

20 NOV 1976

NÚMERO	469863
FECHA DE PRESENTACION	13.10.1970

10 A1



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la solicitud depositada en el Registro de la Propiedad Industrial, el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
46937/76	24 Abril 1976	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C29/00 // A61K 31/045	458.420
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Método de preparar nuevos derivados de poliprenilo"		
71 SOLICITANTE (S)		
SANKYO COMPANY LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-6, 3-Chome, Nihombashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Hiroshi Mishima, Akira Ogiso y Shinsaku Kobayashi		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
M. Curell Sufiol		

ING/AV/33635  
EX-GB

**POOR  
QUALITY**

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de SAN KYO COMPANY LIMITED, de nacionalidad japonesa, domiciliada en 1-6, 3-Chome,

5. Nihombashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japón, por "Método de preparar nuevos derivados de poliprenilo", con prioridad de la solicitud japonesa 46937/76 de fecha 24 Abril 1976. - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

10. La presente invención se refiere a un método de preparar nuevos derivados de poliprenilo. - - - - -

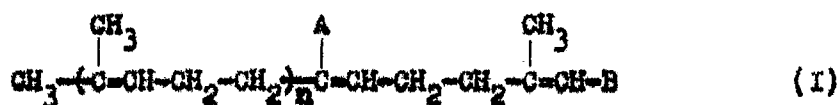
15. Es sabido que el Gefarnato (farnesilacetato de geraniol), un compuesto de poliprenilo, es activo contra úlceras [E. Adami et al, Arch. Int. Pharmacodyn., 147, No. 1-2, 113 (1964)]; sin embargo, existe una creciente demanda de fármacos nuevos y mejorados para el tratamiento de una amplia variedad de úlceras, particularmente úlceras pépticas, tales como úlceras gástricas o úlceras duodenales. En la solicitud de patente española 453.455, del mismo solicitante, los inventores han descrito y reivindicado la preparación de

ciertos nuevos derivados de poliprenilo y han ilustrado su utilización en el tratamiento de úlceras pépticas. - - - - -

5. Los inventores han descubierto ahora la preparación de algunos otros derivados de poliprenilo que son muy eficaces contra las úlceras pépticas. Los compuestos preparados según la invención poseen una pluralidad de dobles enlaces y pueden por lo tanto existir en forma de varios isómeros geométricos; estos isómeros se denominan según la convención E-Z propuesta por la International Union of Pure and Applied Chemistry en J. Or. Chem., 35, 2849 (1970). - - - - -

10.

Así, los compuestos preparados según la presente invención son derivados de poliprenilo que tienen la fórmula general (I): - - - - -



15. En la que A representa un grupo de fórmula  $-\text{COOR}^2$  (en que  $\text{R}^2$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de metal, un radical de una base orgánica o un grupo alquilo), B representa un grupo hidroximetilo  $-\text{CH}_2\text{OH}$  y  $n$  es 0 ó un entero de 1 a 47. - - - - -

20. Son ejemplos preferidos del grupo  $\text{R}^2$ : un átomo de hidrógeno; un metal alcalino, tal como sodio o potasio; un metal alcalinotérreo, tal como calcio o bario; otro átomo de

metal capaz de formar una sal, tal como aluminio o bismuto; una base orgánica capaz de formar una sal, tal como piridina o dietanolamina; o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, hexilo, heptilo u octilo. - - - - -

5.

Los compuestos más preferidos preparados según la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en que R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de metal, una base orgánica o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y n es 0, 1 ó 2. - - - - -

10.

Los siguientes son ejemplos representativos de derivados de poliprenilo de la fórmula general (I): - - - - -

(1) 7-etoxicarbonil-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol y - - - - -

15.

