

MNL



PATENTE DE INVENCION

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

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	474.584		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			26 Octubre 1.978		

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	846,065		27 Octubre 1.977		ESTADOS UNIDOS

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C		

64	TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 4-{3-{3-{2-{1-HI-DROXICICLOHEXIL) ETIL}-4-OXO-2-TIAZOLIDINIL}PROPIIL}BENZOICO."	

71	SOLICITANTE (S)
MERCK & CO. INC.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
126, East Lincoln Avenue - Rahway, New Jersey - ESTADOS UNIDOS	

72	INVENTOR (ES)
Edward H. Gragoe, Jr. Ta-Jyh Lee; John B. Bicking; Mark G. Bock; George G. Hazen y Ralph P. Volante.	

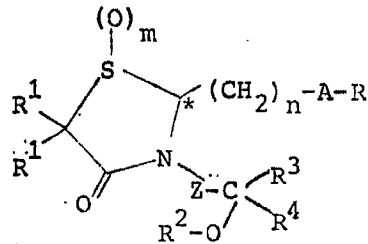
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GUILBURU	

BAD ORIGINAL

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos ácidos interfeni-
len-9-tia-11-oxo-12-azaprostanoicos, sales y derivados de
los mismos, que están representados por la siguiente fór-
mula:

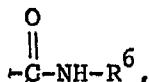


donde R está seleccionado entre el grupo formado por car-
boxi y una sal carboxi que incorpora un catión farmacéutica-
mente aceptable, como los cationes metálicos derivados de
metales alcalinos, metales alcalino-térreos y aminas como
amoníaco, aminas primarias y secundarias e hidróxidos de
amonio cuaternario. Son cationes metálicos especialmente
preferidos los derivados de metales alcalinos, v.g. sodio,
potasio, litio y similares y de metales alcalino-térreos,
v.g. calcio, magnesio y similares y de otros metales como
aluminio, hierro y cinc.

Los cationes farmacéuticamente aceptables derivados
de aminas primarias, secundarias o terciarias o de hidró-
xidos de amonio cuaternario son la metilamina, dimetilamina,
1-metilpiperazina, trimetilamina, etilamina, N-metilhexil-
amina, bencilamina, α -fenetilamina, etilendiamina, piperi-
dina, morfolina, pirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, etanol-
amina, dietanolamina, trietanolamina, tri(hidroximetil)ami-
nometano, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina,
procaína, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetra-
etilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio y similares.

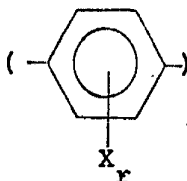
1 R también está seleccionado entre alcóxicarbonilo,
v.g. un carboxiéster de fórmula $-\text{COOR}^5$ donde R^5 es alquilo
de 1 a 10 átomos de carbono.

R está también seleccionado entre el grupo

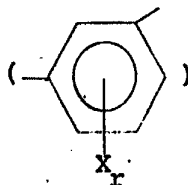


donde R^6 es amino (NH_2) o metilsulfonilo (CH_3SO_2).

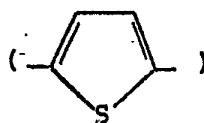
A es un anillo aromático sustituido o no sustituido
o un anillo heterocíclico de 5 miembros conteniendo azufre
10 u oxígeno, preferiblemente un p-fenileno o un m-fenileno o
derivados fenilénicos sustituidos donde uno o los dos hi-
drógenos fenilénicos han sido sustituidos por un grupo me-
tilo o un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, o 2,5-
tienileno o 2,5-furileno. Son ejemplos de estos sustituyen-
tes el p-fenileno



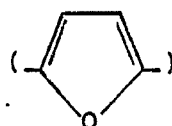
o el m-fenileno



donde X es hidrógeno, cloro o metilo y r es 0, 1 o 2; o
2,5-tienileno



o 2,5-furileno



n es 3 o 4.

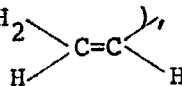
1

m es 0, 1 o 2.

R¹ es hidrógeno, un isótopo del mismo, especialmente deuterio, o metilo.

5

Z es alquileno o alquileno insaturado de 2 o 3 átomos de carbono, preferiblemente etileno (-CH₂CH₂-), trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-), cis-propileno, (CH₂ > C=C <), trans-propileno



leno (CH₂ > C=C < H), o propinileno (-CH₂C≡C-).

10

R² es hidrógeno o alcanoilo inferior, especialmente acetilo.

R³ es hidrógeno o un radical alquilo inferior de cadena lineal de 1 a 3 átomos de carbono.

15

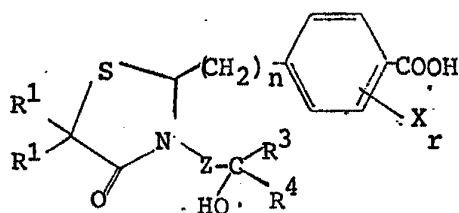
R⁴ es alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, de 3 a 7 átomos de carbono (especialmente propilo, butilo, amilo, isoamilo, heptilo y 1,1-dimetilpentilo), alquilo inferior insaturado como 4-pentenilo, alquilo inferior sustituido como polifluoralquilo, por ejemplo 5,5,5-trifluorpentilo y alcoxi(inferior)metileno como -CH₂-O-R⁷, donde preferiblemente R⁷ está seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, lineal o ramificado, de 2 a 5 átomos de carbono; o bien R³ y R⁴ forman unidos con el átomo de carbono que conecta a R³ con R⁴ un sustituyente cíclico que puede ser un anillo alicíclico, con o sin puente, de 5 a 9 átomos de carbono como ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo o biciclo [3.3.1]nonilo o un anillo heterocíclico que contiene azufre u oxígeno, de 5 a 7 átomos de carbono formadores del anillo, como tetrahidropiranilo o tetrahidrotioplanilo.

20

25

30

Un subgrupo preferido de compuestos de esta invención son los de fórmula:



1
5
donde X es cloro o metilo; r es 0, 1 o 2; n es 3 o 4, R¹
es hidrógeno, deuterio o metilo; Z es etileno, trimetileno,
cis o trans-propenileno o propinileno; R³ es hidrógeno o
10 alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono y R⁴ es 4-pen-
tenilo, 5,5,5-trifluorpentilo o alquilo inferior de cadena
lineal o ramificada, de 3 a 7 átomos de carbono. Son ejem-
plos de compuestos incluidos dentro de este grupo los si-
guientes:

15 ácido 4-{3-{3-(3-hidroxiocil)-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}
benzoico

ácido 4-{3-{3-(3-hidroxi-decil)-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}
benzoico

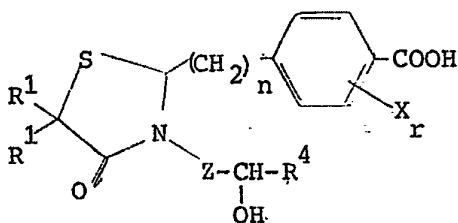
20 ácido 4-{3-{3-(3-hidroxi-4,4-dimetilocil)-4-oxo-2-tiazoli-
dinil}propil} benzoico

ácido 4-{3-{3-(3-hidroxi-7-octénil)-4-oxo-2-tiazolidinil}
propil} benzoico

ácido 4-{3-{3-(3-hidroxi-8,8,8-trifluorocil)-4-oxo-2-tiazo-
lidinil}propil} benzoico y

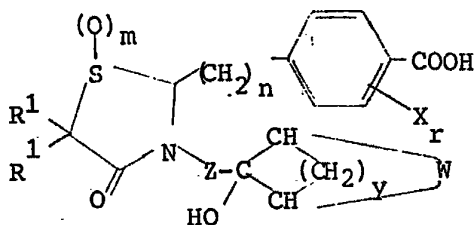
25 ácido 4-{3-{3-(3-hidroxi-3-metilocil)-4-oxo-2-tiazolidinil}
propil} benzoico.

Otro subgrupo preferido de compuestos de esta inven-
ción son los seleccionados del grupo formado por compuestos
de fórmula:



donde X es cloro o metilo; r es 0, 1 o 2; n es 3 o 4; R¹ es hidrógeno, deuterio o metilo; Z es etileno, trimetileno, cis o trans-propenileno o propinileno; y R⁴ es CH₂OR⁷, donde R⁷ es alquilo inferior lineal o ramificado, de 2 a 5 átomos de carbono. Un ejemplo de estos compuestos es el ácido 4-{3-{3-(3-hidroxi-4-própoxi)butil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

Otro subgrupo preferido de compuestos de esta invención está seleccionado entre el grupo formado por compuestos de fórmula:



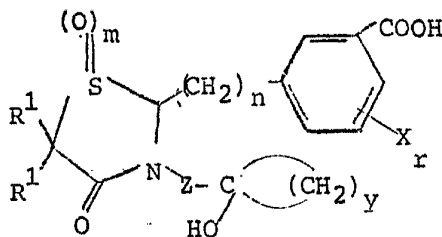
donde X es cloro o metilo; r es 0, 1 o 2; n es 3 o 4; m es 0, 1 o 2; R¹ es hidrógeno, deuterio o metilo; Z es etileno, trimetileno, propenileno o propinileno; y es 0, 2 o 3 y W es polimetileno de 2 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de estos compuestos los siguientes:

ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

- 1 ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclopentil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxicicloheptil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- 5 ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- ácido 4-{3-{3-{2-(9-hidroxi-9-biciclo{3.3.1}nonil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- 10 ácido 4-{4-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}butil}benzoico
- ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxiciclohexil)propil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxiciclohexil)-(Z)-2-propenil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- 15 ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxiciclohexil)-(E)-2-propenil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxiciclohexil)-2-propinil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- 20 ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}-3-clorobenzoico
- ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}-2-clorobenzoico
- ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}-3-metilbenzoico
- 25 ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-1,4-dioxo-4-tiazolidinil}propil}benzoico
- ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico
- 30 ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-5,5-dimetil-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

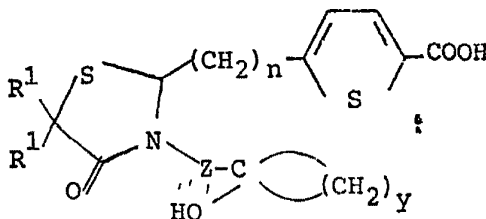
1 ácido 4-[3-[3-[2-(1-hidroxiciclohexil)etil]-5,5-dideuterio-
4-oxo-2-tiazolidinil]propil]benzoico.

5 Otro subgrupo también preferido de esta invención es
el seleccionado entre el grupo formado por compuestos de
fórmula:

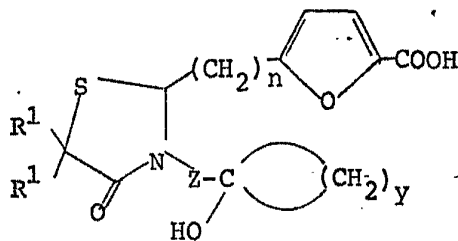


15 donde X es cloro o metilo; r es 0, 1 o 2; n es 3 o 4; m es
0, 1 o 2; R¹ es hidrógeno o metilo; Z es etileno, trimeti-
leno, propenileno o propinileno e y es 4 a 8. Un ejemplo
de un compuesto de este subgrupo es el ácido 3-[3-[3-[2-(1-
hidroxiciclohexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil]propil]benzoico.

