

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

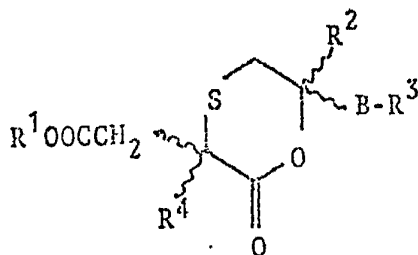
10	ES	11	465385	12	A1
		21			
		22			

5 DIC. 1978

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 26 58 850.1	24 de diciembre de 1.976		Alemania
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D, A61K		
54	TITULO DE LA INVENCIÓN				
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,4-OXATIANOS.				
71	SOLICITANTE (S)				
	MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.				
73	INVENTOR (ES)				
	Dr. Hans-Eckart Radunz, Dr. Dieter Orth, Dr. Manfred Baumgarth, Dr. Reinhard Lissner, Dr. Jürgen Maisenbacher.				
73	TITULAR (ES)				
74	REPRESENTANTE				
	GOMEZ ACEBO.				

La invención se refiere a 1,4-oxatianos de fórmula general I



5. donde R¹ significa H o alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R² significa H o alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R³ significa H, alquilo con 1 - 8 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH₃, CF₃ o NO₂, R⁴ significa H o CH₃ y B significa un enlace C-C simple, -CH₂-, -CH₂CH₂- ó -CH₂O- y una línea ondulada indica que estos enlaces pueden encontrarse en la posición α ó β , y sus sales fisiológicamente compatibles.
- 10.

15. El cometido de la presente invención es la creación de nuevos compuestos que ante todo se puedan emplear ventajosamente para la preparación de medicamentos. Este cometido se solucionó mediante el hallazgo de los nuevos compuestos de fórmula I.

20. Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, ante todo, propiedades inhibitoras de la agregación y adhesión de trombocitos que se pueden demostrar, por ejemplo, en analogía al método de Born, Nature (London) 194, (1962).

- Los compuestos de fórmula I se pueden emplear por lo tanto como medicamentos y también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos.

25. Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles donde R¹ - R⁴

y B tienen los significados arriba indicados.

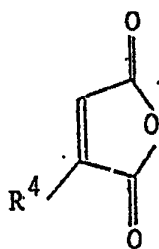
En la fórmula I y en las demás fórmulas de esta solicitud se ha dibujado un enlace en la posición α mediante líneas de puntos y un enlace en la posición β mediante trazo continuo.

5. Los enlaces que se encuentran en la posición α ó β están señalados por una línea ondulada.

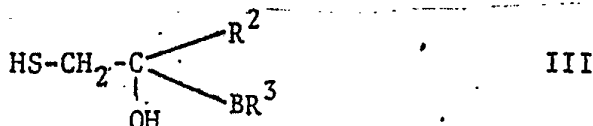
Los compuestos de fórmula I contienen como mínimo un átomo de carbono asimétrico en el hexa-anillo; cuando R^2 es distinto a $-B-R^3$ contienen dos átomos de carbono asimétricos en el hexa-anillo. Pero también se pueden presentar otros centros de asimetría, por ejemplo, cuando R^3 significa un resto alquilo ramificado con 1 - 8 átomos de carbono. Los compuestos de fórmula I se pueden presentar, por lo tanto, en un gran número de formas estereoisómeras; se presentan por regla general como mezclas racémicas.

Objeto de la invención es, además de los distintos racematos y mezclas racémicas, también los isómeros ópticamente activos de fórmula I y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.

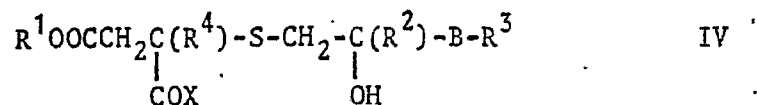
Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula I, que consiste en que un compuesto de fórmula II



25. donde R^4 tiene el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



donde R^2 , R^3 y B tienen los significados arriba indicados, o en que un compuesto de fórmula IV



5. donde X significa OH, Cl, Br ó J y $R^1 - R^4$ y B tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un agente disociador de HX, y/o en que un compuesto de fórmula I ($R^1 = H$) se transforma por reacción en un agente esterificador en otro compuesto de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 - 4 átomos de carbono) y/o en que un compuesto de fórmula I se disocia en sus racematos y/o enantiómeros, y/o en que un compuesto de fórmula I ($R^1 = H$) por reacción con una base se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatibles, y/o por reacción con un ácido se libera de una de sus sales.

10. Asimismo son objeto de la invención los medios que contienen los excipientes o aceites auxiliares usuales en la farmacia, caracterizados porque contienen como mínimo un compuesto de fórmula general I.