(2) 7-carboxi-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol y los correspondientes metil- y etilésteres. - - - - -

Debido a que los varios dobles enlaces de los derivados de poliprenilo de la fórmula general (I) pueden asumir varias configuraciones, los compuestos preparados según la invención pueden existir según varios isómeros geométricos y la presente invención prevé tanto el uso de los isómeros individuales como de las mezclas de dos o más isómeros. Así,

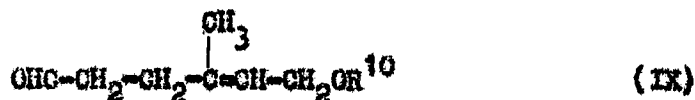
20.



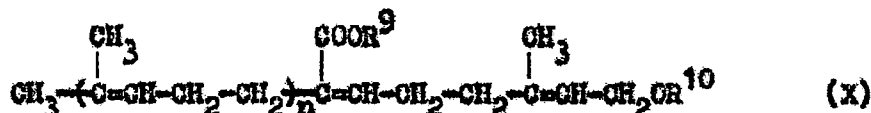
con un compuesto de la fórmula (VIII): - - - - -



(en que R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y representan cada uno un grupo alquilo que tiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono) y un compuesto de fórmula (IX): - - - - -



5. (en que R<sup>10</sup> representa un grupo protector de hidroxil) en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (X): - -



(en que R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y n son como se ha definido anteriormente) y, si es necesario, eliminando el grupo protector de hidroxil y, si se requiere, el correspondiente ácido carboxílico, hidrolizando el éster resultante. - - - - -

10. No existe límite particular en cuanto a la naturaleza del grupo protector de hidroxil, con la condición de que las otras partes de la molécula no sean afectadas cuando el grupo protegido se convierte en un grupo hidroxil libre. Son ejemplos de grupos protectores adecuados: grupos heterocíclicos de 5 ó 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno y/o de azufre en el anillo y que pueden tener uno o más substituy

- yentes alcoxi, por ejemplo grupos 2-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropirranilo, 2-tetrahidrotienilo, 2-tetrahidrotiopirranilo o 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo; grupos alcoxi-(alquilo inferior), por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo, isobutoximetilo, 1-etoxietilo, 1-etoxipropilo o 1-metoxi-1-metilmetilo; grupos tri-(alquilo inferior)-silo, por ejemplo trimetilsilo, trietilsilo, tri-n-propilsilo, trisopropilsilo, tri-n-butilsilo o trisobutilsilo; y grupos acilo alifáticos o aromáticos, por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo o benzofilo. Son grupos protectores particularmente preferidos los grupos 2-tetrahidropirranilo, metoximetilo, trimetilsilo, acetilo y benzofilo. - - - - -
- 5.
- 10.

- La reacción de condensación del compuesto (VII), del compuesto (VIII) y del compuesto (IX) es una reacción modificada de Wittig realizada en presencia de una base y preferentemente de un disolvente. No existe límite particular en cuanto a la naturaleza de la base empleada, aunque es preferentemente una de las propuestas para la reacción modificada de Wittig por W.S. Wadsworth y W.D. Emmons [J. Amer. Chem. Soc., 83, 1733 (1961)]. Las bases preferidas son alquil-líticas (tales como n-butil-lítico o t-butil-lítico), hidruros de metales alcalinos (tales como hidruro sódico), hidruros de metales alcalinotérreos (tales como hidruro cálcico), amidas de metales alcalinos (tales como amida sódica o amida potásica) y aloóxidos de metales alcalinos (tales como metóxido sódico).
- 15.
- 20.
- 25.

- dico, etóxido sódico, etóxido potásico o t-butóxido potásico). No existe tampoco límite particular en cuanto a la naturaleza del disolvente empleado, siempre que no afecte adversamente a la reacción. Los disolventes preferidos son: éteres, tales como dietiléter, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos alifáticos, tales como n-heptano o n-hexano; hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o dicloruro de etileno; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno; alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o t-butanol; amidas de ácidos dialquilalifáticos, tales como dimetilformamida o dietilformamida; o dimetilsulfóxido. El disolvente se elegirá en general teniendo en cuenta la base empleada. Tampoco existe límite particular en cuanto a la temperatura de reacción, aunque los inventores prefieren que la reacción se realice a una temperatura de 0 a 70°C y en una corriente de gas inerte, tal como nitrógeno, helio o argón.
- 5.
- 10.
- 15.