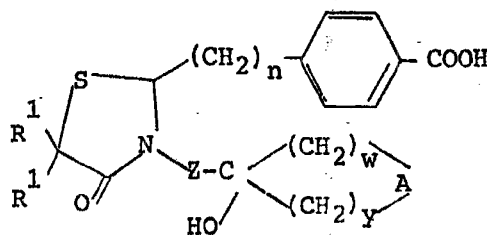
Todavía otros subgrupos de compuestos preferidos de
esta invención son los representados por las fórmulas;



25 donde n es 3 o 4; R¹ es hidrógeno o metilo; Z es etileno,
trimetileno, propenileno o propinileno e y es 4 a 8; un
ejemplo de los cuales es el ácido 5-[3-[3-[2-(1-hidroxici-
clohexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil]propil]tiofen-2-carbo-
xílico;



donde n es 3 o 4; R¹ es hidrógeno o metilo; Z es etileno, trimetileno, propenileno o propinileno e y es 4 a 8; un ejemplo de los cuales es el ácido 5-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}furan-2-carboxílico y



donde n es 3 o 4; R¹ es hidrógeno o metilo; Z es etileno, trimetileno, propenileno o propinileno; w e y son cada uno de ellos 1 a 5 y la suma de w e y es de 4 a 6 y A es oxígeno o azufre.

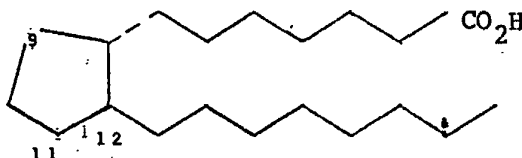
Otros derivados dentro de esta invención son el 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato, hidrazida de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico, N-metilsulfonil-4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzamida y ácido 4-{3-{3-{2-(1-acetoxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

El átomo de carbono en el anillo de tiazolidina marcado con un asterisco (*) es asimétrico en todos los compues-

1 tos de esta invención. En los compuestos donde R³ y R⁴ son
diferentes, el átomo de carbono que lleva estos grupos es
asimétrico. Así, los compuestos de esta invención se obtie-
5 nen como racematos cuando solamente el primer carbono es
asimétrico y se obtienen como mezclas de diastereómeros cuan-
do ambos carbonos son asimétricos. Esta invención incluye
los estereoisómeros separados que son componentes de estas
mezclas de isómeros. Los estereoisómeros separados tienen
10 una actividad biológica similar a la de los racematos y
mezclas diastereoméricas, actividad biológica que varía de
un compuesto a otro.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los compuestos de fórmula I se describen como ácidos
interfenilen-9-tia-11-oxo-12-azaprostanóicos y derivados
de los mismos como medio de describir la relación estructu-
ral con el ácido prostanoico, que tiene el esqueleto carbo-
nado de las prostaglandinas naturales como se indica en la
siguiente fórmula:



ácido prostanoico

25 Las prostaglandinas constituyen una clase de ácidos
grasos C₂₀ altamente funcionalizados. Se ha demostrado que
aparecen ampliamente a bajas concentraciones en los tejidos
de los mamíferos donde son rápidamente anabolizados y cata-
bolizados y presentan un amplio espectro de actividades far-
macológicas entre las que se encuentran papeles prominentes
30 en (a) la hiperemia funcional, (b) la respuesta inflamato-

1 ria, (c) el sistema nervioso central, (d) el transporte de
agua y electrolitos y (e) regulación del AMP cíclico. Otros
detalles relativos a las prostaglandinas pueden encontrarse
5 en recientes revisiones de su química {J.E. Pike, Fortschr.
Chem.Org.Naturst., 28, 313 (1970) y G.F. Bundy, A.Rep.In Med
Chem., 7, 157 (1972)}; bioquímica {J.W. Hinman, A.Rev.Biochem.,
41, 161 (1972)}; farmacología {J.R. Weeks, A.Rev.Pharm., 12,
317 (1972)}; importancia fisiológica {E.W. Horton, Physiol.
10 Rev.49, 122 (1969)} y aplicación clínica general {J.E.
Hinman, Postgrad.Med.J. 46, 562 (1970)}.

De acuerdo con esta invención, se proporciona un nuevo
grupo de ácidos aza-prostanoicos de fórmula I. Sorprendente-
mente, los compuestos de esta invención presentan una gama
específica de actividades biológicas y no poseen el amplio
15 espectro de actividad biológica de las prostaglandinas na-
turales y sus análogos. Los compuestos de esta invención,
por ejemplo, son completamente inactivos en el ensayo de
la prostaglandina del ovario del ratón que mide los aumen-
tos de niveles de adenosin-monofosfato cíclico celular nor-
20 malmente causados por las prostaglandinas y compuestos re-
lacionados.

Además, los compuestos de esta invención son vasodila-
tadores renales muy potentes, eficaces por vía oral, con
una acción biológica sostenida pero con efectos secundarios
25 reducidos y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de
los pacientes con trastornos renales. Dentro de este grupo
se encuentran los pacientes de hipertensión, fallo renal,
fallo cardiaco congestivo, glomerulonefritis, uremia e insu-
ficiencia renal crónica. Los compuestos de esta invención,
30 debido a su actividad vasodilatadora renal, mejoran la fun-

1

ción renal tanto cuando se utilizan solos como en combinación con otros agentes renales. Un ejemplo de compuesto con actividad vasodilatadora renal elevada es el ácido 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil} benzoico.

5

Los compuestos de esta invención también son agentes antihipertensores eficaces por vía oral y como tales son útiles para reducir la presión sanguínea en individuos afectados por este problema. Los compuestos de esta invención son sorprendentemente potentes en su efecto antihipertensor en comparación con los compuestos estructuralmente relacionados.

10

15

Los compuestos de esta invención poseen propiedades complementarias que contribuyen a su mayor utilidad en el tratamiento de las enfermedades renales. Entre estas propiedades se encuentran las actividades antiasmática (broncorrelajante), cardiotónica e inmunorregulante.

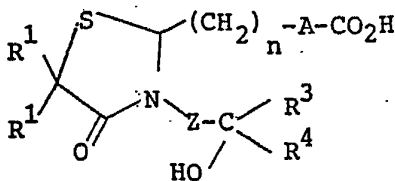
20

Otro campo de utilidad de los compuestos de esta invención es en la prevención del rechazo de los transplantes de órganos.

Procedimientos para la síntesis de los compuestos de esta invención

25

Uno de los grupos preferidos de compuestos de esta invención son los ácidos carboxílicos representados por la fórmula II:



II

30

1 donde A, N, R¹, Z, R³ y R⁴ son los definidos anteriormente. Estos ácidos pueden ser sintetizados por uno cualquiera de los tres procedimientos que se definirán a continuación.

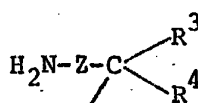
Procedimiento 1

5 Etapa 1: $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-\text{CO}_2\text{R}^8$ III
(R⁸ es alquilo inferior de cadena lineal)

0-5°C

Na₂SO₄

0,5-4 horas



THPO

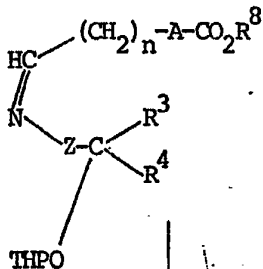
(R³, R⁴ y Z son los definidos anteriormente;

THP = tetrahidropiraniolo)

10

15

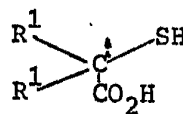
se separa el sólido. V en el filtrado



THPO

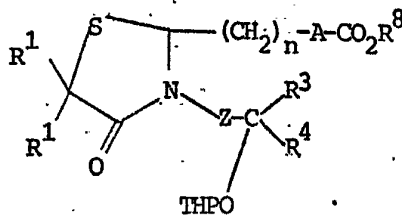
20

benceno-tolueno, reflujo para separar el agua



VI

25

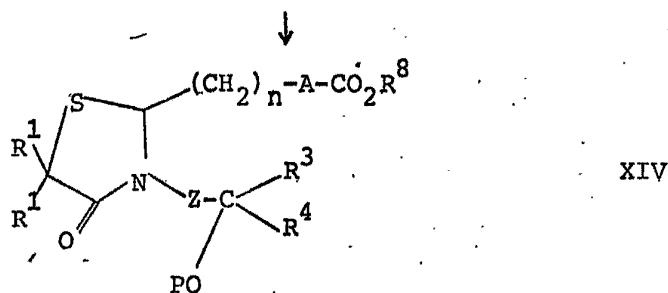


THPO

VII

30

HCl en metanol o etanol, temperatura ambiente, 1-24 horas



hidrólisis ácida
de THP

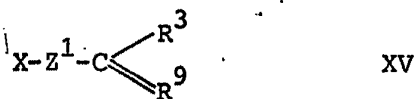


Los ésteres de tiazolidinona XIV (P = acetilo) u VIII se someten a hidrólisis básica como se ha descrito en la última etapa del Procedimiento 1. Así se obtiene el ácido tiazolidinoncarboxílico de fórmula II.

Procedimiento 3: Preparación de II con OH terciario.

R³ es alquilo inferior, R⁴ es un anillo alicíclico o heterocíclico y Z es etileno o trimetileno.

Anión de XII



(X = Br, I;

Z¹ = CH₂-CH₂, -CH₂CH₂CH₂-;

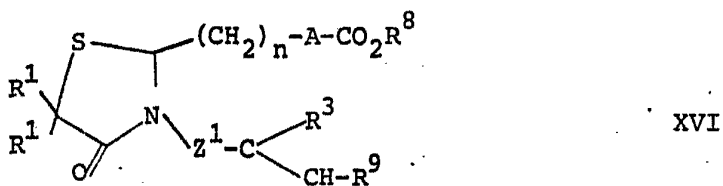
R³ y R⁹ unidos son un anillo alicíclico o heterocíclico o

R³ = alquilo inferior y

R⁹ = alquilo, 3-butenilo o C₃H₉CF₃)

35-75°C

3-10 horas



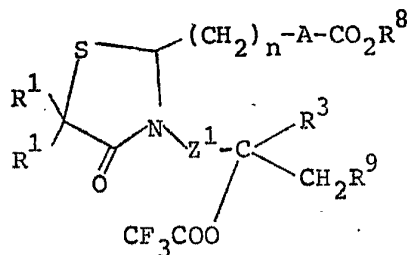
1

CF₃COOH
10-25°C durante 2-
6 horas

XVI



5



XVII

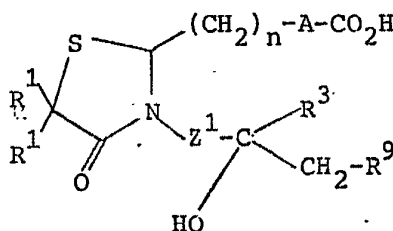
10

(donde todos los grupos son los definidos anteriormente)

hidrólisis básica



15



IIa

(donde todos los grupos son los definidos anteriormente)

20

Alternativamente, puede invertirse el orden de las dos últimas etapas de reacción.

Estos productos pueden ser derivatizados por diversos métodos para formar otros productos de fórmula II por métodos conocidos por los expertos en este campo.

