 g) con cloroformo. Por elu-

1 ción con 70 ml de cloroformo/ácido acético 25:1 en volumen,
se obtiene una fracción inicial que se desprecia; continuan
do la elución con el mismo eluyente (100 ml), se obtiene un
aceite ligeramente impuro que se recromatografía sobre 20 g
5 de gel de sílice. Después de una fracción inicial de 70 ml
de cloroformo/ácido acético 25:1 en volumen, se prosigue
la elución con el mismo eluyente (65 ml) para obtener el
compuesto del título puro en forma de aceite viscoso (0,43 g,
51 %); RMP (CDCl₃) δ 0,93 (3H, t), 2,33 (2H, t), 3,58 (2H,
10 s), 4,64 (H, m) y 8,02 (2H, s) (intercambiable en D₂O).

Análisis para C₁₈H₃₃NO₄S:

Calculado : C, 60,13, H, 9,25; N, 3,90

Encontrado: C, 59,59; H, 9,40; N, 3,94.

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil}heptanoico

15 Se añaden 0,75 g (3,5 milimoles) de metaperyodato só-
dico a una solución fría (0-5°C) de 1,24 g (3,44 milimoles)
de ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoi-
20 co en 18 ml de metanol/agua 5:4 en volumen. La mezcla resul-
tante se agita y se deja calentar lentamente a 25°C (a me-
dida que se funde el baño de hielo, etc) durante 16 horas.
Después de separar el sólido precipitado por filtración, el
filtrado se diluye con agua fría y se extrae dos veces con
25 cloroformo. El extracto orgánico se lava con solución acuo-
sa saturada de salmuera, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y evapora a vacío dando un residuo oleoso que se
cromatografía sobre gel de sílice (20 g). Por elución con
30 cloroformo/ácido acético 25:1 en volumen, se obtiene el com-
puesto del título en forma de aceite viscoso, esencialmente

1 incoloro.

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil}heptanoico

5 Se añaden lentamente 2,0 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % (20 milimoles) a una solución agitada de 1,98 g (4,69 milimoles) de ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil}heptanoico y 0,1 g de tetrahidrato de molibdato amónico (catalizador) en 25 ml de metanol, mantenida
10 a 0-5°C. La solución resultante se deja calentar a la temperatura ambiente y después se agita a la misma temperatura durante 64 horas. Después de diluir con agua, la mezcla de reacción se extrae tres veces con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua hasta que quedan
15 exentos de peróxido, se secan sobre sulfato magnésico y se filtran. Por evaporación del filtrado a vacío a 40-50°C se obtiene un aceite viscoso que se aplica a una columna de gel de sílice (20 g) con cloroformo. Por elución con cloroformo/ácido acético (25:1 en volumen) se obtiene el compuesto del
20 título como aceite homogéneo por cromatografía en capa fina.

EJEMPLO 4

Preparación alternativa de ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil}heptanoico

25 Utilizando ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico y el procedimiento del Ejemplo 3, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 7-{3-[4-(4-fluorfenoxi)-3-hidroxibutil]-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

30 Etapa A-1. Preparación del dietilacetal de 4-fluorfenoxiace-

1

aldehído.

5

Se añade gota a gota una solución de 28,1 g (0,25 moles) de 4-fluorfenol en 30 ml de dimetilformamida seca a 12,5 g de una suspensión de hidruro sódico dispersada al 50 % en aceite mineral (0,26 moles), previamente lavada dos veces con 30 ml de hexano, en 120 ml de dimetilformamida seca. Después de agitar a 25°C durante 10 minutos, la mezcla de reacción se trata con 49,3 g (0,25 moles) de dietilacetal de bromoacetaldehído y se calienta a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar a 25°C, se filtra la mezcla de reacción para separar el bromuro sódico insoluble. El filtrado se evapora a vacío dando un residuo oleoso que se tritura con 100 ml de acetona a 25°C y se filtra para separar el bromuro sódico adicional. Por evaporación del filtrado a vacío se obtiene un aceite residual que se destila para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (46,7 g, 82 %), p.e._{0,05} 87°C; RMP (CCl₄) δ 1,17 (6H, t), 3,57 (2H, q), 3,61 (2H, q), 3,85 (2H, d), 4,68 (H, t) y 6,6-7,1 (4H, m).