- El proceso más preferido es como sigue: en primer lugar, se disuelve el compuesto (VIII) en un disolvente orgánico (tal como 1,2-dimetoxietano) y luego, manteniendo la solución bajo una corriente de un gas inerte (tal como argón) y manteniendo la temperatura entre 0°C y la ambiente, se añade una base (tal como hidruro sódico), a lo que sigue el compuesto (VII) a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 50°C. Se añade entonces otra cantidad de la base a unos 0°C, a lo que sigue el compuesto (IX) a una temperatura
- 20.
- 25.

ra de entre la ambiente y 50°C. El tiempo requerido para la reacción dependerá de la base empleada y la temperatura de reacción, aunque es en general de 2 a 5 horas. - - - - -

5. Acabada la reacción, puede recuperarse el deseado compuesto (X) de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo se añade primero hielo-agua a la mezcla de reacción y luego la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, tal como n-hexano. El extracto orgánico se lava y se seca, después de lo cual el disolvente se separa por evaporación dando el compuesto deseado. Este compuesto puede purificarse adicionalmente, si es necesario, por medios convencionales, tales como cromatografía en columna o cromatografía en capa delgada. - - - - -
- 10.

15. La reacción empleada para eliminar el grupo protector de hidroxil del compuesto de fórmula (X) resultante dependerá de la naturaleza del grupo protector empleado. Por ejemplo, si el grupo protector es un grupo heterocíclico (tal como 2-tetrahidropirranilo) o un grupo alcoxialquilo (tal como metoximetilo), puede eliminarse fácilmente por simple contaminación del compuesto (V) con un ácido. Los ácidos preferidos son los ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido p-toluenosulfónico, y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de un disolvente, pero la presencia de un disolvente permite
- 20.
- 25.

5. que la reacción tenga lugar más suavemente, y por lo tanto se prefiere así. Los disolventes preferidos son agua, alcoholes (tales como metanol o etanol) y mezclas de agua con uno o más de estos alcoholes. No existe límite particular en cuanto a la temperatura de reacción, pero la temperatura ambiente es conveniente y, por lo tanto, preferida. - - - - -

10. Por otra parte, si el grupo protector de hidroxilo es un grupo trialquilsililo (tal como trimetilsililo) puede eliminarse fácilmente por contactación del compuesto (V) con agua o con una disolución acuosa de un ácido o de una base. Los ácidos adecuados son ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético o ácido propiónico, y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos (tales como hidróxido potásico), hidróxidos de metales alcalinotérreos (tales como hidróxido cálcico), carbonatos de metales alcalinos (tales como carbonato potásico) y carbonatos de metales alcalinotérreos (tales como carbonato cálcico). No existe límite particular en cuanto a la temperatura de reacción pero la temperatura ambiente es conveniente y, por lo tanto, preferida. - - - - -

25. Cuando el grupo protector es un grupo acilo (por ejemplo acetilo o benzilo), puede eliminarse fácilmente por hidrólisis o alcoholisis convencionales utilizando una base o un ácido, preferentemente un base. Las bases preferidas

- son hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos (tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido bórico) y carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos (tales como carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato cálcico). La reacción se realiza preferentemente en agua, en un disolvente orgánico (tal como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol o n-propanol, o un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano) o en una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos. No existe límite particular en cuanto a la temperatura de reacción pero, en general, los inventores prefieren emplear una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. - - - - -
- 5.
- 10.

- El tiempo requerido para la reacción de eliminación del grupo protector de hidroxil dependerá en gran manera de la naturaleza del grupo protector empleado. - - - - -
- 15.

