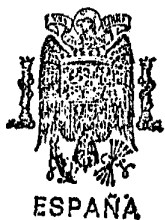


IN.-



20 DIC. 1978

19 ES	21 NUMERO	22 A I
	471239	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	28-6-1.978	

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

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
78179/77	29-6-1.977	Japón
98024/77	15-8-1.977	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D. j A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN METODO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE TIAZOLIDINA.

71 SOLICITANTE (S)

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 35, Hirano-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka-shi - OSAKA - Japón

72 INVENTOR (ES)

Katsuo Arimura; Shu Murakami y Taichi Oka, de nacionalidad japonesa, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

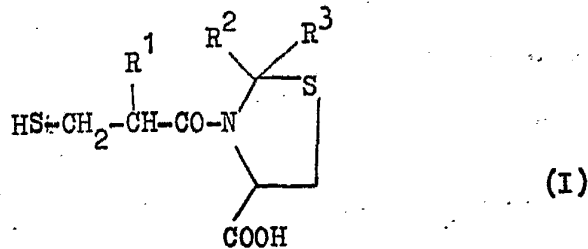
73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

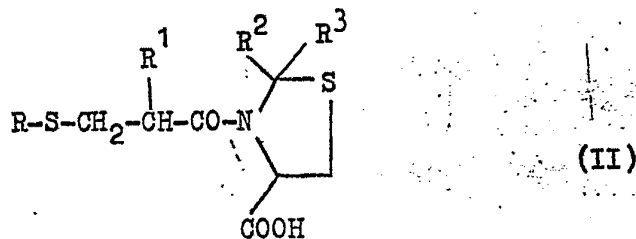
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un método de producción  
de compuestos de tiazolidina terapéuticamente valiosos de  
fórmula:



10 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> es hidró-  
geno o metilo y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno de ellos hidrógeno,  
alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo  
o butilo) o fenilo que puede estar sustituido por lo menos con  
un sustituyente en cualquier posición o posiciones del núcleo  
15 fenílico, estando seleccionado independientemente cada sus-  
tituyente entre halógeno (F, Cl, Br o I), alquilo inferior  
(v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo), alco-  
xi inferior (v.g. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o bu-  
toxi), hidroxilo y nitro o bien R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> unidos forman un grupo  
alquileno (v.g. tetrametileno o pentametileno).

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser producidos por  
hidrólisis de un compuesto de fórmula:



30 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos anteriormente y R es  
alcanóilo inferior (v.g. acetilo, propionilo o butirilo) o  
alquil(inferior)carbamoilo (v.g. metil-, etil-, propil-,  
isopropil-, butil-, isobutil-, pentil- o hexil-carbamoilo).

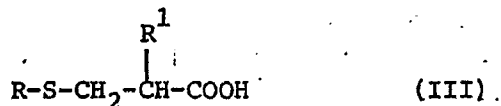
1

La hidrólisis se realiza habitualmente en presencia de una sustancia básica como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrógeno-carbonato sódico, hidrógeno-carbonato potásico, amoníaco o hidrazina o en presencia de un ácido mineral como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente inerte como agua, metanol o etanol, a la temperatura ambiente y preferiblemente en atmósfera inerte.

5

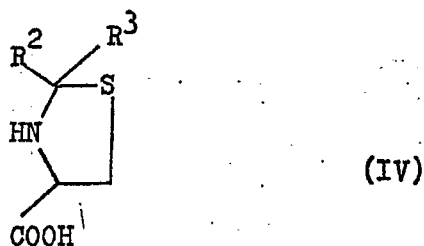
Los compuestos de partida de fórmula (II) pueden ser preparados, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado funcional de un ácido carboxílico de fórmula:

10



donde R y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente, con un ácido 4(R)-tiazolidincarboxílico que se prepara a partir de L-cisteína y de fórmula:

15



20

donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos anteriormente. El derivado funcional del ácido carboxílico de fórmula (III) es, por ejemplo, un haluro de ácido (v.g. un cloruro o un bromuro de ácido), un anhídrido, un anhídrido mixto con un alquilcarbonato o un haluro inorgánico (v.g. cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo o tricloruro de fósforo) o un éster reactivo (v.g. éster p-nitrofenílico o éster policlorofenílico).