10

15

20

Etapa A-2. Preparación de 4-fluorfenoxiacetaldehído

Se agita y se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de 30 g (0,13 moles) del dietilacetal de 4-fluorfenoxiacetaldehído, 150 ml de acetona, 150 ml de agua y 0,8 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de enfriar a 25°C, la mezcla de reacción se extrae con cloruro de metileno cuatro veces. El extracto orgánico combinado se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por evaporación del filtrado a vacío se obtiene un aceite residual que se destila para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (19 g, 94 %), p.e._{0,05} 70°C; RMP (CCl₄) δ 4,37 (2H, d), 6,6-7,1 (4H, m) y 9,68 (H,

25

30

1

t).

5

Utilizando el 4-fluorfenoxiacetaldehído intermedio como material de partida y los sucesivos procedimientos experimentales del Ejemplo 1, Etapas A-1, A-2, A-3, A-4, A-5 y B, se obtiene el producto del título, ácido 7-{3-[4-(4-fluorfenoxi)-3-hidroxibutil]-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico.

EJEMPLO 6

Preparación del ácido 3-oxa-7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}-5-heptanoico

10

Etapa A-1. Preparación de 3-oxa-7-oxo-5-heptanoato de metilo

15

Se añade una cantidad igual a 1,5 veces la teórica de peróxido de níquel a una solución de 7-hidroxí-3-oxa-5-heptanoato de metilo en éter seco. La mezcla de reacción resultante se agita magnéticamente a la temperatura ambiente durante 6 horas, formando una mezcla de reacción heterogénea que se filtra para separar el sólido inorgánico insoluble. El sólido recogido se lava con éter. El filtrado combinado con las aguas de lavado se evapora a vacío a 40-50°C, dando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido que se utiliza inmediatamente en la Etapa A-2.

20

Etapa A-2. Preparación de 8-metoxi-3-oxa-5-octin-7-enoato de metilo

25

Se agrega gota a gota una solución 1,9N de n-butil-litio en hexano (5 % de exceso) a una suspensión agitada de cloruro de metoximetiltrifénilfosfonio en éter anhidro a la temperatura ambiente, mantenida en atmósfera de nitrógeno. Después de obtener una solución de color rojo intenso (alrededor de 15 minutos), la solución de litio resultante se trata con una solución de 3-oxa-7-oxo-5-heptanoato de metilo (1 equivalente) en éter seco, agregada gota a gota a la tem-

30

1

EJEMPLO 7

Preparación de ácido 3-oxa-7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}-5-cis-heptenoico

5

Una solución de ácido 3-oxa-7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}-5-heptenoico en acetato de etilo se agita magnéticamente y se hidrogena a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica, en presencia del catalizador de Lindlar, hasta que se ha consumido un equivalente molar de hidrógeno. Después de separar el catalizador por filtración, el filtrado se evapora a vacío a 40-50°C dando el compuesto del título en forma de aceite viscoso esencialmente incoloro.

10

EJEMPLO 8

Preparación de ácido 3-oxa-7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil} heptanoico

15

Este compuesto se prepara esencialmente por el método descrito en el Ejemplo 7, a excepción de que el acetato de etilo y el catalizador de Lindlar se sustituyen por etanol y paladio al 5 % en carbón (o paladio al 10 % en carbón), respectivamente. Por hidrogenación del ácido 3-oxa-7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}-5-heptenoico o del ácido 3-oxa-7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}-5-cis-heptenoico bajo estas condiciones, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso, esencialmente incoloro. Debe observarse que cuando se emplea el ácido 5-heptenoico, se consumen 2 moles de hidrógeno por mol de substrato mientras que el correspondiente ácido 5-cis-heptenoico consume un equivalente molar de hidrógeno.