25

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 4-{3-[3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico

Etapas A: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo

Etapas A-1: Preparación de 4-{3-[2-(1,3-dioxolanil)]propil}benzoato de etilo

30

Se agregan 35 ml de una solución 2,29M de n-butil-li-

1 tio en hexano (80 milimoles) a una solución agitada de 8,08 g
 (80 milimoles) de diisopropilamina en 120 ml de tetrahidro-
 furano (THF) anhidro y 10 ml de hexametilfosforamida (HMPA)
5 en atmósfera de nitrógeno. Por posterior adición de 20 ml de
 una solución en tetrahidrofurano de 5,44 g de ácido p-tolui-
 co (40 milimoles) se obtiene una solución pardo verdosa in-
 tensa. La solución de color intenso se agita a 0°C durante
 30 minutos antes de tratarla con 10 ml de una solución de
10 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano en tetrahidrofurano. La mez-
 cla resultante se agita durante 30 minutos y después se apa-
 ga con agua fría. Se separa la fase orgánica y la fase acuo-
 sa se acidula con ácido clorhídrico 2N y después se extrae
 con éter. El último extracto etéreo se lava con agua, se
 seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se con-
15 centra para dar un residuo sólido.

 El residuo sólido se disuelve en 50 ml de dimetilfor-
 mamida (DMF) y después se trata sucesivamente con 69,1 g
 (50 milimoles) de carbonato potásico y 9,36 g (60 milimoles)
20 de yoduro de etilo. La mezcla resultante se agita a la tem-
 peratura ambiente durante 16 horas. Se agrega 1 g adicional
 de yoduro de etilo a la mezcla de reacción y después se ca-
 lienta en un baño de vapor durante 10 minutos. A continua-
 ción se deja enfriar a la temperatura ambiente la mezcla de
25 reacción, se apaga con agua fría y se extrae con éter. El
 extracto etéreo se lava sucesivamente con ácido clorhídri-
 co diluido y bicarbonato sódico al 5 %, se seca sobre sul-
 fato magnésico anhidro, se filtra y se evapora para dar un
 residuo oleoso. Después el residuo se fracciona para dar
30 2 g de benzoato de etilo (p.e. 55-59°C a 0,05 mm Hg) y
 5,81 g (22 milimoles) del compuesto del título deseado (55%

1 p.e. 135-140°C a 0,05 mm).

RMP (CDCl₃) δ: 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 1,76 (2H, m), 2,74 (2H, m), 3,90 (4H, m), 4,40 (2H, q, J = 7 Hz), 4,89 (1H, t), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 8,0 (2H, d, J = 8 Hz).

5 Etapa A-2: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo

Se agita a 50-65°C, durante 4 horas, una mezcla de 0,90 g (3,4 milimoles) de 4-{3-[3-(1,3-dioxolanil)propil]benzoato de etilo, 7 ml de agua y 14 ml de ácido acético más 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter. Después el extracto etéreo se lava dos veces con agua y tres veces con una solución de bicarbonato sódico al 5 % hasta neutralidad, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora para dar el compuesto del título deseado en forma de aceite amarillo pálido.

15

RMP (CDCl₃) δ: 1,40 (3H, t, J = 7 Hz), 1,7-3,0 (6H, m), 4,40 (2H, q, J = 7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8 Hz), 8,0 (2H, d, J = 8 Hz), 9,80 (1H, m).

20

Etapa B: Preparación de 1-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octano

Etapa B-1: Preparación de 3-hidroxicaprilonitrilo

25

Se añaden con precaución 21 ml de una solución 1,9M de n-butil-litio en hexano (40 milimoles) a una solución agitada de 4,04 g (40 milimoles) de diisopropilamina recién destilada en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro, mantenida a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se 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

30

1 mantiene a -78°C durante 30 minutos y después se trata con
una solución de 4,0 g (40 milimoles) de hexanal en 5 ml de
5 tetrahidrofurano anhidro. Después de formarse una solución
reaccionante de color amarillo transparente, se mantiene
una temperatura de -78°C durante 15 minutos más. La solución
reaccionante fría se trata con 50 ml de ácido clorhídrico
2N y se extrae con 100 ml de éter. El extracto orgánico se
lava con 50 ml de agua y 50 ml de solución acuosa de bicar-
bonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfato magnésico, se
10 filtra y se evapora a vacío, dando 5,2 g (92 %) del compues-
to del título en forma de aceite amarillo pálido.

RMP (CDCl_3) δ : 0,97 (3H, t), 2,55 (2H, d), 3,10 (H, s)
y 3,93 (H, s ancho).

15 Etapa B-2: Preparación de 3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ca-
prilonitrilo

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 hidra-
to de ácido p-toluensulfónico y después se diluye con 100 ml
20 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
de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por
evaporación del filtrado a vacío se obtienen 7,9 g (95 %)
del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido.

25 RMP (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t), 2,54 (2H, q) y 4,68 (H, m)

Etapa B-3: Preparación de 1-amino-3-(tetrahidro-2H-piran-2-
iloxi)octano

30 Una solución de 4,05 g (18 milimoles) de 3-(tetrahi-
dro-2H-piran-2-iloxi)caprilonitrilo en 10 ml de éter seco
se agrega gota a gota a una suspensión agitada de 0,76 g

1 (20 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 90 ml de
éter seco, mantenido en atmósfera de nitrógeno. Una vez com-
pletada la adición, se agita la mezcla de reacción y se ca-
5 lienta 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 hidróxido sódico acuoso al 5 %, agregados
gota a gota y con precaución, formándose una suspensión fina
que se enfría y se mantiene a 0-5°C durante 30 minutos y
después se filtra. Por evaporación a vacío del disolvente
10 se obtienen 3,95 g (95 %) del compuesto del título en forma
de aceite amarillo pálido.

RMP (CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t), 2,79 (2H, m) y 4,66 (H,
s ancho).

15 Etapá C: Preparación de 4-{3-{3-(3-hidroxiocetil)-4-oxo-2-
tiazolidinil}propil}benzoato de etilo

Se añaden gota a gota 4,63 g (21 milimoles) de 4-(4-
oxobutil)benzoato de etilo a 4,82 g (21 milimoles) de 1-ami-
no-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octano a la temperatura
20 ambiente. La mezcla resultante se agita durante 15 minutos
antes de agregar 4 g de sulfato sódico anhidro y después
se agita durante una hora. Posteriormente se separa el sól-
ido por filtración y se lava con una pequeña cantidad de
benceno. El filtrado combinado con las aguas de lavado se
25 diluye con 70 ml de benceno y después se trata con 1,93 g
(21 milimoles) de ácido mercaptoacético. La solución resul-
tante se calienta a reflujo en un aparato Dean-Stark duran-
te 3 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a la tem-
peratura ambiente, se lava sucesivamente con ácido clorhídri-
co diluido y bicarbonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfa-
30 to magnésico anhidro y se concentra para dar un residuo oleo

1 so. Se tratan 50 ml de una solución metanólica del residuo
oleoso con 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado y después
se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mez-
5 ccla de reacción se diluye con agua fría y después se extrae
con éter. El extracto etéreo se lava con agua y bicarbonato
sódico al 5 %; se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se
filtra. Por evaporación del filtrado a vacío se obtiene un
residuo oleoso que después se aplica a una columna de 300 g
de gel de sílice con cloroformo. Por elución con cloroformo-
10 metanol (100:1 en volumen, 1950 ml) se obtiene un material
impuro; mediante nueva elución con 450 ml del mismo eluyente,
se obtienen 2,80 g (6,64 milimoles, 31 %) del compuesto del
título en forma de aceite amarillo pálido.

15 RMP (CDCl₃) δ: 0,90 (3H, t), 1,40 (3H, t), 3,53 (2H,
s), 4,40 (2H, q), 4,70 (1H, m), 7,22 (2H, d), 8,0 (2H, d).

Etapa D: Preparación de ácido 4-{3-[3-(3-hidroxiocetil)-4-
oxo-2-tiazolidinil]propil]benzoico

20 Se añaden gota a gota 2,5 ml de una solución 5N de
hidróxido sódico (12,5 milimoles) a una mezcla agitada de
2,80 g (6,64 milimoles) de 4-{3-[3-(hidroxiocetil)-4-oxo-
2-tiazolidinil]propil]benzoato de etilo en metanol acuoso
(25 ml de metanol más 5 ml de agua) mantenida a 0°C. La mez-
cla resultante se deja calentar a la temperatura ambiente
y se agita durante 3 horas. Después la mezcla de reacción
25 se diluye con agua y se extrae con éter. Se separa la fase
acuosa, se acidula con 10 ml de ácido clorhídrico 2N y se
extrae con éter. Este extracto etéreo se lava con agua, se
seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío
para dar un residuo oleoso. Este último se aplica después
30 a una columna de 75 g de gel de sílice con cloroformo. Elu-

1 yendo con cloroformo-ácido acético (25:1 en volumen, 410 ml) se obtiene un material impuro. Por elución continuada con el mismo eluyente (420 ml) se obtiene el compuesto del título deseado en forma de aceite amarillo pálido viscoso.

5 IR (NaCl): 1700, 1665 cm^{-1} .

RMP (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t), 3,60 (2H, s), 4,72 (1H, m), 7,30 (2H, d), 8,08 (2H, d).

EJEMPLO 2

10 Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil} propil} benzoico

Etapa A-1: Preparación de 2-(1-hidrox ciclohexil)acetonitrilo

15 Se añaden 125 ml de una solución 1,6M de n-butil-litio en n-hexano (0,2 moles) a una solución de 20,2 g (0,2 moles) de di-isopropilamina en 280 ml de tetrahidrofurano a 0°C, en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla resultante se enfría a -78°C (hielo seco-isopropanol) seguido de la adición de una solución de 8,20 g (0,2 moles) de acetonitrilo en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 20 minutos y después se trata con 19,6 g
20 (0,2 moles) de ciclohexanona y 15 ml de hexametilfosforamida. Se continúa agitando a -78°C durante 45 minutos antes de dejar que la mezcla de reacción se caliente a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 100 ml de éter, se apaga con 200 ml de agua y se acidula con 140 ml
25 de ácido clorhídrico 3,5N. Se separa la fase orgánica, se lava con 200 ml de agua y 100 ml de bicarbonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Por evaporación del disolvente a vacío se obtienen 23,6 g
30 (0,17 moles, 85 %) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido.

1 RMP (CDCl₃) δ: 1,64 (8H, s ancho), 2,54 (2H, s), 2,64 (1H, s).

Etapa A-2: Preparación de 2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]acetonitrilo

5 Se añaden 0,1 g de hidrato de ácido p-toluensulfónico a una mezcla agitada de 5,57 g (40 milimoles) de 2-(1-hidroxiciclohexil)acetonitrilo y 3,78 g (45 milimoles) de dihidropirano. Tan pronto como se inicia la reacción (señalado por el aumento de temperatura de la mezcla de reacción), la vasi-
10 ja se enfría rápidamente en un baño de agua fría y se continúa agitando durante hora y media. Después la mezcla de reacción se diluye con éter, se lava con bicarbonato sódico al 5 % y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del disolvente a vacío se obtienen 8,70 g (39 milimo-
15 les, 98 %) del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

RMP (CDCl₃) δ: 2,63 (2H, s), 3,3-4,3 (2H, m), 4,87 (1H, m).