15. Objeto de la invención es también un procedimiento para la obtención de uno de los medios anteriormente mencionados, caracterizado porque como mínimo un compuesto de fórmula general I se lleva junto, con como mínimo, un excipiente o agente auxiliar usual en la farmacia y, en caso dado, junto con una ulterior sustancia activa a una forma de dosificación adecuada.

20. R^1 significa además de hidrógeno un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, preferentemente sin ramificar, tal como metilo, propilo, butilo o, especialmente, etilo, pero también un resto alquilo ramificado, tal como isopropilo, iso-

butilo, sec.-butilo o terc.-butilo.

5. R^2 significa además de hidrógeno un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, preferentemente sin ramificar, tal como etilo, propilo, butilo o especialmente metilo, pero también un resto alquilo ramificado, tal como isopropilo, iso-butilo, sec.-butilo o terc.-butilo.

10. R^3 puede significar, además de hidrógeno, también un resto alquilo con 1 - 8 átomos de carbono, preferentemente un resto alquilo sin ramificar con 1 - 8 átomos de carbono y especialmente 3 - 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, hexilo, heptilo, octilo, ante todo sin embargo propilo, butilo o pentilo.

15. R^3 puede ser también un resto alquilo ramificado con 1 - 8 átomos de carbono, que en la cadena principal contiene preferentemente 3 - 5 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados: isopropilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,1-dimetilpentilo, 1-etilpentilo, 5-metilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, 20. 6,6-dimetilheptilo, 7-metiloctilo, 2-metiloctilo, 1-metiloctilo, 7,7-dimetiloctilo, 1,1-dimetiloctilo y 1-etiloctilo.

25. Además R^3 puede significar fenilo o un resto fenilo sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH_3 , CF_3 o NO_2 , teniendo preferencia los restos fenilo simplemente sustituidos, ante todo cuando están sustituidos en la posición m ó p. Restos fenilo R^3 sustituidos preferentes son en detalle: p-fluorfenilo, p-clorofenilo, m-clorofenilo, m-bromofenilo, p-hidroxifenilo, m-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, m-metoxifenilo, m-trifluormetilfenilo, p-nitrofenilo o m-nitrofenilo. De los otros restos fenilo R^3 monosustituidos sean mencionados, por ejemplo: o-fluor
- 30.

- fenilo, m-fluorfenilo, o-clorofenilo, p-bromofenilo, p-tri
fluormetilfenilo y o-nitrofenilo. Siempre que R^3 sea un resto
fenilo varias veces sustituidos tiene preferencia, además de
los restos fenilo R^3 dos veces sustituidos, especialmente el
5. grupo 3,4,5-trimetoxifenilo. Los restos fenilo R^3 dos veces
sustituidos contienen preferentemente dos sustituyentes igua-
les; se trata por lo tanto ante todo de restos de 2,4-dicloro-
fenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,4-dihidroxifenilo, 3,4-dihidroxif-
fenilo y 2,4-dimetoxifenilo. Los restos fenilo R^3 pueden estar
10. también sustituidos en forma desigual, tratándose entonces, por
ejemplo, de restos de 2-cloro-4-nitrofenilo o 3-cloro-4-meto-
xifenilo.

- B es ante todo un enlace simple C-C cuando R^3 re-
presenta un resto alquilo con 1 - 8 átomos de carbono, pero
15. también en este caso pueden de significar un grupo $-CH_2-$,
 $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2O-$. En este caso significa la agrupación $-B-R^3$ bien
un grupo alquilo que contiene 1 ó bien 2 átomos de carbono más
a como indicado más arriba para R^3 , preferentemente, por lo
tanto, un grupo alquilo sin ramificar con 2 - 9 o 3 - 10 áto-
20. mos de carbono, especialmente con 4 - 6 o 5 - 7 átomos de car-
bono, tal como butilo, pentilo, hexilo o heptilo, pero también
un grupo alquilo ramificado con 2 - 9 ó 3 - 10 átomos de car-
bono. Además la agrupación puede significar un grupo 2-oxaal-
quilo preferentemente sin ramificar con 2 - 9 átomos de car-
25. bono, especialmente con 4 - 6 átomos de carbono, tal como 2-
oxapentilo, 2-oxahexilo o 2-oxaheptilo.