20

25

30

EJEMPLO 9

Preparación de ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil)-5-cis-heptenoico

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 2, sustituyendo el ácido 7-(3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil)heptanoico por ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil)-5-cis-heptenoico.

EJEMPLO 10

Preparación de ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil)-5-cis-heptenoico

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 3, sustituyendo el ácido 7-(3-(3-hidroxiocetil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil)heptanoico por el ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil)-5-cis-heptenoico.

EJEMPLO 11

Preparación del ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil)heptanoico

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 8, sustituyendo el ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil)-5-heptenoico por el ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil)-5-cis-heptenoico.

EJEMPLO 12

Preparación de ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil)heptanoico

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 8, sustituyendo el ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil)-5-heptenoico por ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil)-5-cis-heptenoico.

EJEMPLO 13

Preparación de ácido 7-{3-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)etil]-4-oxo-2-thiazolidinyl}heptanoico

Etapa A. Preparación de 7-{3-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)etil]-4-oxo-2-thiazolidinyl}heptanoato de metilo

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo el 1-amino-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)octano por 1-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)etano y suprimiendo el tratamiento con metanol-ácido.

Etapa B. Preparación de ácido 7-{3-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)etil]-4-oxo-2-thiazolidinyl}heptanoico

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 1, Etapa C; sustituyendo el 7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-thiazolidinyl}heptanoato de metilo por 7-{3-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)etil]-4-oxo-2-thiazolidinyl}heptanoato de metilo.

EJEMPLO 14

Preparación de ácido 7-{3-[2-(1-hidroxiciclohexil)etil]-4-oxo-2-thiazolidinyl}heptanoico

Etapa A-1. Preparación de 2-(1-hidroxiciclohexil)acetoni-trilo

Este compuesto se prepara por el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa A-1, empleando los siguientes reactivos:

Di-isopropilamina recién destilada	20,2 g, 0,2 moles
n-butil-litio 1,6N en hexano	125 ml, 0,2 moles
Tetrahidrofurano	290 ml
Ciclohexanona	19,6 g, 0,2 moles
Triamida hexametilfosfórica	15 ml
Eter	100 ml

El compuesto del título se obtiene en forma de aceite amarillo pálido (23,6 g, 85 %); RMP (CDCl₃) δ 1,64 (8H, s

1 ancho), 2,54 (2H, s) y 2,64 (H, s, intercambiable en D₂O).
Este compuesto se trata después sucesivamente por los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas A-2, A-3, B y C, utilizando reactivos apropiados para producir el compuesto del título.

5

EJEMPLO 15

Preparación de ácido 7-(3-(3-(S)-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil)heptanoico

Etapas A-1. Preparación de 3(S)-hidroxi-1-octeno

10

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 7, sustituyendo el ácido 3-oxa-7-(3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil)-5-heptanoico por (S)-1-octin-3-ol.

Etapas A-2. Preparación de 3(S)-benciloxi-1-octeno

15

Una solución de 6,41 g (0,05 moles) de 3(S)-hidroxi-1-octeno en dimetilformamida seca se agrega gota a gota a una suspensión agitada de 2,64 g de una dispersión de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral (0,055 moles), previamente lavada dos veces con 10 ml de hexano cada vez, en 45 ml de dimetilformamida seca a 25°C. Cuando cesa el desprendimiento de gas, la mezcla de reacción se enfría a 0-5°C y se trata.

20

con una solución de 10,3 g (0,06 moles) de bromuro de bencilo en 10 ml de dimetilformamida seca. La mezcla resultante se agita a 25°C durante 16 horas y después se calienta a 100°C durante una hora. Después de enfriar a 25°C, la mezcla de reacción se diluye con 50 ml de agua de hielo y se extrae con éter cuatro veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido clorhídrico 2N y solución acuosa saturada de salmuera, se secan sobre sulfato magnésico y se filtran.