Etapa A-3: Preparación de 1-amino-2-[1-(tetrahidro-2H-pi-
20 ran-2-iloxi)ciclohexil]etano

Se añade gota a gota una solución de 8,70 g (39 mili-
moles) de 2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil]ace-
tonitrilo en 20 ml de éter a una suspensión agitada de
25 1,292 g (34 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter. Después la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría por debajo de 5°C y se trata sucesivamente con 1,3 ml de agua, 1,3 ml de hidróxido sódico al 15 % y después de nuevo con 3,9 ml de agua. La mezcla resultante se agita a la tem-
30 peratura ambiente durante 30 minutos y el sólido precipitado

1 se separa por filtración. El filtrado se concentra a vacío para dar 8,7 g (38,2 milimoles, 98 %) del compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido.

5 RMP (CDCl₃) δ: 2,35 (2H, s, intercambiable con D₂O), 2,6-3,0 (1H, m), 3,2-4,2 (3H, m), 4,74 (1H, m).

Etapa B: Preparación de 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil]benzoato de etilo}

10 Se añaden gota a gota 4,15 g (18,8 milimoles) de 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo a 1 ml de una solución agitada de 1-amino-2-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil}etano en tetracloruro de carbono mantenida a 25°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos antes de tratarla con 4 g de sulfato sódico anhidro. Se continúa agitando durante 2 horas. El sólido se separa por filtración y se lava con una pequeña cantidad de benceno. El filtrado combinado con las aguas de lavado se diluye con 70 ml de benceno; se trata con 1,84 g (20 milimoles) de HSCH₂CO₂H en una sola vez y después se calienta a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 16 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente y posteriormente se lava con ácido clorhídrico diluido y bicarbonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Por evaporación a vacío se obtiene un residuo oleoso que se disuelve en 50 ml de metanol y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con bicarbonato sódico diluido, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra para dar un residuo oleoso. Este último se aplica después sobre una columna de gel de sílice (120 g) con cloroformo. Por elución

15

20

25

30

1 con cloroformo-metanol (100:1 en volumen, 630 ml) se obtiene un material impuro. Mediante nueva elución con 300 ml del mismo eluyente, se obtienen 2,5 g (5,96 milimoles, 32 %) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido.

5 RMP (CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t), 3,50 (2H, s), 4,40 (2H, q), 4,72 (1H, m), 7,23 (2H, d), 8,00 (2H, d).

Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico

10 Se añaden 2,5 ml de una solución 5N de hidróxido sódico (12,5 milimoles) a una mezcla agitada de 2,48 g (5,91 milimoles) de 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoato de etilo, 25 ml de metanol y 5 ml de agua. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después se diluye con agua, se acidula con ácido clorhídrico diluido y se extrae con 15 éter. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado precipita el compuesto del título en forma de sólido blanco que se recoge por filtración (7,06 g, 2,57 milimoles, 42 %). El producto se recrystaliza de cloroformo-éter, p.f. 147-20 148°C.

IR (KBr): 3320, 1700, 1650 cm⁻¹.

RMP (CDCl₃) δ: 3,54 (2H, s), 4,70 (1H, m), 7,22 (2H, d), 8,00 (2H, d).

25 Análisis para C₂₁H₂₉NO₄S:

Calculado : C, 64,42; H, 7,47; N, 3,58

Encontrado: C, 63,97; H, 7,23; N, 3,40

1

EJEMPLO 3

Formulaciones de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

A. Formulación en cápsulas

5

ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico	10 g
ácido esteárico (Farmacopea de Estados Unidos, triple presión)	125 g
Pluronic F-68	7,5 g
Almidón de maíz	125 g

10

Se reúnen el ácido esteárico y el Pluronic en una vasija y se funden empleando un baño de agua a 60-65°C. Se interrumpe la calefacción, se dispersa en la mezcla el ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico y se agrega el almidón de maíz con agitación que se prosigue hasta que la mezcla se enfría a la temperatura ambiente. La mezcla se reduce a gránulos tamizándola y se introduce en una cápsula de gelatina dura del n° 0 que contiene 267,5 mg de sólidos totales y 10 mg de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico por cápsula.

15

20

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

25

(Método alternativo)

Etapa A: Preparación de 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoato de etilo

30

Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, empleando un separador de agua constante Dean-Stark, durante 2 horas, una mezcla de 24,89 g (0,113 moles) de 4-(4-oxobutil)benzoato

1 de etilo, 30,93 g (0,339 moles) de mercaptoacetamida, 250 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y 290 ml de benceno.

5 La mezcla de reacción enfriada se vierte sobre 600 ml de agua y el aceite resultante se extrae en éter. Los extractos combinados se lavan bien con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se separa el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo. Después de triturar con 75 ml de ciclohexano, se obtienen 19,70 g de un sólido blanco, p.f. 97-99°C. Por recristalización de cloruro de butilo se obtienen agujas blancas, p.f. 99-100°C.

10 Etapa B: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-ciclohexenil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo

15 Se disuelven 14,67 g (0,05 moles) de 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoato de etilo en 35 ml de una mezcla 1:1 de benceno y dimetilformamida y la solución se agrega gota a gota a lo largo de 30 minutos a una suspensión de 1,3 g (0,055 moles) de hidruro sódico en 50 ml de una mezcla 1:1 de benceno y dimetilformamida. La temperatura se mantiene a 30°C durante la adición mediante un baño de agua fría. La mezcla se agita durante 15 minutos más y después se trata durante 15 minutos con 10,4 g (0,055 moles) de 1-(2-bromoetil)ciclohexeno. Después la mezcla se agita y calienta a 55-60°C durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla y se vierte en 200 ml de agua. El producto se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtienen 20,5 g del producto crudo en forma de aceite viscoso naranja.

25
30 El producto crudo se cromatografía en una columna que contiene 300 g de gel de sílice; se eluye con cloroformo se-

1 guido de metanol al 2 % en cloroformo. Se combinan las fracciones y se evaporan para dar dos fracciones de producto:

5 (A) 4,5 g de un aceite amarillo R_f 0,60, con pequeñas impurezas a R_f 0,42 y 0,78 (cromatografía en capa fina sobre SiO_2 con metanol al 2 % en cloroformo) y (B) 7,8 g de un aceite amarillo, una mancha, R_f 0,60. El rendimiento combinado de producto utilizado en la siguiente etapa es de 12,3 g (61 %).

10 Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico

15 Se deja en reposo durante 4 horas, a la temperatura ambiente, una solución de 3,6 g (0,009 moles) del producto de la Etapa B anterior en 16 ml de ácido trifluoracético. Después la solución se vierte en agua de hielo. El producto oleoso se recoge en éter y la solución se lava con bicarbonato sódico saturado hasta que las aguas de lavado permanecen básicas. En el momento en que se ha separado por completo el exceso de CF_3CO_2H , el producto oleoso se separa de la solución etérea. Se redisuelve en la fase orgánica por adición de cloroformo. Después la solución orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación de los disolventes se obtienen 4,3 g de un aceite pardo residual.

25 Este producto se disuelve en una solución de 1,2 g (0,03 moles) de hidróxido sódico en 10 ml de agua y 40 ml de metanol. La solución se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se destila a presión reducida. La solución residual se diluye con 50 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El producto precipita en forma de aceite que cristaliza rápidamente. Se

30

1 trilo-agua se obtiene el compuesto del título purificado,
p.f. 147-148°C.

EJEMPLO 6

5 Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-
1,4-dioxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Se añaden 0,75 g (3,5 milimoles) de metaperyodato sódico a una solución enfriada (0-5°C) de 1,33 g (3,4 milimoles) de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico en 20 ml de metanol y 5 ml de agua. La mezcla resultante se agita sin enfriar más durante 16 horas. Después el sólido precipitado se separa por filtración. El filtrado se diluye con agua y se extrae con cloroformo. El extracto orgánico se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío para dar un residuo oleoso que se cromatografía en gel de sílice (25 g). Por elución con ácido acético al 4 % en cloroformo se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillento viscoso.

EJEMPLO 7

20 Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-
1,1,4-trioxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 0,391 g (1,0 milimoles) de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico, 0,362 g de ácido m-cloroperoxibenzoico (100 %, 2,1 milimoles) y 5 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se evapora a vacío para dar un residuo sólido que se aplica a una columna de gel de sílice (18 g) con cloroformo. Por elución con cloroformo-ácido acético (25:1 en volumen, 150 ml) se obtiene ácido m-clorobenzoico y un material impuro. Conti-

1 nuando la elución con el mismo eluyente se obtienen 0,273 g
(64 %, 0,64 milimoles) del compuesto del título en forma de
aceite viscoso incoloro.

5 RMP (CDCl₃) δ : 3,75 (2H, s), 4,60 (1H, m), 7,26 (2H,
d), 8,00 (2H, d).

EJEMPLO 8

Preparación de ácido 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-
4-oxo-2-tiazolidinil]propil}-2-clorobenzoico

10 Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(4-oxobutil)benzoato de
etilo

15 Este compuesto se prepara mediante la serie de reaccio-
nes descrita en el Ejemplo 1, Etapa A, para la preparación
de 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo a excepción de que, en
la Etapa A-1, se emplea ácido 2-cloro-4-metilbenzoico en
lugar de ácido p-toluico. Así se obtiene en la Etapa A-1
de este ejemplo 2-cloro-4-{3-[2-(1,3-dioxolanil)]propil}ben-
zoato de etilo, p.e. 165-170°C (0,1 mm) y en la Etapa A-2,
2-cloro-4-(4-oxobutil)benzoato de etilo.

20 Etapa B: Preparación de 3-cloro-4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)
propil}benzoato de etilo

25 Este compuesto se prepara por el método descrito en
el Ejemplo 4, Etapa A, a excepción de que se emplea una can-
tidad equivalente de 2-cloro-4-(4-oxobutil)benzoato de etilo
en lugar del 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo del Ejemplo 4,
Etapa A. Se obtiene el compuesto del título en forma de
agujas blancas (cristalizadas de cloruro de butilo), p.f.
81,5-82,5°C.

Análisis para C₁₅H₁₈ClN₃OS:

30 Calculado : C, 54,96; H, 5,53; N, 4,27

Encontrado: C, 55,29; H, 5,64; N, 4,31

1 Etapa C: Preparación de 2-cloro-4-{3-{3-{2-(1-ciclohexenil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo

5 Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 4, Etapa B, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de 2-cloro-4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoato de etilo en lugar del 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoato de etilo del Ejemplo 4, Etapa B. El compuesto del título se obtiene en forma de aceite por cromatografía en columna de gel de sílice con metanol al 2 % en cloroformo como eluyente.

10 Etapa D: Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}-2-clorobenzoico

15 Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 4, Etapa C, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de 2-cloro-4-{3-{3-{2-(1-ciclohexenil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo en lugar del éster empleado en el Ejemplo 4, Etapa B. Se obtiene el compuesto del título en forma de sólido amorfo, p.f. 104-108°C.