- Cuando R^3 significa un fenilo en caso dado susti-
tuido por F, Cl, Br, OH, OCH_3 , CF_3 o NO_2 entonces B es prefe-
rentemente $-CH_2CH_2-$ y especialmente $-CH_2O-$, pero también pue-
30. de significar $-CH_2-$ o un enlace C-C simple. En este caso sig-

nifica la agrupación $-B-R^3$ por lo tanto preferentemente fenoximetilo, p-fluorfenoximetilo, p-clorofenoximetilo, m-clorofenoximetilo, m-bromofenoximetilo, p-hidroxifenoximetilo, m-hidroxifenoximetilo, p-metoxifenoximetilo, m-metoxifenoximetilo, m-trifluormetilfenoximetilo, p-nitrofenoximetilo o m-nitrofenoximetilo; pero también por ejemplo m-fluorfenoximetilo, o-clorofenoximetilo, o-nitrofenoximetilo, 3,4,5-trimetoxifenoximetilo, 2,4-diclorofenoximetilo, 3,4-dihidroxifenoximetilo o 3-cloro-4-metoxifenoximetilo o los restos etilo correspondientemente sustituidos, tales como 2-feniletilo, 2-p-fluorfeniletilo, 2-m-clorofeniletilo, 2-m-bromofeniletilo, 2-p-hidroxifeniletilo, 2-m-metoxifeniletilo o 2-m-nitrofeniletilo. Naturalmente la agrupación $-B-R^3$ puede ser también un grupo bencilo o fenilo en caso dado sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH_3 , CF_3 o NO_2 .

15. R^4 significa preferentemente hidrógeno, pero también un grupo metilo.

Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I donde como mínimo uno de los símbolos R^1-R^4 o B tienen uno de los significados anteriormente indicados como preferentes. Algunos de estos grupos preferentes de compuestos se pueden caracterizar por las siguientes fórmulas parciales Ia hasta If, que por lo demás corresponde a la fórmula I y en donde los símbolos no designados con más detalle tienen el significado señalado en la fórmula I, pero donde, sin embargo,

25. en Ia R^1 significa H

en Ib R^1 significa H y R^4 significa H.

en Ic R^1 significa H, R^2 significa CH_3 y R^4 significa H,

en Id R^1 significa H, R^2 significa CH_3 , R^3 significa fenilo,

m-clorofenilo o m-trifluorometilfenilo y R^4 significa H,

30. en Ie R^1 significa H, R^2 significa CH_3 , R^3 significa fenilo,

5. m -clorofenilo o m-trifluormetilfenilo, R⁴ significa H y B significa -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂O-, en If R¹ significa H, R² significa CH₃, R³ significa pentilo o 4-metilpentilo, R⁴ significa H y B significa un enlace C-C simple.

10. En las reacciones descritas a continuación para la obtención de los compuestos de partida se trata de procedimientos de analogía. Sus condiciones de reacción figuran en las obras standard de la química orgánica preparativa (por ejemplo HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart o ORGANIC SYNTHESIS, J. Wiley, New York - London - Sydney).

15. Los compuestos de fórmula II son conocidos; se trata de anhídridos de ácido maléico o del anhídrido del ácido citracóico (= anhídrido de ácido metilmaléico).

Los hidroximercaptanos de fórmula III y los procedimientos generales para su obtención son conocidos, como por ejemplo, por la publicación alemana DOS 22 56 537 así como por las publicaciones alemanas DOS 24 22 924 y 25 13 371.

20. La reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en un hidrocarburo, tal como éter de petróleo o benceno; en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro metilénico, 1,2-dicloroetano, perclorobutadieno o clorobenceno; o en un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano o dioxano. Preferentemente se trabaja en presencia de una base, especialmente de una amina orgánica, tal como dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, dibutilamina, pirrolidina, piperidina, dimetilnilina, piridina, quinolina, pero también en presencia de una base inorgánica, por
- 25.
- 30.

ejemplo de un hidróxido de metal alcalino o alcalino-térreo o de una sal básica, por ejemplo de un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico o carbonato sódico. La temperatura de reacción se encuentra por regla general entre unos -5° y unos $+40^{\circ}$, preferentemente se trabaja a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción se encuentran entre unos 15 minutos y unas 3 horas.

Los compuestos de fórmula IV son en parte conocidos, en parte nuevos. Los nuevos compuestos de fórmula IV se pueden obtener según métodos standard conocidos por la literatura a partir de productos previos conocidos. Es por ejemplo posible hacer reaccionar el éster monoalquílico del ácido maléico o ácido citracóico con un tiol de fórmula III y transformar un compuesto de fórmula IV ($X = OH$) así obtenido, en caso dado en forma en sí conocida, mediante tratamiento con, por ejemplo, tribromuro de fósforo o cloruro tionílico el otro compuesto de fórmula IV ($X = Br$ o Cl).

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener también por reacción de los compuestos de fórmula IV con un agente disociador de HX. Como agente disociador de HX se emplean conveniente bases, por ejemplo, aminas orgánicas, especialmente las aminas arriba mencionadas como catalizadores básicos para la reacción de un compuesto de fórmula III.