25

Por evaporación a vacío del filtrado queda un residuo oleoso que, por destilación, da el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

30

1 Etapa A-3. Preparación de 3(S)-benciloxi-1-octanol

Se añade gota a gota una solución de 2,1 ml (16,7 milimoles) de etrato de trifluoruro de boro en 5 ml de tetrahidrofurano seco a una mezcla agitada de 2,19 g (10 milimoles) de 3(S)-benciloxi-1-octeno y 0,47 g (12,5 milimoles) de borohidruro sódico en 25 ml de tetrahidrofurano seco, mantenido a 0-5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calienta y se mantiene la temperatura ambiente durante 15 horas. Después de enfriar a 0-5°C, la mezcla de reacción se trata con precaución mediante adiciones sucesivas gota a gota de 2 ml de agua, 4 ml de hidróxido sódico 5N y 8 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. Después de agitar a la temperatura ambiente durante media hora, la mezcla resultante se diluye con agua de hielo y se extrae con cloroformo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa saturada de salmuera, se secan sobre sulfato magnésico y se filtran. Por evaporación del filtrado a vacío se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso (2,37 g, 100 %).

20 Etapa A-4. Preparación de 3(S)-benciloxi-1-octanal

Se añaden 6,0 g (0,06 moles) de trióxido de cromo a una solución mecánicamente agitada de 9,49 g (0,12 moles) de piridina seca en 150 ml de cloruro de metileno, mantenida a 0-5°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calienta a 25°C, se agita a esta misma temperatura durante 20 minutos y se trata con una solución de 2,37 g (0,01 moles) de 3(S)-benciloxi-1-octanol en 2 ml de cloruro de metileno, lo que inicia la precipitación de un precipitado negro no tratable. Después de agitar a 25°C durante un cuarto de hora, se decanta la solución y el precipitado inso-

30

1 luble se lava con 200 ml de éter. Los decantados combinados
se lavan sucesivamente con tres porciones de 100 ml de hidró-
xido sódico al 5 %, 100 ml de ácido clorhídrico al 5 % y
5 100 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 %, se
secan sobre sulfato magnésico y se filtran. Por evaporación
a vacío del filtrado se obtiene el compuesto del título en
forma de aceite amarillo pálido.

Etapa A-5. Preparación de 1-amino-3(S)-benciloxioctano

10 Se añade poco a poco cianoborohidruro sódico (5 % de
exceso sobre la cantidad teórica), a lo largo de media hora,
sobre una mezcla agitada de un equivalente molar de 3(S)-ben-
ciloxi-1-octanal y 15 equivalentes molares de bromuro amónico
en metanol, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
resultante se agita a la temperatura ambiente durante 48 ho-
15 ras, después se enfría a 0-5°C y se trata cuidadosamente con
ácido clorhídrico concentrado para destruir el exceso de hi-
druro reactivo. La mezcla de reacción resultante se evapora
a vacío a 40°C o a una temperatura más baja, dejando una ma-
sa residual que se reparte entre ácido clorhídrico al 5 % y
20 éter. Se separa la fase acuosa, se basifica lentamente con
carbonato potásico y se extrae tres veces con éter. El extra-
to orgánico combinado se lava con solución acuosa saturada de
salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Por evapo-
ración a vacío del filtrado se obtiene el compuesto del títu-
25 lo en forma de aceite esencialmente incoloro.

Etapa A-6. Preparación de 1-amino-3(S)-octanol

30 Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 8,
sustituyendo el ácido 3-oxa-7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-
tiazolidinil}-5-heptinoico por 1-amino-3(S)-benciloxioctano.

1 Etapa A-7. Preparación de 1-amino-3(S)-(tetrahydro-2H-piran-
2-iloxi)octano

5 Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 1,
Etapa A-2, sustituyendo el 3-hidroxycaprilonitrilo por 1-amino-3(S)-octanol y utilizando un poco más de un equivalente de hidrato de ácido p-toluensulfónico. Este método proporciona la sal de ácido p-toluensulfónico del compuesto del título, que se convierte en el compuesto del título oleoso por distribución entre hidróxido sódico diluido y éter. La fase orgánica se lava con salmuera acuosa saturada, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Por evaporación del filtrado a vacío queda el compuesto del título en forma de aceite residual.