Cuando se utiliza una base como reaccionante, puede efectuarse la simultánea hidrólisis del grupo éster. - -

- A menos que el grupo éster se haya hidrolizado por medio de la eliminación del grupo protector de hidroxil, el producto resultante será un éster de ácido carboxílico de fórmula (VI) en que  $R^8$  representa un grupo alquilo que tiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Este puede convertirse en el correspondiente ácido carboxílico por cualquier proceso convencional de hidrólisis o alcoholisis, en presencia de una base utilizada comúnmente para convertir un grupo
- 20.
- 25.

éster en un ácido. Los ejemplos de bases que pueden emplearse son hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos (tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido bórico) y carbonatos de metales alcalinos (tales como carbonato sódico o carbonato potásico). La reacción se efectúa preferentemente en presencia de agua o de un disolvente orgánico (tal como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol o n-propanol o un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano) o de una mezcla de uno o más de estos disolventes orgánicos con agua. No existe límite particular en cuanto a la temperatura de reacción, aunque la reacción se efectúa preferentemente a una temperatura de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. - - - - -

Acabada la reacción, el deseado compuesto de fórmula (V) puede recuperarse de la mezcla de reacción por medios convencionales y, si se desea, convertirse en la correspondiente sal metálica o de base orgánica. El compuesto puede purificarse adicionalmente, si es necesario, por medios convencionales, tales como cromatografía en columna o cromatografía en capa delgada. - - - - -

Los derivados de poliprenilo de fórmula general (I) tienen una actividad supresora de las úlceras, como lo demuestran los siguientes datos de ensayos farmacológicos. - -

25. (1) Inhibición de la ulceración provocada por reserpina en ratones:

El método empleado para la producción y la valoración

ción de las úlceras provocadas por reserpina fue esencialmente el descrito por C. Blackmann, D.S. Campion y P. N. Fastier en *The British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 14, 112 (1959). El experimento se realizó en ratones macho de la cepa ddY con un peso corporal de 28-33 g. Los ratones recibieron una inyección intraperitoneal con el compuesto de ensayo especificado en la Tabla 1 a una dosis de 0,3 moles por kg. A los 30 minutos, se administró reserpina subcutáneamente a una dosis de 10 mg/kg. Después de 18 horas de la administración de la reserpina, los animales se sacrificaron y se extrajo el estómago. El estómago se hinchó con 2 ml de formalina al 0,5% y se fijó. Entonces se abrió, cortándolo a lo largo de la curva mayor y se midió el área ulcerada total con la ayuda de un microscopio estereoscópico. El área ulcerada total (mm<sup>2</sup>) era la suma de las áreas (longitud x anchura) de cada úlcera. Se compararon las áreas ulceradas del grupo tratado y de un grupo de control y se calcularon las relaciones inhibitorias. Los resultados se ilustran en la Tabla 1. - - - - -

20. (2) Inhibición de la ulceración provocada por "stress" en ratones

El método empleado para la producción y la valoración de las úlceras provocadas por "stress" fue esencialmente el descrito por S. Yano y N. Harada en *The Japanese Journal of Pharmacology*, 23, 57 (1973), utilizando ratones macho de la cepa ddY con un peso corporal de 28-32 g. Los

animales se colocaron bajo represión en una jaula de "stress" y se sumergieron verticalmente durante 8 horas hasta el nivel de su xifoides en un baño de agua mantenido a  $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Al final del período de "stress", los animales se sacrificaron. Se sacaron sus estómagos y se fijaron con formalina. Entonces los estómagos se abrieron y se examinaron por lo que se refiere a las lesiones. Se calculó el "índice de úlceras" como suma de la longitud de las lesiones descubiertas. El efecto inhibitor de úlceras de las drogas indicadas en la **Tabla 2** se determinó por administración oral de las mismas a los animales de ensayo a una dosis de 1 mmol por kg inmediatamente antes de someter los animales a "stress". Como controles se realizaron experimentos similares sin administración de ninguna droga inhibitora de úlceras y utilizando la conocida droga Gefarnato. De estos resultados se calculó la relación inhibitora (%) y los resultados se indican en la **Tabla 2**. - - - - -