20 EJEMPLO 9

Preparación de ácido 3-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Etapa A-1: Preparación de 3-(1-propenil)benzoato de etilo

25 Se suspenden con agitación 54,1 g (0,11 moles) de bromuro de (3-metoxicarbonilbencil)trifenilfosfonio en una mezcla de 5,8 g (0,132 moles) de acetaldehído y 250 ml de metanol. Se agrega gota a gota a lo largo de 30 minutos una solución de 2,5 g (0,11 moles) de sodio en 300 ml de etanol.

30 La mezcla de reacción se agita durante 4 horas más a la temperatura ambiente y después se concentra aproximadamente a la

1 cuarta parte de su volumen a presión reducida. Se añaden al
residuo 150 ml de agua y el producto oleoso se recoge en
éter y se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora el éter
y el residuo se trata con 100 ml de éter de petróleo. El óxi-
5 do de trifenilfosfina insoluble se separa por filtración
y el filtrado se destila a vacío para dar 14,0 g (72 %) de
3-(1-propenil)benzoato de etilo, p.e. 85-87°C (0,1 mm).
Obsérvese que el producto es un éster etílico como resulta-
do de la transesterificación con el etanol disolvente duran-
te la reacción.

10 Etapa A-2: Preparación de 3-(3-bromo-1-propenil)benzoato
de etilo

Se agita y se calienta a reflujo durante 46 horas una
mezcla de 14,0 g (0,074 moles) de 3-(1-propenil)benzoato de
15 etilo, 14,9 g (0,084 moles) de N-bromosuccinimida, 150 mg
de peróxido de benzóilo y 75 ml de tetracloruro de carbono.
Se enfría la mezcla, el sólido se separa por filtración y el
filtrado se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico.
Se evapora el disolvente y el aceite residual se destila pa-
20 ra dar 10,2 g (51 %) de 3-(3-bromo-1-propenil)benzoato de
etilo, p.e. 129-131°C (0,05 mm).

Etapa A-3: Preparación de 3-(4-oxo-1-butenil)benzoato de
etilo

25 Se añaden gota a gota a lo largo de 30 minutos 12,4 g
(0,1 moles) de metiltiomethylsulfóxido de metilo a una sus-
pensión agitada de 2,4 g (0,1 moles) de hidruro sódico en
100 ml de tetrahidrofurano. Después se añaden de una sola
vez 26,9 g (0,1 moles) de 3-(3-bromo-1-propenil)benzoato de
30 etilo y la mezcla se agita a 30°C durante 2 horas y a 45-
50°C durante 2 horas. El disolvente se evapora a vacío. El

1 residuo se trata con agua y el producto oleoso se recoge
en éter y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del
éter se obtiene el S-óxido del dimetilmercaptano del aldehí-
do del título. Este material se disuelve en 200 ml de tetra-
5 hidrofurano con 5 ml de ácido clorhídrico al 10 % y la solu-
ción resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. Se
evapora el disolvente y el residuo se recoge en éter, se la-
va con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación
del disolvente a vacío se obtiene el aldehido del título
10 como un aceite móvil que se utiliza inmediatamente en la si-
guiente etapa.

Etapa B: Preparación de 3-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)-
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propenil}benzoato de
15 etilo

Este compuesto se prepara por el método descrito en
el Ejemplo 2, Etapa B, a excepción de que se emplea una can-
tidad equivalente de 3-(4-oxo-1-butenil)benzoato de etilo
en lugar de 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo. Se obtiene el
compuesto del título en forma de aceite amarillo viscoso.

20 Etapa C: Preparación de ácido 3-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohe-
xil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propenil}benzoico

Este compuesto se prepara por el método descrito en
el Ejemplo 2, Etapa C, a excepción de que se somete a hidró-
lisis una cantidad equivalente del éster obtenido en la Eta-
25 pa B. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite
amarillo viscoso después de purificar por cromatografía en
gel de sílice con metanol al 2 % en cloroformo como eluyente.

Etapa D: Preparación de ácido 3-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohe-
xil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

30 Se hidrogenan 7,8 g (0,02 moles) de ácido 3-{3-{3-{2-

1 (1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propenil}ben
zoico en 125 ml de etanol sobre 2,5 g de un catalizador de
5 paladio al 5 % en carbón, a 1 atmósfera de presión y 27°C.
Cuando se ha absorbido la cantidad teórica (0,02 moles) de
hidrógeno, el catalizador se separa por filtración, el di-
solvente se evapora y el residuo se cromatografía en gel de
sílice con metanol al 4 % en cloroformo como eluyente. Se
obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso
incoloro.

10 EJEMPLO 10

Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-
5,5-dimetil-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

15 Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)
etil}-5,5-dimetil-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}ben-
zoato de etilo

20 Para separar el agua formada como azeótropo, se hier-
ve en un matraz abierto durante 5 minutos una solución de
5,5 g (0,025 moles) de 4-(4-oxobutil)benzoato de etilo y
3,7 g (0,026 moles) de 1-(2-aminoetil)ciclohexanol en 40 ml
de tolueno. Se añaden 3,3 g (0,0275 moles) de ácido 2-mercap
25 to-2-metilpropiónico y la solución se hierve en un separa-
dor de agua Dean-Stark durante 5 horas. Después se enfría
la solución, se lava con ácido clorhídrico 2N y agua y se
seca sobre sulfato sódico. El disolvente se separa a pre-
sión reducida. El residuo se cromatografía en 165 g de gel
de sílice con metanol al 2 % en cloroformo como eluyente.
Se obtienen 4,6 g del éster del título en forma de aceite
viscoso amarillo pálido.

1 Etapa B: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-5,5-dimetil-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

5 El producto de la Etapa A anterior se saponifica exactamente como se ha descrito en el Ejemplo 2, Etapa C, para dar el producto del título en forma de sólido cristalino, p.f. 132-137°C (de acetonitrilo-agua).

EJEMPLO 11

10 Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclopentil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

15 Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 2 a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de ciclopentanona en lugar de la ciclohexanona empleada en el Ejemplo 2, Etapa A-1. Así se obtienen en las correspondientes etapas de este ejemplo:

Etapa A-1: 2-(1-hidroxiciclopentil)acetonitrilo;

Etapa A-2: 2-{1-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil}acetonitrilo;

20 Etapa A-3: 1-amino-2-{1-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil}etano;

Etapa B: 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclopentil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo y

Etapa C: ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclopentil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

25 El producto de esta invención citado en último lugar se obtiene en forma de sólido cristalino, p.f. 149-150°C (de acetonitrilo).

EJEMPLO 12

Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxicicloheptil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 2, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de cicloheptanona en lugar de la ciclohexanona empleada en el Ejemplo 2, Etapa A-1. Así se obtienen en las correspondientes etapas de este ejemplo:

Etapa A-1: 2-(1-hidroxicicloheptil)acetonitrilo;

Etapa A-2: 2-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)cicloheptil}acetonitrilo;

Etapa A-3: 1-amino-2-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)cicloheptil}etano;

Etapa B : 4-{3-{3-{2-(1-hidroxicicloheptil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo y

Etapa C : ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxicicloheptil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

El producto de esta invención citado en último lugar se obtiene como sólido cristalino, p.f. 146,5-147,5°C (de acetonitrilo).

EJEMPLO 13

Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 2, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de 4,4-dimetilciclohexanona en lugar de la ciclohexanona empleada en el Ejemplo 2, Etapa A-1. Así se obtienen en las correspondientes etapas de este ejemplo:

Etapa A-1: 2-(1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)acetonitrilo;

Etapa A-2: 2-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4,4-dimetil-

1

ciclohexil}acetoni-trilo;

Etapa A-3: 1-amino-2-{1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-4,4-dimetilciclohexil}etano;

5

Etapa B : 4-{3-{3-{2-(1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo y

Etapa C : ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

10

El producto de esta invención citado en último lugar se obtiene como sólido cristalino, p.f. 142-143°C (de acetoni-trilo).

EJEMPLO 14

Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(4-hidroxitetrahidro-4-tiopirani-l)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

15

Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 2, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de tetrahidrotiopiran-4-ona en lugar de la ciclohexanona empleada en el Ejemplo 2, Etapa A-1. Así se obtienen en las correspondientes etapas de este ejemplo:

20

Etapa A-1: 2-(4-hidroxitetrahidro-4-tiopirani-l)acetoni-trilo;

Etapa A-2: 2-{4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)tetrahidro-4-tiopirani-l}acetoni-trilo;

Etapa A-3: 1-amino-2-{4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)tetrahidro-4-tiopirani-l}etano;

25

Etapa B : 4-{3-{3-{2-(4-hidroxitetrahidro-4-tiopirani-l)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo y

Etapa C : ácido 4-{3-{3-{2-(4-hidroxitetrahidro-4-tiopirani-l)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

30

El producto de esta invención citado en último lugar se obtiene como sólido cristalino, p.f. 157-157,5°C (de acetoni-trilo).

1 nitrilo).

EJEMPLO 15

Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(4-hidroxitetrahydro-4-pi-
ranil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

5 Este compuesto se prepara por el método descrito en el
Ejemplo 2, a excepción de que se emplea una cantidad equi-
valente de tetrahidropiran-4-ona en lugar de la ciclohexa-
nona empleada en el Ejemplo 2, Etapa A-1. Así se obtienen
en las correspondientes etapas de este ejemplo:

10 Etapa A-1: 2-(4-hidroxitetrahydro-4-piranil)acetoni-
trilo;

Etapa A-2: 2-{4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)tetrahydro-4-
piranil}acetoni-
trilo;

Etapa A-3: 1-amino-2-{4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)tetra-
hydro-4-piranil}etano;

15 Etapa B : 4-{3-{3-{2-(4-hidroxitetrahydro-4-piraniletil)-
4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo y

Etapa C : ácido 4-{3-{3-{2-(4-hidroxitetrahydro-4-piranil)
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

EJEMPLO 16

20 Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(9-hidroxi-9-biciclo{3.3.1}
nonil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

25 Este compuesto se prepara por el método descrito en el
Ejemplo 2, a excepción de que se emplea una cantidad equi-
valente de biciclo{3.3.1}nonan-9-ona en lugar de la ciclo-
hexanona empleada en el Ejemplo 2, Etapa A-1. Así se obtie-
nen en las correspondientes etapas de este ejemplo:

Etapa A-1: 2-(9-hidroxi-9-biciclo{3.3.1}nonil)acetoni-
trilo;

Etapa A-2: 2-{9-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-9-biciclo
{3.3.1}nonil}acetoni-
trilo;

30 Etapa A-3: 1-amino-2-{9-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-9-bi-

ciclo{3.3.1}nonil}etano;

Etapa B : 4-{3-{3-{2-(9-hidroxi-9-biciclo{3.3.1}nonil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo

Etapa C : ácido 4-{3-{3-{2-(9-hidroxi-9-biciclo{3.3.1}nonil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

El producto de esta invención citado en último lugar se obtiene como sólido cristalino, p.f. 176,5-178°C (de acetonitrilo).

EJEMPLO 17

Preparación de ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxiciclohexil)-2-propinil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{3-(1-acetoxiciclohexil)-2-propinil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo.

Este compuesto se prepara por el procedimiento de alquilación descrito en el Ejemplo 4, Etapa B, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ciclohexano en lugar del 1-(2-bromoetil)ciclohexano empleado en el Ejemplo 4, Etapa B. El producto del título se obtiene como aceite viscoso amarillento con un rendimiento del 85 % después de cromatografiar en gel de sílice.