10 Etapa B. Preparación de 7-{3-(3(S)-hidroxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoato de metilo

15 Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 1, Etapa B, sustituyendo el 1-amino-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octano por el enantiómero 3(S).

20 Etapa C. Preparación de ácido 7-{3-(3(S)-hidroxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

Este compuesto se prepara por el método del Ejemplo 1, Etapa C, sustituyendo el 7-{3-(3-hidroxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoato de metilo por el enantiómero 3(S).

EJEMPLOS 16-23

25 Siguiendo procedimientos seleccionados de los ejemplos anteriores, se obtienen:

Ejemplo 16 Acido 7-{3-(3(R)-hidroxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

Ejemplo 17 Acido 7-{3-(3-hidroxi-3-metiloctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

30

1 Ejemplo 18 Acido 7-{3-(3-hidroxi-4,4-dimetiloctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

Ejemplo 19 Acido 7-{3-(3-hidroxi-8,8,8-trifluorooctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

5 Ejemplo 20 Acido 7-{3-[3-hidroxi-4-(3-piridiloxi)butil]-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

Ejemplo 21 Acido 7-{3-(3-hidroxi-4-propoxibutil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

10 Ejemplo 22 Acido 7-{3-(3-hidroxi-4-propoxibutil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil}heptanoico. y

Ejemplo 23 Acido 7-{3-(3-hidroxi-4-propoxibutil)-1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil}heptanoico.

EJEMPLO 24

15 Preparación de 7-{3-(3-hidroxi-4-propoxibutil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil}heptanoato de etilo

Una solución de unos 3,4 g (0,06 moles) de diazoetano en 100 ml de éter se agrega lentamente a una solución de 11,3 g (0,03 moles) de ácido 7-{3-(3-hidroxi-4-propoxibutil)-1,4-dioxo-2-tiazolidinil}heptanoico en 50 ml de éter, agitando y enfriando a 0-5°C. La solución resultante se deja calentar en reposo a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de destruir el exceso de diazoetano con ácido acético, la solución reaccionante se lava con solución de bicarbonato sódico al 5 % y agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Por evaporación a vacío del filtrado se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso esencialmente incoloro.

1

EJEMPLO 25

Preparación de ácido 7-{3-(3-acetiloxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

5

Se calienta a 60°C, durante 18 horas, una mezcla de 9,0 g (0,025 moles) de ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico y 0,1 g (0,06 moles) de anhídrido acético. La mezcla resultante se enfría a la temperatura ambiente y se disuelve en acetato de etilo dando una solución transparente que se extrae con una solución enfriada con hielo de 8 g de hidróxido sódico en 150 ml de agua. La solución básica se separa rápidamente y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El ácido oleoso que se separa se extrae con éter. El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Por evaporación del filtrado a vacío a 40-50°C queda un aceite residual que se purifica por aplicación a una columna de gel de sílice (150 g) con cloroformo. Por elución con cloroformo-metanol 99:1 en volumen, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso incoloro.

10

15

20

Sustituyendo el anhídrido acético utilizado en el Ejemplo 25 por una cantidad equivalente de anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido valérico o anhídrido pivalico y efectuando la reacción como se ha descrito en el Ejemplo 25, se obtiene:

25

ácido 7-{3-(3-propioniloxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

ácido 7-{3-(3-butiriloxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

30

ácido 7-{3-(3-isobutiriloxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico

1

ácido 7-{3-(3-valeriloxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico y ácido 7-{3-(3-pivaloiloxioctil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico, respectivamente.