Pero también se pueden emplear bases inorgánicas, preferentemente hidroxidos de metal alcalino o de metal alcalino térreo, tales como NaOH, KOH; $Ca(OH)_2$. También es posible emplear sales básicas, especialmente los carbonatos de metal alcalino, tales como el carbonato sódico o el carbonato potásico como agentes disociadores de HX. Por regla general se trabaja empleando un disolvente orgánico inerte, preferentemen-

te los disolventes anteriormente mencionados para la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III. Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos 5° y unos 60°, preferentemente se trabaja a temperatura ambiente.

5. Los tiempos de reacción se encuentran entre unos 30 minutos y unas 4 horas.

Los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) se pueden esterificar, según métodos en sí conocidos, con un agente esterificador. Como agentes esterificadores se emplean, por ejemplo,

10. alcoholes con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico y orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido trifluoracético, de un ácido sulfónico, tal como bencenosulfónico o p-toluenosulfónico o de un intercambiador de iones ácido, diazoalcanos con hasta 4 átomos de

15. carbono, preferentemente diazometano, haluros alquílicos, con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente bromuros, tales como bromuro de etilo, de propilo, isopropilo, o de butilo, ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos, pudiendo el resto ácido ser arbitrario y del resto alquilo

20. contener hasta 4 átomos de carbono.

Se esterifica, por ejemplo, en un disolvente inerte, preferentemente anhidro, por ejemplo en un éter, tal como dietiléter, en un alcohol, tal como metanol o etanol, o también en un hidrocarburo, tal como éter de petróleo, hexano,

25. benceno o tolueno o mezclas de estos disolventes a temperaturas entre unos -10° y 85°. Los tiempos de reacción se encuentran por regla general entre 30 minutos y 24 horas. Es especialmente ventajoso efectuar una esterificación con ayuda de diazoalcanos, especialmente con diazometano o diazoetano.

30. Los compuestos de fórmula I tienen, como ya se ha

5. explicado, por lo general varios centros de asimetría, siempre sin embargo, como mínimo uno. Se obtienen, por lo tanto, en la mayoría de los casos, como mezclas de distintas formas estereoisómeras, es decir, como racematos, o por regla general como mezclas de racematos. Como los distintos racematos son diastereómeros entre sí se pueden aislar de sus mezclas en base de sus diferentes propiedades físicas y obtener en forma dura, por ejemplo, por recristalización en disolventes adecuados (donde en lugar de los mismos compuestos también se pueden emplear derivados de buena cristalización), separación destilativa, especialmente, sin embargo, con ayuda de métodos cromatográficos, entrando en consideración tanto los métodos de cromatografía de adsorción como también de distribución.

10. Los racematos se pueden separar en sus antipodas ópticos según un gran número de métodos conocidos, tal y como se indica en la literatura. Se da preferencia al método de la separación química. Según esto se forman se las mezclas racémicas por reacción con un agente auxiliar ópticamente activo los diastereómeros.

15. Así se puede reaccionar una base ópticamente activa con el grupo carboxilo a un compuesto de fórmula I. Por ejemplo se pueden formar las sales diastereómeras de los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) con amins ópticamente activas, tales como quinina, brucina, 1-feniletilamina, 1-(α -naftil)-etilamina o aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina.

20. La diferencia en las solubilidad de las sales diastereómeras que se obtienen permite la cristalización selectiva de una de las formas y la regeneración de la mezcla de los correspondientes compuestos ópticamente activos.

25. Los ácidos carboxílicos libres de fórmula I ($R^1=H$)

30.

- se pueden transformar por reacción con una base de una de sus sales metálicas o bien amónica fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además las sales del amonio sustituidas, tales como por ejemplo las sales de dimetil- y dietilamonio, monoetanol-, dietanol-, y trietanol-amonio, ciclohexilamonio, dicitclohexilamonio y dibenziletildiamonio. A la inversa los ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos, ante todo ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

- Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden mezclar con como mínimo un excipiente o agente auxiliar sólido, líquido, y/o semilíquido usual en la farmacia. Las mezclas de los compuestos de fórmula I con los excipientes y agentes auxiliares usuales en la farmacia se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como excipientes entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para la aplicación parenteral, enteral (por ejemplo oral) o topical, y que no reaccionen con los nuevos compuestos de fórmula I, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteroína. Para la aplicación oral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o gotas, para la aplicación rectal los supositorios; dada la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantados; para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos.

- Los nuevos compuestos también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos emplearlos, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y o mezclados con adyuvantes, tales como lubricantes, aceites de conservación, de estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Si se desea también pueden contener una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, una o varias vitaminas.
- 5.
- 10.