Tabla 1

Compuesto de ensayo	Número de ratones	Relación inhibitora (%)
Compuesto I	5	49
Compuesto II	5	50
Gefarnato	5	10

Tabla 2

Compuesto de ensayo	Número de ratones	Relación inhibidora (%)
Compuesto I	10	100
Compuesto II	10	80
Gefarnate	10	52

Los compuestos de ensayo utilizados en este experimento y a los que se hace referencia en las Tablas 1 y 2 son como sigue: - - - - -

5. (I): (E,Z,E) y (E,E,E)-7-carboxi-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol; - - - - -

(II): (E,Z,E) y (E,E,E)-7-oxocarbonyl-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol. - - - - -

10. Como puede verse de los resultados dados anteriormente, los compuestos preparados según la invención son valiosos en el tratamiento de úlceras pépticas. - - - - -

15. Según ello, la invención provee también a la preparación de una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) junto con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica puede formularse de la manera convencional, utilizando vehículos o diluyentes farmacéuticos, sólidos o líquidos y opcionalmente

también coadyuvantes farmacéuticos, de un tipo adecuado al tipo de administración que se provea. Los compuestos pueden administrarse parenteralmente (por inyección subcutánea o intramuscular) u oralmente en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, gránulos o polvos. La dosis a administrar dependerá del estado, la edad y el peso del paciente y del modo de administración; sin embargo, la dosis para adultos es preferentemente de 10 a 1.000 mg por día, que se administran en una sola toma o en varias tomas, de 2 a 4 veces por día. - -

10. La preparación de los compuestos según la presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes Ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

15. (E,Z,E) y (E,E,E)-7-oxocarbonil-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatracen-1-ol

20. A una suspensión de 0,75 g de hidruro sódico al 63,8% en 30 ml de dimetoxietano se le añadió gota a gota una disolución de 4,5 g de fosfonacetato de trietilo en 5 ml de dimetoxietano a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Además, se añadieron 5,6 g de yoduro de homogeranilo y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y entonces se añadieron 0,75 g de hidruro sódico y se realizó agitación durante 1 hora. Se añadieron gota a gota 3,4 g de (E)-6-acetoxi-

4-metil-4-heptenal y la reacción se realizó a 50°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con n-hexano. La capa de hexano se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separó por destilación. La sustancia aceitosa así obtenida se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 4,7 g de acetato de (E,E,E) y (Z,E,E)-7-oxocarbonil-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol. - - - - -

10. Se disolvieron 1,3 g del acetato así obtenido en metanol y se añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico-metanol al 9%. La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Acabada la reacción, se añadió agua y se realizó extracción con n-hexano. La capa de hexano se lavó con agua, se secó y el disolvente se separó por destilación. El residuo resultante se purificó por medio de una cromatografía en gel de sílice (30 g) para proporcionar 850 mg del producto final. - - - - -

20. Espectro de RMN delta ppm (CCl<sub>4</sub>): 1,22 (3H, triplete), 1,51 (6H, singlete), 1,61 (6H, singlete), 1,9-2,5 (12H, multiplete), 3,95 (2H, doblete), 4,08 (2H, cuarteto), 5,0-5,4 (3H, multiplete), 5,71, 6,85 (1H, triplete respectivamente) - - - - -

25. Espectro de IR en cm<sup>-1</sup> (película líquida): 3450, 1710, 1642, 1375, 1265, 1200, 1185, 1105, 1090, 1060, 1020.