5

EJEMPLO 26

Preparación de N-(2-dimetilaminoetil)-7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanamida

10

Una solución de 3,6 g (10 milimoles) de ácido 7-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}heptanoico, Ejemplo 1, 1,74 ml (12,5 milimoles) de trietilamina y 18 ml (1,0 moles) de agua destilada en 100 ml de acetonitrilo se trata con 3,0 g (12,5 milimoles) de perclorato de N-t-butil-5-metilisoxazolio. La solución resultante se evapora a vacío (trompa de agua) a 20-23°C durante 4 horas, dando un residuo pegajoso que se tritura con 150 ml de agua a 0-5°C durante 15 minutos. Después de decantar la fase acuosa, el residuo oleoso se disuelve en 200 ml de benceno/éter 1:1 en volumen. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a vacío a 35-40°C, dando el "éster activo" deseado, N-t-butil-3-{[3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil]heptanoiloxi}crotonamida, en forma de aceite amarillo pálido.

15

20

25

30

Una solución de 0,88 g (10 milimoles) de 2-dimetilaminoetilamina en 25 ml de acetonitrilo se agrega a una solución del "éster activo" en 25 ml de acetonitrilo, dando una solución transparente que se agita a 25°C durante 17 horas. El disolvente se evapora a vacío a 40-50°C, dando un aceite residual que se reparte entre 200 ml de éter y dos veces 100 ml de agua. El extracto orgánico se lava dos veces con 100 ml cada vez de salmuera acuosa saturada, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a vacío a 40-50°C,

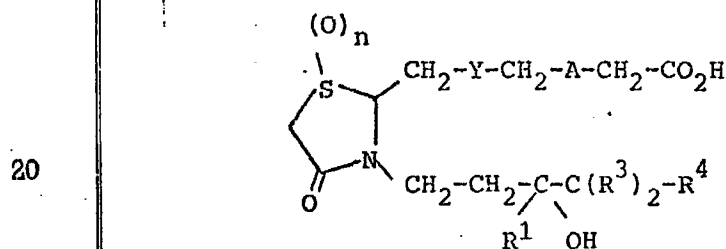
1 dando un aceite pardo crudo.

El aceite se reparte entre 100 ml de ácido clorhídrico al 5 % y dos veces 100 ml de éter. La fase ácida acuosa se basifica lentamente con 16,8 g (0,2 moles) de bicarbonato sódico y después con 10 ml de hidróxido sódico acuoso al 40 %, dando una mezcla heterogénea que se extrae con 100 ml de éter. El extracto etéreo se lava con agua y salmuera acuosa saturada, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Por evaporación a vacío del filtrado se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido prostanoico de fórmula:



donde

A está seleccionado entre el grupo formado por metileno y oxígeno;

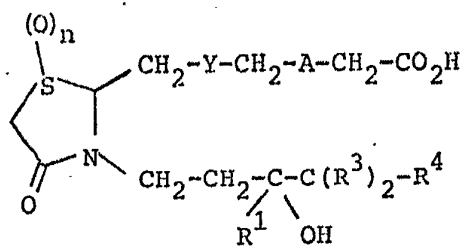
25 Y está seleccionado entre el grupo formado por etinileno, cis-vinileno y etileno;

n es 0, 1 o 2;

R¹ es metilo o hidrógeno;

30 R³ está independientemente seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y metilo y

1 donde A, Y, R¹, R³ y R⁴ son los definidos anteriormente y
oxidar dicho ácido para formar una 1,4-dioxotiazolidina -
sustituída o una 1,1,4-trioxotiazolidina sustituida de fór
mula:



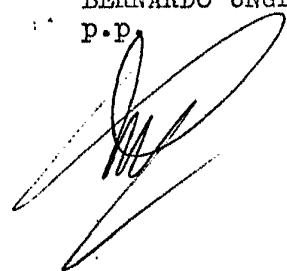
10 donde A, Y, n, R¹, R³ y R⁴ son los definidos anteriormente.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el -
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE ACIDO PROSTANOICO.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -
presente memoria descriptiva que consta de treinta y cinco
páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 Mayo 1.977
BERNARDO UNGRIA
P.P.

20



25

30