- Las sustancias de la presente invención se administran por regla general en analogía a los tromboseprofilácticos conocidos que se encuentran en el mercado, preferentemente en dosificaciones entre aproximadamente 1 y 500 mg, especialmente entre 5 y 50 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende sin embargo de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especialmente empleado, de la edad, del peso corporal, del estado de salud general, del sexo, de la alimentación, de momento y vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de los medicamentos y de la gravedad de la enfermedad en cada caso para la que valga la terapia.
- 15.
- 20.
- 25.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionado en los siguientes ejemplos es especialmente adecuado para la obtención de preparados farmacéuticos.

- Los espectros de resonancia magnético-nuclear (RMN) se miden en $CDCl_3$ contra tetrametilsilano y se caracte-
- 30.

rizan por indicación de las señales en ppm; aquí significa
 m = multiplet, q = quarter, t= Triplet, d- duplet y s= singlet.

EJEMPLO 1

5. A una mezcla, compuesta de 10 g de anhídrido de ácido maléico, 8,5 g de 2-hidroxi-2-metil-heptan-1-tiol y 105 cc de cloruro metilénico se gotea 1cc de diisopropilamina, disuelta en 5 cc de cloruro metilénico, no debiéndose sobrepasar la temperatura de 30°, se agrega aún 8,5 g de 2-hidroxi-2-metil-heptan-1-tiol, disueltos en 5 cc de cloruro metilénico y después de 15 minutos se elabora en la forma usual (elaboración usual significa aquí y a continuación: lavado de la fase orgánica con ácido sulfúrico acuoso al 1% y con agua, secado de la fase orgánica sobre MgSO₄, separación por destilación del disolvente y purificación cromatográfica del residuo en gel de sílice con cloroformo o éter: éter de petróleo = 2:8 como eluyente). Se obtiene el ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético;

RMN: 3,88 (q), 1,54 (s), 0,9 (t).

20. Análogo al ejemplo 1 se obtienen por reacción de anhídrido de ácido maléico con el correspondiente 2-hidroxi-2-metil-tiol de fórmula III (R² = metilo) en presencia de diisopropilamina los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 2 hasta 34:

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I
25.	2	H
	3	ácido 6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	4	6,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
30.		6-etil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I	
5.	5	propilo	6-propil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	6	butilo	6-butil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	7	hexilo	6-hexil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	8	heptilo	6-heptilo-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
10.	9	octilo	6-octil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	10	4-metil-pentilo	6-(4-metil-pentil)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, RMN: 4,0 (m), 1,63 (s), 1,0 (s), 0,92 (s),
15.	11	4,4-dimetil-pentilo	6-(4,4-dimetil-pentil)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	12	m-clorobencilo	6-m-clorobencilo-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	13	p-fluorbencilo	6-p-fluorbencilo-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
20.	14	m-trifluor-metilbencilo	6-m-trifluormetilbencilo-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	15	bencilo	6-bencilo-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético; RMN: 7,22 (m), 3,8 (m), 1,55 (s),
	16	2-feniletilo	6-(2-feniletilo)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, RMN: 7,2 (m), 3,92 (s), 1,63(s),
25.	17	2-m-clorofeniletilo	6-(2-m-clorofeniletilo)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, RMN: 3,91 (m), 1,61 (s),
	18	2-p-fluorfeniletilo	6-(2-p-fluorfeniletilo)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
30.	19	2-m-metoxifeniletilo	6-(2-m-metoxifeniletilo)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I	
5.	20	2-p-nitrofeniletilo	6-(2-p-nitrofeniletilo)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	21	2-m-trifluorometilfeniletilo	6-(2-m-trifluormetilfeniletilo)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, RMN: 3,88 (m), 1,61 (s),
	22	2-m-bromofeniletilo	6-(2-m-bromofeniletilo)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
10.	23	2-p-hidroxifeniletilo	6-(2-p-hidroxifeniletilo)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	24	fenoximetilo	6-fenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
15.	25	m-fluorfenoximetilo	6-m-fluorfenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	26	o-clorofenoximetilo	6-o-clorofenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	27	m-clorofenoximetilo	6-m-clorofenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
20.	28	p-clorofenoximetilo	6-p-clorofenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	29	3,4,5-trimetoxifenoximetilo	6-(3,4,5-trimetoxifenoximetil)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
25.	30	m-hidroxifenoximetilo	6-m-hidroxifenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	31	o-nitrofenoximetilo	6-o-nitrofenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	32	m-nitrofenoximetilo	6-m-nitrofenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
30.	33	p-trifluormetilfenoximetilo	6-p-trifluormetilfenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I
5. 34	m-trifluormetil-fenoximetilo	6-m-trifluormetilfenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, RMN: 3,95 (m), 1,66 (s).