25

30

La reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de un aceptor de ácido como trietilamina, dimetilnilina,

1 piridina, hidrógeno-carbonato sódico, carbonato sódico o  
carbonato potásico, en un disolvente inerte como agua, clo-  
ruro de metileno, cloroformo, éter etílico, benceno, tolueno,  
5 dioxano o dimetilformamida, a la temperatura ambiente, calen-  
tando o enfriando.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en  
las sales metálicas como la sal sódica, sal potásica o sal  
cálcica o en sales de bases orgánicas como sal de diciticlo-  
hexilamina, sal de N-metilhexilamina, sal de dietanolamina,  
10 sal de N-metilpiperazina, sal de piridina, sal de pirrolidi-  
na, sal de dimetilamina, sal de dietilamina, sal de brucina  
y sal de N-metil-D-glucamina o en sales de aminoácidos como  
sal de glicina, sal de lisina y sal de arginina.

15 Los compuestos de tiazolidina de la invención se pre-  
sentan como isómeros ópticos, estereoisómeros o como mezcla  
de estos isómeros. Todos ellos están comprendidos dentro de  
los límites de la invención. Si se desea, la mezcla de los  
isómeros puede separarse en los isómeros individuales de  
forma convencional tal como cristalización fraccionada o  
20 cromatografía.

Se supone que la hipertensión constituye un factor  
de riesgo importante en las enfermedades gerontológicas. Se  
han desarrollado diversos agentes anti-hipertensores que  
pueden ser clasificados, excepto en el caso de los agentes  
25 diuréticos, en dos amplias clases, a saber: drogas que  
actúan sobre el sistema nervioso y drogas que actúan direc-  
tamente sobre el sistema vascular. En los últimos años se  
ha prestado gran atención al sistema renin-angiotensin-aldos-  
terona como un importante factor contribuyente a la hiperten-  
30 sión. Esta invención se ha realizado sobre la base del hecho

1 de que los compuestos de tiazolidina de fórmula (I) ejercen  
potente actividad inhibidora del enzima convertidor de la  
angiotensina I y, por lo tanto, son útiles como agentes  
antihipertensores para el tratamiento de la hipertensión  
5 renal, hipertensión maligna e hipertensión esencial.

De acuerdo con los experimentos farmacológicos, los  
compuestos de esta invención presentan actividad inhibidora  
sobre las respuestas vasopresoras en ratas y sobre las res-  
puestas contráctiles de íleo aislado de cobaya a la angio-  
10 tensina I y actividad anti-hipertensora en las ratas espon-  
táneamente hipertensas y en las ratas hipertensas renales.  
Además, los compuestos (I) ejercen menos efectos adversos  
tales como taquicardia, aumento de la formación de edema por  
carragenina y respuestas dolorosas inducidas por la bradiqui-  
15 nina en ratas y presentan un orden muy bajo de toxicidad  
aguda en ratas y ratones.

A la vista de los diversos ensayos que incluyen los  
mencionados anteriormente, los compuestos de la invención  
representados por la fórmula (I), en forma básica o salina,  
20 pueden ser administrados con seguridad en el tratamiento  
de las enfermedades hipertensivas en forma de preparado far-  
macéutico con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecua-  
do y convencional, sin afectar adversamente a los pacientes.

Los preparados farmacéuticos pueden adoptar cualquie-  
25 ra de las formas convencionales como tabletas, cápsulas,  
gránulos, polvos o soluciones inyectables.

La dosis diaria de compuesto (I) o una sal del mismo  
para adultos humanos oscila habitualmente entre 30 mg y  
30 1500 mg para administración oral, en dosis individuales o  
múltiples.

1           La invención será comprendida más claramente mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

5           Se añaden lentamente 1,5 g de ácido 3-(3-metilcarbamoyltiopropionil)-4(R)-tiazolidincarcboxílico a 20 ml de una solución de hidróxido sódico 4N, en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante hora y media. Se añade ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción mientras se enfría con hielo, hasta que el pH es inferior a 3 y después se satura con cloruro sódico. El aceite separado se extrae con éter etílico. El extracto se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo oleoso amarillo pálido se convierte en la sal de dicitclohexilamina de forma convencional, por ejemplo tratando el producto básico con dicitclohexilamina en acetona. Así se obtiene la sal de dicitclohexilamina del ácido 3-(3-mercaptopropionil)-4(R)-tiazolidincarcboxílico como polvo cristalino blanco que funde a 195-197°C (isopropanol).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

25           El material de partida ácido 3-(3-etilcarbamoyltiopropionil)-4(R)-tiazolidincarcboxílico del Ejemplo 1 puede ser preparado por el método siguiente:

30           A una solución de 5,3 g de ácido 3-etilcarbamoyltiopropiónico en 25 ml de benceno anhidro se añaden 5,4 g de cloruro de tionilo a 40-45°C y la mezcla se agita a 45°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El cloruro de 3-etilcarbamoyltiopropionilo así obtenido se agrega a una solución de 4 g de ácido 4(R)-