Etapa B: Preparación de ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxiciclohexil)-2-propinil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

El éster obtenido en la Etapa A anterior se saponifica por el método descrito en el Ejemplo 2, Etapa C. El producto cristalino se purifica por recristalización de acetonitrilo-cloruro de butilo, p.f. 112-115°C.

1

EJEMPLO 18

Preparación de ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxíciclohexil)-(Z)-2-propenil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

5

Se disuelven 4,0 g (0,01 moles) de ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxíciclohexil)-2-propenil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico en 50 ml de acetato de etilo y se hidrogena a 25°C y 1 atmósfera de presión sobre 1,0 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón. La cantidad teórica de hidrógeno (0,01 moles) se absorbe en 110 minutos. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora. El aceite residual se cromatografía en 60 g de gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo. El producto cromatografiado cristaliza y se recristaliza de cloruro de butilo para dar 1,4 g del producto del título, p.f. 118-120°C.

10

15

RMP (CDCl₃) δ: 5,14 (1H, m, -CH₂-CH=), 5,60 (1H, d, J = 12 Hz, =CH-C-OH).

EJEMPLO 19

Preparación de ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxíciclohexil)propil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

20

Se disuelven 4,0 g (0,01 moles) de ácido 4-{3-{3-{3-(1-hidroxíciclohexil)-2-propenil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico en 45 ml de acetato de etilo y se hidrogena a 25°C y 1 atmósfera de presión sobre 1,0 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón. Cuando se han absorbido 0,01 moles de hidrógeno (2 horas), el consumo de hidrógeno se hace muy lento. Se agregan 1,5 g adicionales de catalizador y se prosigue la hidrogenación durante 70 horas hasta que se han absorbido 0,02 moles de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y se evapora el disolvente. El aceite residual se cromatografía en gel de sílice eluyendo

25

30

1 con metanol al 2 % en cloroformo. El producto cromatografiado cristaliza cuando se tritura con éter. Se obtienen 1,2 g del producto del título, p.f. 118-121°C.

EJEMPLO 20

5 Preparación de ácido 4-[3-[3-[3-(1-hidrox ciclohexil)-(E)-2-propenil]-4-oxo-2-tiazolidinil]propil]benzoico

Etapa A-1: Preparación de (E)-1-(3-dietilamino-1-propenil) ciclohexanol

10 Una suspensión agitada de 1,13 g (0,0299 moles) de tetrahidruro de litio y aluminio en 25 ml de éter bajo nitrógeno se enfría en un baño de hielo a 0°C y se trata gota a gota, a lo largo de 30 minutos, con una solución de 5,00 g (0,0239 moles) de 1-(3-dietilamino-1-propenil)ciclohexanol en 5 ml de éter mientras la temperatura se mantiene a 0-5°C.

15 Una vez completada la adición, se retira el baño de refrigeración y se continúa agitando durante 3 horas. La mezcla se enfría de nuevo en un baño de hielo y el exceso de tetrahidruro de litio y aluminio se descompone mediante la adición cuidadosa de 30 ml de una solución saturada de cloruro amónico.

20 Se filtra la mezcla y el semisólido recogido se lava bien con éter. El filtrado combinado con las aguas de lavado se lava bien con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se separa el disolvente a vacío para dar 3,41 g del compuesto del título en forma de aceite residual amarillo.

25 RMP (CDCl₃) δ: 5,73 (2H, m, CH=CH).

Etapa A-2: Preparación de (E)-1-(3-cloro-1-propenil)ciclohexanol

30 Se añaden 23,4 g (0,11 moles) de (E)-1-(3-dietilamino-1-propenil)ciclohexanol y 1,0 g de carbonato potásico sobre 200 ml de éter. La mezcla se agita y se trata gota a gota

1 durante 30 minutos con una solución de 13,1 g (0,12 moles)
de clorocarbonato de etilo en 30 ml de éter. La mezcla de
reacción se agita durante 18 horas a 25°C. Después se lava
5 con ácido clorhídrico 2N y agua y se seca sobre sulfato só-
dico. Por destilación a vacío se obtienen 11,7 g de N,N-di-
etilcarbamato de etilo, p.e. 45-50°C (0,25 mm) y 7,4 g de
(E)-1-(3-cloro-1-propenil)ciclohexanol, p.e. 88-90°C (0,25 mm)

RMP (CDCl₃) δ: 4,04 (2H, m, CH₂Cl), 5,80 (2H, m, CH=CH).

10 Etapa A-3: Preparación de (E)-1-(3-cloro-1-propenil)-1-(te-
trahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexano

15 Se mantiene a 25°C, durante 3,5 horas, una solución
de 6,1 g (0,035 moles) de (E)-1-(3-cloro-1-propenil)ciclo-
hexanol, 4,6 g (0,055 moles) de dihidropirano y 0,5 g de
tosilato de piridinio en 30 ml de diclorometano. La solu-
ción se lava con una solución saturada de bicarbonato sódi-
co y agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación
del disolvente a presión reducida se obtienen 9,0 g del
producto del título en forma de aceite amarillento que se
utiliza en la siguiente etapa sin purificarlo.

20 Etapa B: Preparación de 4-{3-[3-{3-(1-(tetrahydro-2H-piran-
2-iloxi)ciclohexil)-(E)-2-propenil]-4-oxo-2-tiazo-
lidinil}propil}benzoato de etilo

25 Este compuesto se prepara por el proceso de alquila-
ción descrito en el Ejemplo 4, Etapa B, a excepción de que
se emplea una cantidad equivalente de (E)-1-(3-cloro-1-pro-
penil)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexano en lugar
del 1-(2-bromoetil)ciclohexeno empleado en el Ejemplo 4,
Etapa B. El producto del título se obtiene en forma de acei-
te amarillo viscoso después de cromatografiar en gel de sí-
lice.
30

1 Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-{3-(1-hidroxiciclohe-
xil)-(E)-2-propenil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}
benzoico

5 Una solución de 4,5 g (8,7 milimoles) del éster produ-
cido en la Etapa B anterior y 220 mg (0,87 milimoles) de
tosilato de piridinio en 50 ml de etanol se deja en reposo
a 25°C durante 2,5 horas. A esta solución reaccionante se
agrega una solución de 1,2 g (30 milimoles) de hidróxido só-
dico en 12 ml de agua. La solución resultante se deja en re-
10 poso a 25°C durante 20 horas. Después el etanol se evapora
a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y la so-
lución se acidula con ácido clorhídrico 2N para precipitar
el producto en forma de goma amarilla. Se cromatografía en
15 60 g de gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en cloro-
formó. Se obtiene el producto del título purificado en for-
ma de aceite viscoso amarillento que pesa 2,4 g.

RMP (CDCl₃) δ: 2,74 (2H, t ancho, CH₂Ph), 3,55 (2H,
s ancho, COCH₂S), 4,70 (1H, d ancho, SCHN), 5,70 (2H, m,
CH=CH), 6,53 (2H, s ancho, OH y CO₂H).

20 EJEMPLO 21

Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-
5,5-dideuterio-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

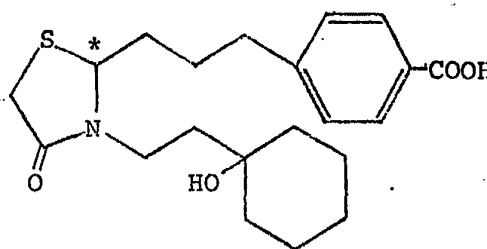
25 Se deja en reposo a 25°C, durante 24 horas, una solu-
ción de 391 mg (1,0 milimoles) de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidro-
xiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico y
160 mg (4,0 milimoles) de hidróxido sódico en 5 ml de óxido
de deuterio. La solución se acidula con ácido clorhídrico
2N para precipitar el producto cristalino. Este material se
30 recoge, se lava con agua y se seca al aire. Se obtienen
288 mg del compuesto del título, p.f. 146,5-149°C.

1 La ausencia de la señal del protón 2 a δ 3,54 en el espectro de RMP indica que se han colocado 2 átomos de deuterio en la posición 5 del anillo de tiazolidinona.

5 PROCEDIMIENTOS ADICIONALES DE ESTA INVENCION

Descripción de la invención

Esta invención también se refiere a otros procedimientos alternativos para la preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico de fórmula I_A:



15 Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos procedimientos para la preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico por elaboración de la cadena lateral del ácido propilbenzoico del anillo de tiazolidinona.

20 Otro objeto de esta invención es proporcionar nuevos procedimientos para la preparación del compuesto I_A mediante la elaboración de una cadena lateral hidroxiciclohexil-etílica en la posición 3 del anillo de tiazolidinona.

25 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar nuevos procedimientos para la preparación del compuesto I_A mediante la elaboración de un anillo de tiazolidinona en un compuesto con una cadena lateral preformada de hidroxiciclohexiletilo unida al nitrógeno y una cadena lateral preformada de ácido propilbenzoico unida a un átomo de carbono

30

1 inmediatamente adyacente a dicho átomo de nitrógeno.

Los siguientes procedimientos son métodos para la elaboración de la cadena lateral de ácido propilbenzoico.

5 Un grupo de estos procedimientos implica la preparación del compuesto I_A por hidrólisis de grupos funcionales adecuados para producir el grupo carboxi que es característico de esta sustancia.

10 Uno de estos procedimientos implica la preparación del compuesto I_A por hidrólisis, en presencia de bases, de amidas precursoras. Estas amidas pueden ser primarias, secundarias o terciarias. El medio de reacción está constituido por una base fuerte adecuada (por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio) en solución en una mezcla de agua y algún otro disolvente que propicie la miscibilidad por ejemplo, metanol, etanol, glicol, tetrahidrofurano o dioxano. Las temperaturas de hidrólisis oscilan entre 50° y 100°C. Los tiempos de reacción oscilan entre 24 y 72 horas.

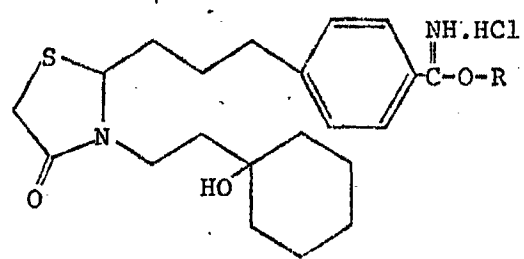
15 Otro de estos procedimientos produce el compuesto I_A mediante la hidrólisis de un nitrilo precursor de ácido carboxílico. La hidrólisis puede llevarse a cabo con bases como hidróxido sódico o potásico o hidróxido de litio en medios acuosos. Pueden agregarse codisolventes como metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano. La temperatura oscila entre 0° y 100°C. Los tiempos de reacción son de 1 a 48 horas.

20 Otro de estos procedimientos implica la preparación del compuesto I_A por hidrólisis básica de precursores hidrocioruros de iminoésteres. Estos precursores responden a la fórmula:

30

1

5



donde R es alquilo inferior.