EJEMPLO 35

10. Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de anhídrido ácido maléico con 2-hidroxietantiol en presencia de piperidina (en lugar de diisopropilamina) y elaboración usual del ácido 2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, p.f 96 - 98°.

15. Análogo al ejemplo 35 se obtienen por reacción de anhídrido de ácido maléico con el correspondiente 2-hidroxitiol de fórmula III (R² = H) en presencia de piperidina, los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 36 hasta 64:

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I
20. 36	etilo	ácido 6-etil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
37	butilo	6-butil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
38	pentilo	6-pentil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
39	1-metil-pentilo	6-(1-metil-pentil)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
25. 40	4-metil-pentilo	6-(4-metil-pentil)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
41	4,4-dimetil-pentilo	6-(4,4-dimetil-pentil)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
42	hexilo	6-hexil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
30. 43	octilo	6-octil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I	
	44	bencilo	6-bencil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
5.	45	p-clorobencilo	6-p-clorobencilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	46	m-clorobencilo	6-m-clorobencilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	47	p-fluorbencilo	6-p-fluorbencilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
10.	48	m-bromobencilo	6-m-bromobencilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	49	m-hidroxibencilo	6-m-hidroxibencilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	50	m-metoxibencilo	6-m-metoxibencilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	51	p-trifluormetilbencilo	6-p-trifluormetilbencilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
15.	52	2-feniletilo	6-(2-feniletilo)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	53	2-m-clorofeniletilo	6-(2-m-clorofeniletilo)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	54	2-p-fluorfeniletilo	6-(2-fluorfeniletilo)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
20.	55	2-m-trifluormetilfenilo	6-(2-m-trifluormetilfeniletilo)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	56	2-m,p-dimetoxifeniletilo	6-(2-m,p-dimetoxifeniletilo)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	57	fenoximetilo	6-fenoximetilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
25.	58	o-clorofenoximetilo	6-o-clorofenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	59	p-clorofenoximetilo	6-p-clorofenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	60	m-metoxifenoximetilo	6-m-metoxifenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
30.	61	m-nitrofenoximetilo	6-m-nitrofenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I
62	m-hidroxifenoximetilo	6-m-hidroxifenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
63	m-trifluormetilfenoximetilo	6-m-trifluormetilfenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
64	p-bromofenoximetilo	6-p-bromofenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético.

EJEMPLO 65

10. Análogo al ejemplo 1 se obtiene del anhídrido de ácido maléico y 2-hidroxi-3-m-clorofenoxi-propan-1-tiol en presencia de diisopropilamina y elaboración usual de la mezcla de reacción el ácido 6-m-clorofenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, que en la purificación cromatográfica se puede dissociar en dos isómeros;

15. Isómeros A:F = 153 - 154°
Isómeros B:aceite, IR: 1720, 1595, 1480, 1280, 1230, 1170 cm⁻¹.

EJEMPLO 66

20. Análogo al ejemplo 1 se obtiene el anhídrido de ácido citracónico y 2-hidroxi-2-metil-heptan-1-tiol en presencia de Diisopropilamina y elaboración usual de la mezcla de reacción el ácido 3,6-dimetil-2-oxo-6-pentil-1,4-oxatian-3-acético, que en la purificación cromatográfica se puede dissociar en dos isómeros:

25. Isómero A (polar): 1,64 (s), 1,54 (s), 0,9 (t),
Isómero B (apolar): 1,68 (s), 1,50 (s), 0,9 (t):

EJEMPLO 67

30. A 4,7 g de ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, disuelto en 50 cc de dietiléter, se gotea bajo agitación y enfriando con hielo solución etérea de diazometano

hasta que se mantenga justamente un teñido debilmente amarillo. Después de la elaboración usual se obtiene el 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo;

RMN: 4,9 (m), 3,76 (s), 1,54 (s), 0,9 (t).

5.

En forma análoga se obtienen de los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) mencionados en los ejemplos 2 hasta 66, por reacción con diazometano, los correspondientes ésteres de metilo, especialmente los ésteres de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 68 hasta 83:

10.

Ejemplo

Esteres de metilo de fórmula I

15.

68	2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
69	6-pentil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
70	6-bencil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
71	6-m-clorobencilo-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
72	6-(2-feniletíl)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
73	6-(2-m-clorofeniletíl)-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
74	6-fenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
20. 75	6-m-clorofenoximetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
76	6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
77	6-heptil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
78	6-bencil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
25. 79	6-m-clorobencilo-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
80	6-(2-feniletíl)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
81	6-(2-m-clorofeniletíl)-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
30.	

Ejemplo	Esteres de metilo de fórmula I
82	6-fenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,
83	6-m-clorofenoximetil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de metilo,

5.