1 tiazolidincarboxílico y 6,7 g de trietilamina en cloruro de  
metileno, enfriando a  $-10^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agita entre  $-8^{\circ}$   
y  $-5^{\circ}\text{C}$  durante una hora y después a la temperatura ambiente  
5 durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se concentra  
a presión reducida. Al residuo se agrega ácido clorhídrico  
3N mientras se enfría con hielo y el aceite separado se ex-  
trae con cloroformo. El extracto se lava con una solución  
10 saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico  
anhidro y el disolvente se separa por destilación a presión  
reducida. Al residuo oleoso amarillo pálido se agrega ace-  
tato de etilo, el precipitado se recoge por filtración y  
se recristaliza de una mezcla de acetato de etilo y hexano  
para dar ácido 3-(3-etilcarbamoiltiopropionil)-4(R)-tiazol-  
15 idincarboxílico en forma de cristales de color blanco gri-  
sáceo que funden a  $137-139^{\circ}\text{C}$ . Se disuelven 4 g de ese pro-  
ducto en 40 ml de acetona y después se agrega mientras se  
enfria con hielo una solución de 2,5 g de dicitclohexilamina  
en 10 ml de acetona. El precipitado se recoge por filtra-  
ción y se recristaliza de etanol para dar la sal de dicitclo-  
20 hexilamina en forma de polvo cristalino blanco que funde  
a  $180-183^{\circ}\text{C}$ .

#### EJEMPLO 2

25 (A) Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo  
1 pero empleando 1,6 g de ácido 3-(3-etilcarbamoiltio-2-me-  
tilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, se obtiene ácido  
3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico  
como aceite incoloro que cristaliza parcialmente al permane-  
cer en reposo. La sal de dicitclohexilamina del ácido 3-(3-  
30 mercapto-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, pre-  
parada de forma convencional, se presenta como polvo crista-

1 lino blanco que funde a 189-191°C. El ácido libre se obtiene tratando la sal de dicitclohexilamina de forma convencional y funde a 112-114°C.

5 El material de partida, ácido 3-(3-etilcarbamoiltio-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, se obtiene como aceite incoloro por el método del Ejemplo de Referencia 1 empleando 5,7 g de ácido 3-etilcarbamoiltio-2-metilpropionico.

10 (B) Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo de Referencia 1 pero empleando 4 g de cloruro de 3-etilcarbamoiltio-2(S)-metilpropionilo y 2,7 g de ácido 4(R)-tiazolidincarboxílico, se obtiene ácido 3-(3-etilcarbamoiltio-2(S)-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, como aceite incoloro. La sal de dicitclohexilamina correspondiente funde a 121-123°C. El producto ácido se trata de la forma mencionada en el Ejemplo 1 para dar ácido 3-(3-mercapto-2(S)-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico que funde a 112-114°C. La sal de dicitclohexilamina de este producto, preparada de forma convencional, funde a 189-191°C. El ácido libre y su sal son idénticos a los obtenidos por el método (A) antes mencionado, respectivamente.

### EJEMPLO 3

25 Se añade 1 g de ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico a una solución de 0,4 g de hidrato de hidrazina en 15 ml de agua, en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora. Después la mezcla de reacción se trata de la misma manera que en el Ejemplo 1. Así se obtiene el ácido 3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico en forma de polvo cristalino blanco que funde a 112-114°C.

30

1

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

El material de partida ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico del Ejemplo 3 puede ser preparado por el siguiente método:

5

Siguiendo el procedimiento indicado en el Ejemplo de Referencia 1, pero empleando 11,7 g de cloruro de 3-acetiltio-2-metilpropionilo y 9,3 g de ácido 4(R)-tiazolidincarboxílico, se obtiene ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico en forma de aceite. La sal de dicitclohexilamina correspondiente, preparada de forma convencional, se presenta como polvo cristalino blanco con un punto de fusión de 201-203°C, después de recrystalizar dos veces de isopropanol. El ácido libre se obtiene tratando la sal de dicitclohexilamina de forma convencional y se presenta como polvo cristalino blanco con un punto de fusión de 106-108°C.