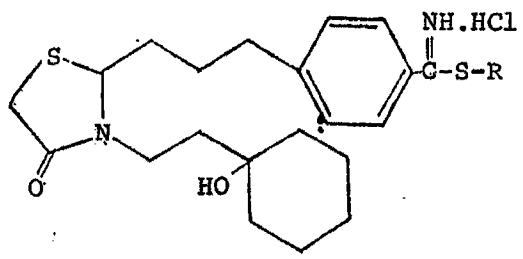
10

La hidrólisis se lleva a cabo en mezclas de agua y alcoholes inferiores como metanol o etanol. Las bases ventajosamente empleadas son los hidróxidos de sodio, potasio o litio, habitualmente en una relación de 3 a 6 moles por mol de hidrocioruro de iminoéster. Las temperaturas útiles oscilan entre 25 y 75°C y los tiempos de reacción entre 24 y 72 horas.

15

Otro de estos procedimientos implica la preparación del compuesto I_A por hidrólisis básica de hidrocioruros de tioiminoésteres precursores. Estos precursores tienen la fórmula:

20



25

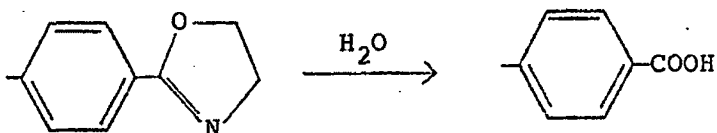
donde R es alquilo inferior.

30

La hidrólisis se realiza en mezclas de agua y alcoholes inferiores como metanol o etanol. Las bases ventajosamente empleadas son los hidróxidos de sodio, potasio o litio, habitualmente en una relación de 3 a 6 moles por mol de hidrocioruro de tioiminoéster. Las temperaturas útiles

1 oscilan entre 25 y 75°C y los tiempos de reacción entre 24 y 72 horas.

Otro de estos procedimientos es la hidrólisis de un radical de oxazolina, que es un grupo carboxi latente, por ejemplo:



10 El radical oxazolina puede ser hidrolizado al compues-
to I_A con ácidos fuertes como sulfúrico, clorhídrico o tri-
fluoracético, en agua o metanol o etanol acuosos. La hidró-
lisis se realiza entre 0° y 30°C, durante 1 a 24 horas.

15 Otro de estos procedimientos incluye la preparación
de I_A por hidrólisis de un éster selenílico en presencia de
cloruro mercuríco. El tiempo de reacción es de 0,5 a 3 ho-
ras. La temperatura oscila entre 0 y 65°C. Los medios de
reacción adecuados son tetrahidrofurano o acetonitrilo con
carbonato de calcio o cadmio.

20 Otro de estos procedimientos es la hidrólisis catali-
zada por ácidos de los ésteres alquílicos de I_A . Esta hidró-
lisis se realiza en mezclas de agua y un disolvente que
propicia la miscibilidad, tal como un alcohol inferior,
ácido acético, dioxano o tetrahidrofurano y en presencia de
un ácido fuerte como ácido sulfúrico o clorhídrico. Las tem-
25 peraturas de reacción oscilan entre 25° y 95°C y los tiempos
entre 1 y 12 horas.

30 También están incluídas las hidrólisis alcalinas de
los ésteres alquílicos inferiores del compuesto I_A descritas
con más detalle en nuestro caso n° 16068Y, especialmente en
los Ejemplos 2, 3 y 4 del mismo.

1 Otro grupo de procedimientos para la elaboración de la cadena lateral de ácido propilbenzoico del compuesto I_A es la escisión no hidrolítica de grupos funcionales adecuados para producir el grupo carboxi.

5 Uno de estos procedimientos implica la preparación del compuesto I_A por hidrogenolisis de los ésteres arilméticos del mismo. Estos ésteres son ventajosamente los ésteres bencílico, bencílico sustituido y benzhidrónico. Se emplea un catalizador de paladio que puede combinarse con carbón activo como sustancia de soporte. Los disolventes pueden ser 10 alcoholes como metanol o etanol o sustancias no próticas como acetato de etilo o dioxano. Se emplean presiones de hidrógeno de 1 a 4 atmósferas. Las temperaturas de reacción pueden oscilar entre 25 y 60°C. Las reacciones se prosiguen 15 hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno.

Otro de estos procedimientos implica la preparación del compuesto I_A por escisión no hidrolítica de los ésteres cinamílicos precursores. Se trata de un proceso en dos etapas pero el producto intermedio de la primera etapa no es 20 aislado, haciendo que el procedimiento sea funcionalmente de una sola etapa.

La primera fase del proceso es la adición de una sal 25 mercúrica, preferiblemente acetato mercúrico, al doble enlace del éster cinamílico. Esta fase se lleva a cabo en metanol o etanol con una cantidad catalítica de un ácido fuerte (v.g. ácido nítrico). Se emplean temperaturas de 15 a 35°C y los tiempos de reacción oscilan entre 2 y 6 horas. La primera fase se termina por adición de bicarbonato sódico o potásico y evaporación del disolvente a presión 30 reducida.

1 reductiva de un éster 2,2,2-trihaloetílico con cinc metálico en disolventes como metanol, etanol o ácido acético acuoso. El haluro puede ser cloro o bromo. La temperatura oscila entre 25 y 70°C y el tiempo de reacción es de 0,5 a 36 horas.

5 Otro de estos procedimientos incluye la preparación del compuesto I_A por escisión de un éster metiltiometílico. El éster puede ser separado en condiciones no acuosas, v.g. ácido trifluoracético, a temperaturas que oscilan entre 0° y 50°C, empleando un tiempo de reacción de 15 minutos a 2 ho-
10 ras. Alternativamente, puede ser escindido en una solución de acetona-agua conteniendo yoduro de metilo. El tiempo de reacción oscila entre 10 y 24 horas a una temperatura de 23 a 100°C.

15 Otro de estos procedimientos describe la preparación del compuesto I_A mediante la escisión reductiva del correspondiente éster 2-antraquinometílico mediante un proceso de transferencia de electrones. La reacción se lleva a cabo en disolventes como dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica o N-metilpirrolidona, a temperaturas de 15 a 30°C. El
20 tiempo de reacción es de 1 a 36 horas, empleando bases como trietilamina u otras aminas terciarias como la diisopropil-etilamina. El reactivo de transferencia de electrones puede ser fijado a un soporte sólido como una resina poliestirénica funcionalizada con restos de 9,10-dihidroxiantraceno. La
25 escisión del éster también puede efectuarse empleando cinco equivalentes de ditionito sódico en agua-dioxano o mediante fotólisis del éster (a 350 nm) en isopropanol conteniendo N-metilmorfolina.

30 Otro de estos procedimientos incluye la escisión oxidativa de la hidrazida del compuesto I_A. La reacción puede

1 llevarse a cabo en acetonitrilo, tetrahidrofurano o dioxano, empleando agua como codisolvente, a una temperatura de 0° a 40°C y durante un periodo de 0,5 a 5 horas. El agente oxidante es ventajosamente el nitrato cérico amónico.

5 Otro de estos procedimientos incluye la eliminación reductiva de un 2-p-toluensulfoniletilo para formar el compuesto I_A. La eliminación se realiza con bases fuertes como 1,5-diazabicyclo{4.3.0}non-5-eno, 1,5-diazabicyclo{5.4.0}undec-5-eno, diisopropiletilamina o tetrametilpiperidina en disolventes apróticos como benceno, tolueno y tetrahidrofurano, a 0-110°C, durante 1 a 12 horas. Alternativamente, puede utilizarse hidróxido sódico o potásico alcohólico, por ejemplo en etanol o isopropanol, a 0-100°C, para efectuar la hidrólisis mediante eliminación.

15 Otro de estos procedimientos incluye la escisión no hidrolítica de un éster bencílico del compuesto I_A empleando tiocianato sódico o potásico en disolventes como dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica o N-metilpirrolidona. Las temperaturas oscilan entre 23° y 170°C y los tiempos de reacción varían entre 1 y 18 horas.

20 Otro de estos procedimientos para la preparación del compuesto I_A incluye la electrolisis a potencial controlado de un β-haloéster. Los disolventes que pueden utilizarse son los alcoholes, dimetilformamida y acetonitrilo, dentro de unos límites de temperatura de 0° a 15°C. Puede agregarse una fuente de protones como ácido acético o trifluoroacético. El electrolito inerte también puede modificarse incluyendo acetato de litio o cloruro de litio o sustancias similares. Los tiempos de reacción varían de 1 a 5 horas.

25
30 Otro de estos procedimientos para la preparación del

1 compuesto I_A es la escisión no hidrolítica de un éster antrilico. En la reacción se utiliza metilmercapturo o etilmercapturo de sodio o potasio en dimetilformamida o triamida hexa-
5 metilfosfórica, entre -25° y 30°C . El tiempo de reacción está comprendido entre 30 segundos y 6 horas.

Otro procedimiento para la preparación del compuesto I_A es la escisión no hidrolítica del éster metílico precursor de I_A empleando yoduro de litio como reactivo. Pueden
10 utilizarse disolventes como 2,4,6-colidina, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona. La temperatura preferida es el punto de ebullición del disolvente utilizado. La reacción es específica de los ésteres metílicos.

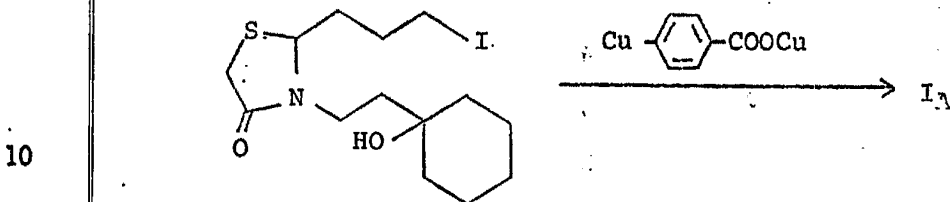
Otros procedimientos para elaborar la cadena lateral de ácido propilbenzoico del compuesto I_A incluyen los si-
15 guientes métodos.

Un procedimiento implica la preparación de I_A por hidrogenolisis catalítica de precursores con uno o más sustituyentes halógeno en el anillo bencénico. El halógeno sustituyente puede ser cloro, bromo o yodo. El catalizador es
20 paladio que puede estar combinado con carbón activo como sustancia de soporte. Se emplea un disolvente que puede ser un alcohol (metanol o etanol) o una sustancia no prótica como acetato de etilo, dioxano o dimetilformamida. Se emplean
25 presiones de hidrógeno de 1 a 5 atmósferas a temperaturas de 25 a 50°C . La reacción se prosigue hasta que se observa la absorción teórica de hidrógeno.

Otro procedimiento para la preparación del compuesto I_A implica la hidrogenación de precursores con enlaces acetilénicos y olefínicos en la cadena carbonada que une los
30 anillos de tiazolidinona y benceno.

1 o dioxano.

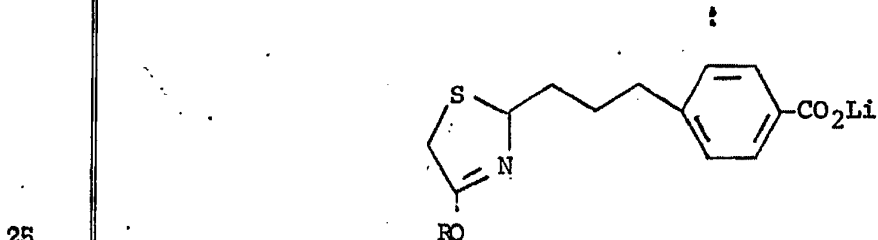
Otro de estos procedimientos incluye el tratamiento de un compuesto de tiazolidinona con un sustituyente 2-(3-halopropilo) con una sal de un ácido 4-metalobenzoico tal como el reactivo de organocobre indicado en el siguiente esquema de reacción:



La reacción puede llevarse a cabo en éter o tetrahydrofurano, entre -20° y -25°C , durante un periodo de 3 a 5 horas. Por tratamiento con un ácido se obtiene el compuesto I_A .