EJEMPLO 84

10. Análogo al ejemplo 67 se obtiene por reacción de ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético con diazoetano y elaboración usual del 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de etilo.

EJEMPLO 85

15. A 2,60 g de ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, disuelto en 16 cc de etanol, seco, se gotea una solución de etilato sódico, obtenida de 0,23 g de sodio y 8 cc de etanol seco, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene la sal sódica del ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético.

EJEMPLO 86

20. 1,41 g de sal sódica del ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, 0,63 g de 1-bromopropano se hierven durante una hora en una mezcla de 15 cc de etanol seco u 5 cc de dietiléter seco, se agita aún durante una hora a temperatura ambiente, se deja reposar durante 12 horas a 0°, se filtra y después de separar el disolvente por destilación se obtiene el 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acetato de n-propilo.

25.

30. En forma análoga se obtiene por reacción de ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético con 1-bromobutano el 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acétato de n-butilo.

En forma análoga al ejemplo 66 se obtienen de anhídri-

do de ácido citracóico y los correspondientes 2-hidroxi-2-metil-tiolen de fórmula III ($R^2 = \text{metilo}$) los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 87 hasta 105:

Ejemplo	Significado de $-B-R^3$ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I	
5.	87	H	ácido 3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	88	metilo	3,6,6-trimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
10.	89	4-metilpentilo	6-(4-metilpentilo)-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	90	hexilo	6-hexilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	91	heptilo	6-heptilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	92	oxtilo	6-octilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
15.	93	bencilo	6-bencilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	94	m-clorobencilo	6-m-clorobencilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	95	m-trifluormetilbencilo	6-m-trifluormetilbencilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-acético,
20.	96	p-fluorbencilo	6-p-fluorbencilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	97	2-feniletilo	6-(2-feniletilo)-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	98	2-m-clorofeniletilo	6-(2-m-clorofeniletilo)-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
25.	99	2-m-trifluormetilfeniletilo	6-(2-m-trifluormetilfeniletilo)-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	100	2-p-fluorfeniletilo	6-(2-p-fluorfeniletilo)-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
30.			

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I	
5.	101	fenoximetilo	6-fenoximetil-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	102	m-clorofenoximetilo	6-m-clorofenoximetil-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	103	m-trifluormetilfenoximetilo	6-m-trifluormetilfenoximetilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
10.	104	p-fluorfenoximetilo	6-p-fluorfenoximetilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	105	o-clorofenoximetilo	6-o-clorofenoximetilo-3,6-dimetil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético.

15. Análogo al ejemplo 66 se obtiene de anhídrido de ácido citracóico y los correspondientes 2-hidroxi-tioles de fórmula III ($R^2 = H$), los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 106 hasta 119:

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I	
20.	106	H	Acido 3-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	107	butilo	6-butil-3-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	108	pentilo	6-pentil-3-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	109	4-metilpentilo	6-(4-metilpentil)-3-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
25.	110	octil	6-octil-3-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	111	bencilo	6-bencilo-3-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
	112	m-clorobencilo	6-m-clorobencilo-3-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético,
30.	113	m-trifluormetilbencilo	6-m-trifluormetilbencil-3-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético.

Ejemplo	Significado de -B-R ³ en el compuesto de fórmula III	Compuesto de fórmula I	
5.	114	2-pentiletilo	6-(2-feniletíl)-3-metil-2-oxo-1,4-oxatían-3-acético,
	115	2-m-clorofeniletílo	6-(2-m-clorofeniletíl)-3-metil-2-oxo-1,4-oxatían-3-acético
	116	2-m-trifluorometílfeniletílo	6-(2-m-trifluorometílfeniletíl)-2-oxo-1,4-oxatían-3-acético,
	117	fenoximetílo	6-fenoximetíl-3-metil-2-oxo-1,4-oxatían-3-acético,
10.	118	m-clorofenoximetílo	6-m-clorofenoximetíl-3-metil-2-oxo-1,4-oxatían-3-acético,
	119	m-trifluorometílfenoximetílo	6-m-trifluorometílfenoximetíl-3-metil-2-oxo-1,4-oxatían-3-acético.

EJEMPLO 120

15. (a) Una mezcla de 2,6 g de maleinato de monometílo, 3,2 g de 2-hidroxi-2-metil-heptan-1-tíol, 0,5 cc de píridina, y 120 cc de cloruro metilénico se agita durante tres horas a 30° y después de la elaboración usual se obtiene el 6-hidroxi-3-hidrocarbonil-6-metil-4-tia-undecanato de metílo.

20. (b) 2,7 g de 6-hidroxi-3-hidrocarbonil-6-metil-4-tia-undecanato de metílo se hierve con 3,3 g de disulfuro de α, α -dipíridilo y 5,4 g de trifenílfosfina durante 5 horas en 105cc y después de la elaboración usual se obtiene el ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatían-3-acetato de metílo.