10

15

EJEMPLO 4

Se añaden lentamente 6 g de ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-(p-clorofenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico a 50 ml de una solución de hidróxido sódico 3N, en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 30 ml de ácido sulfúrico al 30 % a la mezcla de reacción mientras se enfría con hielo y el aceite separado se extrae con éter etílico. El extracto se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El sólido residual se recrystaliza de una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar ácido 2-(p-clorofenil)-3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico como polvo cristalino blanco que

20

25

30

1 funde a 100-103°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

5 El material de partida ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-(p-clorofenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico del Ejemplo 4 puede ser preparado por el siguiente método:

10 A una solución de 5,4 g de ácido 3-acetiltio-2-metilpropiónico en 25 ml de benceno anhidro se añaden 7,1 g de cloruro de tionilo y la mezcla se agita a 50-60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El cloruro de 3-acetiltio-2-metilpropionilo así obtenido se agrega a una solución de 10,7 g de ácido 2-(p-clorofenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico y 8,9 g de trietilamina en cloruro de metileno, mientras se enfría a -10°C y después  
15 la mezcla se agita entre -8° y -5°C durante una hora y a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Al residuo se añade ácido clorhídrico 3N mientras se enfría con hielo y el aceite que se separa se extrae con cloroformo. El extracto se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca  
20 sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se separa por destilación a presión reducida. El residuo oleoso amarillo pálido se disuelve en 50 ml de acetona y después se agrega una solución de 8,2 g de dicitclohexilamina en 20 ml de acetona mientras se enfría con hielo. El precipitado se recoge por filtración y se recristaliza de etanol para dar la  
25 sal de dicitclohexilamina de ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-(p-clorofenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico como polvo cristalino blanco que funde a 233-234°C (desc.).

EJEMPLO 5

30 Una mezcla de 6,6 g de cloruro de 3-acetiltio-2(S)-me-

1 tilpropionilo, 11 g de ácido 2-(p-metoxifenil)-4(R)-tiazolidincarbóxico y 9 g de trietilamina en cloruro de metileno  
se trata de la forma mencionada en el Ejemplo de Referencia  
3 para dar ácido 3-(3-acetiltio-2(S)-metilpropionil)-2-(p-  
5 metoxifenil)-4(R)-tiazolidincarbóxico como aceite amarillo  
pálido,  $\{\alpha\}_D^{25} = +78,5$  (metanol).

Este producto se hidroliza por el método de los Ejem-  
plos 3 o 4. Así se obtiene el ácido 3-(3-mercapto-2(S)-metil-  
propionil)-2-(p-metoxifenil)-4(R)-tiazolidincarbóxico que  
10 funde a 180-182°C,  $\{\alpha\}_D^{25} = +122,9$  (metanol).

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar  
a la del Ejemplo 5 anterior:

(a-1) ácido 3-(3-acetiltio-2(S)-metilpropionil)-2-(3,4,5-tri-  
metoxifenil)-4(R)-tiazolidincarbóxico, aceite;  
15  $\{\alpha\}_D^{25} = +66,1$  (metanol)

(a-2) ácido 3-(3-mercapto-2(S)-metilpropionil)-2-(3,4,5-tri-  
metoxifenil)-4(R)-tiazolidincarbóxico, aceite;  
 $\{\alpha\}_D^{25} = +128,65$  (metanol)

(b-1) ácido 3-(3-acetiltio-2(S)-metilpropionil)-2-(m-nitro-  
20 fenil)-4(R)-tiazolidincarbóxico, aceite;  $\{\alpha\}_D^{25} =$   
 $+35,8$  (metanol)

(b-2) ácido 3-(3-mercapto-2(S)-metilpropionil)-2-(m-nitrofe-  
nil)-4(R)-tiazolidincarbóxico, polvo amorfo; p.f.  
117-125°C

(c-1) ácido 3-(3-acetiltio-2(S)-metilpropionil)-2-(p-fluor-  
25 fenil)-4(R)-tiazolidincarbóxico, aceite;  $\{\alpha\}_D^{25} = +51,5$   
(metanol)

(c-2) ácido 2-(p-fluorfenil)-3-(3-mercapto-2(S)-metilpropio-  
nil)-4(R)-tiazolidincarbóxico, polvo amorfo; p.f.  
30 141-144°C

1 (d-1) ácido 3-(3-acetiltio-2(S)-metilpropionil)-2-(p-bromo-  
fenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, aceite;  $\{\alpha\}_D^{25} =$   
+65,3 (metanol)

5 (d-2) ácido 2-(p-bromofenil)-3-(3-mercapto-2(S)-metilpropio-  
nil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 151-156°C.

Los siguientes compuestos se preparan de forma análo-  
ga a los Ejemplos 1 a 4:

10 (1) sal de diciclohexilamina de ácido 2-(2,4-diclorofenil)-  
3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxí-  
lico, p.f. 200-203°C

(2) ácido 2-(2,6-diclorofenil)-3-(3-mercapto-2-metilpropio-  
nil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 202-203°C (desc.).