Ejemplo 2

(E,Z,E) y (E,E,E)-7-carboxi-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol

5. A una disolución de 1,0 g del acetato de (E,Z,E) y (E,E,E)-7-oxocarbonil-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol obtenido en el proceso del Ejemplo 3 en 20 ml de metanol se le añadieron 10 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico-metanol al 5% y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 7 horas. Acabada la reacción, la mezcla de
10. reacción se aciduló con ácido clorhídrico y se extrajo con etiléter. La capa de éter se lavó con agua, se secó y el disolvente se separó por destilación. La sustancia aceitosa resultante se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (15 g) para proporcionar 700 mg del
15. producto final. - - - - -

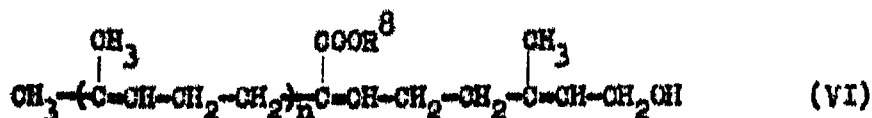
Espectro de RMN delta ppm ( $CDCl_3$ ): 1,54 (6H, singlete), 1,65 (6H, singlete), 1,9 - 2,6 (12H, multiplete), 4,05 (2H, doblete), 5,04 (2H, multiplete), 5,40 (1H, doblete), 6,49 (1H, singlete ancho) - - - - -

20. Espectro de IR  $cm^{-1}$  (película líquida): 3300, 1700, 1640, 1396, 1220, 1160, 1050, 1030, 970, 900, 755

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plzas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

REIVINDICACIONES

1.- Método de preparar nuevos derivados de polipropileno y, más particularmente, de preparar un compuesto de fórmula (VI): - - - - -



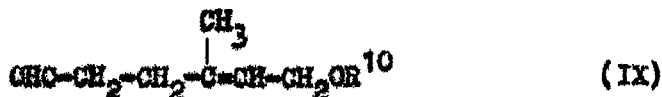
5. (en que R<sup>8</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono y n es 0 o un entero de 1 a 4) o una sal del mismo, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (VII): - - - - -



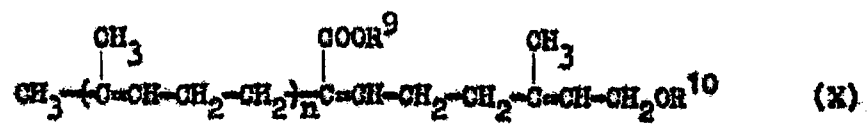
10. (en que X representa un átomo de halógeno y n es como se ha definido anteriormente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII): - - - - -



(en que R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y representan cada uno un grupo alquilo) y con un compuesto de fórmula (IX): -



(en que R<sup>10</sup> representa un grupo protector de hidroxilo) en presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (X):



(en que R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y n son como se ha definido anteriormente);

5. eliminándose, si es necesario, el grupo protector de hidroxilo; y/o hidrolizándose, si es necesario, el éster resultante; y opcionalmente se hace reaccionar el compuesto producido con una base orgánica o inorgánica. - - - - -

10. 2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, tal como sodio o potasio; un metal alcalinotérreo, tal como calcio o bario; otro átomo de metal capaz de formar una sal, tal como aluminio o bismuto; una base orgánica capaz de formar una sal, tal como piridina o dietanolamina; o un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo
15. un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, n-pentilo, hexilo, heptilo u octilo. - - - - -

20. 3.- Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se actúa de forma que se produzca uno de los siguientes compuestos: 7-carboxi-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol; 7-etoxicarbonil-3,11,15-trimetil-2,6,10,14-hexadecatetraen-1-ol. - - - - -

4.- "METODO DE PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE POLI-  
PRENIO". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la  
presente memoria que consta de veinte hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

5.

MADRID 13 Mayo 1978

P. A. M. CURELL SUÑOL



maf.

**POOR  
QUALITY**