25. RMN: 3,88 (q), 1,54 (s), 0,9 (t)

30. (c) 2,7 g de 6-hidroxi-3-hidrocarbonil-6-metil-4-tia-undecanato de metílo y 1,25 g de SOCl₂ se agita durante dos horas en 40 cc de cloroformo a temperatura ambiente, se hierve brevemente, después de enfriar se agregan 0,5 cc de píperidina disueltas en 20 cc de cloroformo, se agita aún durante una hora a 30° y después de la elaboración usual se ob-

tiene el ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3- acetato de metilo;

RMN: 3,88 (q), 1,54 (s), 0,9 (t).

5. Los ejemplos a continuación se refieren a mezclas de compuestos de fórmula I con los excipientes o agentes auxiliares usuales en la farmacia que se pueden emplear, ante todo, como medicamentos:

Ejemplo A: tabletas

10. Una mezcla compuesta de 30 g de la sal sódica del ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético, 50 g de lactosa, 16 g de fécula de maíz, 2 g de polvo de celulosa, y 2 g de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 10 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: grageas

15. Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se topan en la forma usual de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

Ejemplo C: Ampollas

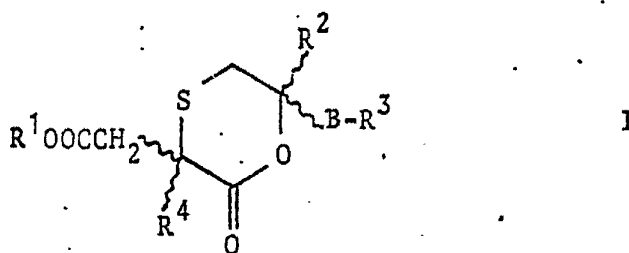
20. 10 g de ácido 6-pentil-6-metil-2-oxo-1,4-oxatian-3-acético se disuelve en una mezcla de 9,5 litros de agua dos veces destilada y 0,5 litros de etilenglicol, se filtra en forma estéril bajo condiciones estériles se llenan cada vez 13 cc de la solución obtenida en ampollas que a continuación se cierra.

25. En forma análoga se obtienen tabletas, grageas y ampollas que contiene una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

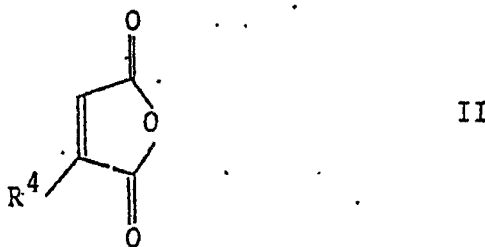
30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-

REIVINDICACIONES

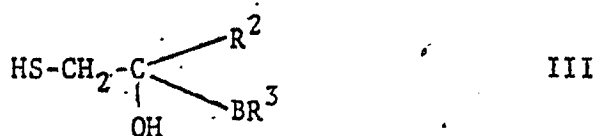
1.- Procedimiento para la obtención de 1,4-oxatianos de fórmula general:



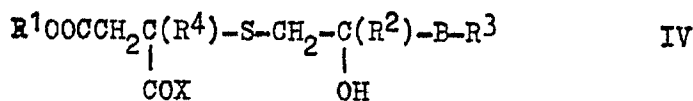
donde R¹ significa H o alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R² significa H o alquilo, con 1 - 4 átomos de carbono, R³ significa H, alquilo con 1 - 8 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustituido por F, Cl, Br OH, OCH₃, CF₃ o NO₂, R⁴ significa H o CH₃ y B significa un enlace CC simple, -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂O-, y una línea ondulada (~~~~) indica que estos enlaces pueden estar en la posición α ó β, y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



donde R⁴ tiene el significa indicado, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



donde R², R³ y B tienen los significados arriba indicados, o porque un compuesto de fórmula IV



Handwritten signature

- donde X significa OH, Cl, Br o I y $R^1 - R^4$ y B tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un medio disociador de HX, y/o porque un compuesto de fórmula I ($R^1 = H$) se transforma por reacción con un agente esterificador en otro compuesto de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 - 4 átomos de carbono), y/o porque un compuesto de fórmula I se separa en sus racematos y/o enantiómeros, y/o porque un compuesto de fórmula I ($R^1 = H$) por reacción con una base se transforma en sus sales fisiológicamente compatibles, y/o se libera de una de sus sales por reacción con un ácido.
- 5.
- 10.

2.- Procedimiento para la obtención de 1,4-oxatianos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

- Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.
- 15.

Madrid, 25 SET. 1978

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

L. M. ... y F. ...
p. p. ...