15 (3) ácido 2-(o-hidroxifenil)-3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-  
4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 165-166°C;  $\{\alpha\}_D^{25} =$   
+176,0 (metanol)

(4) ácido 3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-2-fenil-4(R)-tiazol-  
idincarboxílico, aceite;  $n_D^{25} = 1,5795$ ;  $\{\alpha\}_D^{25} = -78,2$   
(metanol)

20 (5) ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-(3-mercapto-2-metilpropio-  
nil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, polvo amorfo;  $\{\alpha\}_D^{25} =$   
+135,9 (metanol)

(6) ácido 3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-2-(o-metoxifenil)-  
4(R)-tiazolidincarboxílico, polvo amorfo;  $\{\alpha\}_D^{25} = +169,0$   
(metanol)

25 (7) ácido 3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-2-(m-metoxifenil)-  
4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 116-120°C

(8) ácido 3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-2-(p-metoxifenil)-  
4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 152-154°C

30 (9) ácido 2-(p-etoxifenil)-3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-  
4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 147-148°C

1 (10) sal de dicitclohexilamina de ácido 3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-2-metil-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 175-179°C

5 (11) sal de dicitclohexilamina de ácido 2,2-dimetil-3-(3-mercapto-2-metilpropionil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 171-173°C

(12) ácido 3-(3-mercaptopropionil)-2-(p-tolil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, aceite

10 (13) ácido 4-(3-mercapto-2-metilpropionil)-1-tia-4-azaspiro{4.5}decano-3(R)-carboxílico, p.f. 175-178°C.

Los siguientes compuestos de fórmula (II) se preparan de manera análoga a los Ejemplos de Referencia 1 a 3:

15 (1) sal de dicitclohexilamina de ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-(2,4-diclorofenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 230-232°C

(2) ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-(2,6-diclorofenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 170-175°C

20 (3) sal de dicitclohexilamina de ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-(o-hidroxifenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 198°C (desc.).

(4) sal de brucina de ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-fenil-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 122-123°C

25 (5) ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-(m-metoxifenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, aceite;  $[\alpha]_D^{25} = +128,0$  (metanol)

(6) ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-(p-etoxifenil)-4(R)-tiazolidincarboxílico, aceite;  $[\alpha]_D^{25} = +121,6$  (metanol)

30 (7) sal de dicitclohexilamina de ácido 3-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-2-metil-4(R)-tiazolidincarboxílico, p.f. 210-

1

212°C (desc.).

(8) ácido 3-(3-etilcarbamoiltiopropionil)-2-(p-tolil)-4(R)-  
tiazolidincarboxílico, aceite

5

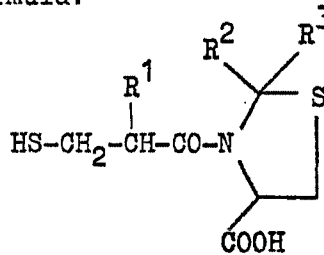
(9) ácido 4-(3-acetiltio-2-metilpropionil)-1-tia-4-azaspiro-  
{4.5}decano-3(R)-carboxílico, p.f. 165-168°C.

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

REIVINDICACIONES

10

1. Un método para la producción de compuestos de tiazolidina de fórmula:

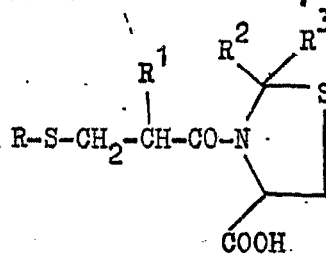


15

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior o fenilo que puede estar sustituido por lo menos con un sustituyente en cualquier posición o posiciones del núcleo fenílico, estando seleccionado independientemente cada sustituyente entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí y nitro o bien R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> unidos forman un grupo alquileo; cuyo procedimiento consiste en hidrolizar un compuesto de fórmula:

20

25



30

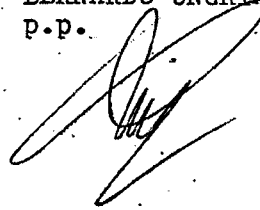
1 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son los definidos anteriormente y R es alca  
noílo inferior o alquil(inferior)carbamoílo y, si se desea,  
convertir el producto así formado en una sal farmacéutica-  
mente aceptable.

5 2. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN METODO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE TIAZOLIDINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de quince páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 28 de Junio de 1.978

BERNARDO UNGRIA  
p.p.



15

20

25

30