Los siguientes procedimientos son métodos para la formación o introducción de la cadena lateral de hidroxiciclohexiletilo en la posición 3 del anillo de tiazolidinona.

Uno de estos procedimientos implica la alquilación de un iminoéster de fórmula:

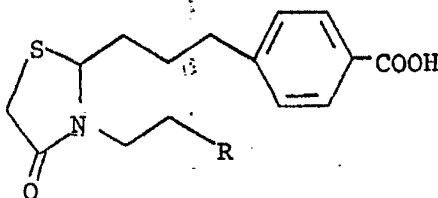


con un haluro de hidroxiciclohexiletilo. En la alquilación se emplean preferiblemente los iminoésteres metílico y etílico. Siempre se prefiere el yoduro al bromuro como reactivo alquilante. La reacción puede llevarse a cabo en dimetilformamida (DMF), triamida hexametilfosfórica (HMPA) o tetra

1 hidrofurano (THF). La temperatura de reacción recomendada
es de 25 a 100°C y los tiempos de reacción oscilan entre 5
y 24 horas.

5 Otro de estos procedimientos implica la preparación
del compuesto I_A por alquilación de una tiazolidinona con
un yoduro. Pueden utilizarse hidruro de litio, hidruro só-
dico e hidruro potásico para generar el anión de tiazolidi-
nona. La alquilación puede realizarse en dimetilformamida,
10 hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, DME y otros disolven-
tes polares no próticos. La temperatura de reacción es pre-
feriblemente de 0° a 70°C y la duración de la reacción es
de 2 a 24 horas.

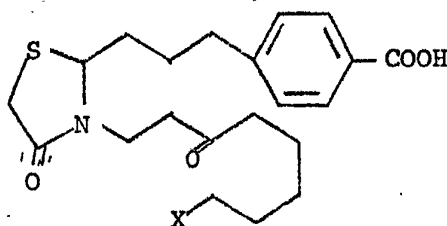
15 Otro de estos procedimientos implica la preparación
del compuesto I_A por reacción de un derivado metálico de un
1,5-dihalopentano con una tiazolidinona sustituida de fór-
mula:



20 donde R es carboxi o un derivado del mismo, por ejemplo un
carboxiéster o un haluro de ácido carboxílico. En este pro-
cedimiento, el derivado metálico se trata a baja temperatu-
25 ra, desde -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente
de -40° a 0°C para los metales muy activos y de 0°C a la
temperatura de reflujo para los metales menos activos. Los
disolventes para la reacción son los disolventes apróticos
inertes como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano.

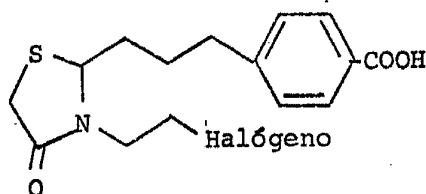
30 Otro procedimiento relacionado con éste, que utiliza

condiciones de reacción similares, implica la ciclación intramolecular de una tiazolidinona sustituida de fórmula:



donde X es halógeno (bromo, cloro o yodo), por reacción de dicho compuesto con un metal alcalino-térreo, preferiblemente magnesio, seguido de hidrólisis.

Otro de estos procedimientos que utiliza intermediarios organometálicos implica unas condiciones de reacción similares y consiste en hacer reaccionar un compuesto N-haloetilico de fórmula:

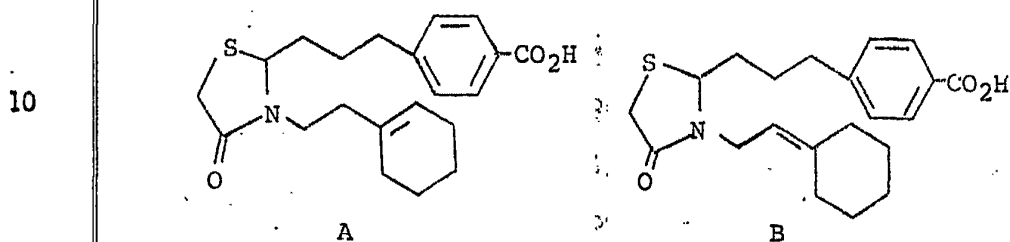


en condiciones de Grignard con ciclohexanona, seguido de hidrólisis. Una bromo- o halo-tiazolidinona se trata con un agente de metalación, como magnesio o litio, en un disolvente aprótico polar como éter o tetrahydrofurano, entre 0°C y la temperatura de reflujo durante 1 a 24 horas, en atmósfera de argon o nitrógeno. El compuesto metalado resultante se trata con un equivalente de ciclohexanona para formar la tiazolidinona I_A deseada.

Alternativamente, el homólogo inferior próximo del compuesto N-haloetilico anterior se trata después de la me-

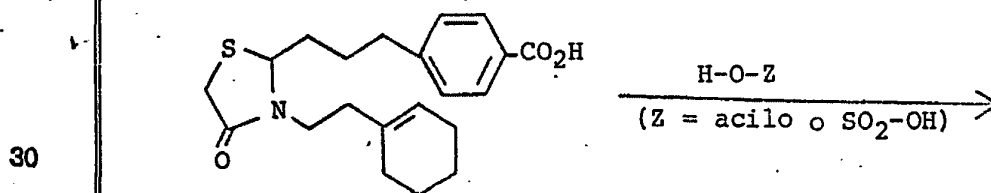
1 talación con óxido de metilenciclohexano en un disolvente
aprótico, preferiblemente éter o tetrahidrofurano, entre
0°C y las temperaturas de reflujo durante 1 a 24 horas, pa-
5 ra formar el compuesto I_A después de tratamiento con ácido.

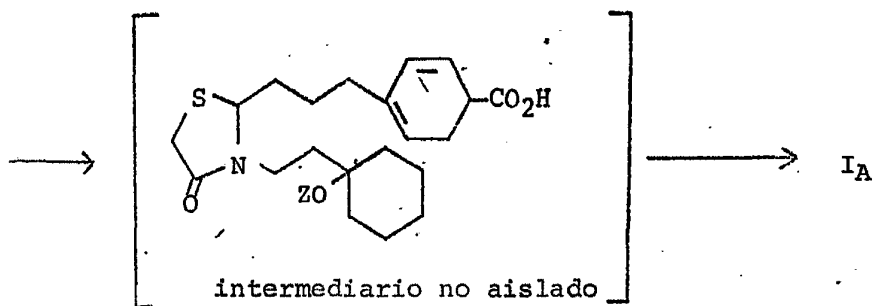
Otro procedimiento implica la preparación del compues-
to I_A por hidratación de un precursor olefínico. Esta olefi-
na es preferiblemente A, pero puede ser B:



15 La hidratación se realiza empleando diversos reacti-
vos, cada uno de los cuales se adiciona al doble enlace pa-
ra formar un intermediario, frecuentemente poco estable,
que no es aislado sino convertido en el hidroxí derivado
deseado en un proceso habitual. Dos procedimientos de hidra-
tación de amplio alcance son especialmente ventajosos:

20 (1) Adición de un ácido al doble enlace para formar
un compuesto intermedio, un éster no aislado que se hidro-
liza al hidroxí derivado. Son ácidos especialmente útiles
el ácido trifluoracético y el ácido sulfúrico o el ácido
fórmico con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico o
25 el ácido acético con una cantidad catalítica de ácido sul-
fúrico. El procedimiento está descrito en el siguiente esque-
ma general:



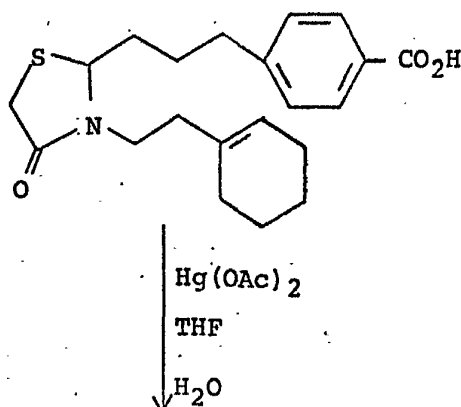


La adición de ácido se realiza en un exceso de ácido como disolvente, a temperaturas de 20-40°C durante 2 a 8 horas.

10 (2) Procedimiento de oximercuración-desmercuración:

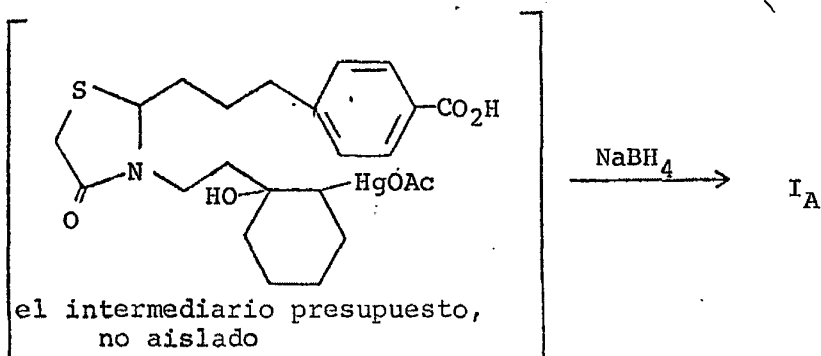
15 Aquí se adiciona al enlace olefínico una sal mercúrica, preferiblemente acetato mercúrico o trifluoroacetato mercúrico, para formar un compuesto de mercurio no aislado. Esta reacción se lleva a cabo en tetrahidrofurano acuoso a 10-40°C, durante 20 a 48 horas. El compuesto de adición de mercurio no se aísla sino que se trata en solución con borohidruro sódico o potásico en solución de hidróxido sódico para reducir el mercurio II a mercurio metálico y formar el hidroxiderivado deseado. La reacción con el reactivo borohidruro es instantánea y se lleva a cabo a 0-25°C. El esquema de reacción general es el siguiente:

20



1

5

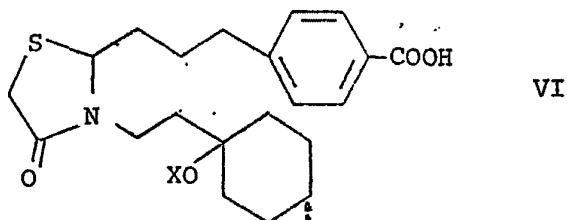


10

15

Otro de estos procedimientos para la elaboración del N-sustituyente de la cadena lateral incluye métodos de eliminación de un grupo protector del hidroxilo, regenerando con ello el sustituyente hidroxilo con producción del compuesto I_A. El grupo protector que sustituye al hidrógeno del hidroxilo es tetrahidropiraniilo, alquilo, alcanóilo, aroflo, trialquilsililo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, bencilo o alcoxicarbonilo y está representado por X en la fórmula VI:

20



25

30

En uno de estos procedimientos, cuando X es trialquilo, sililo, viniléter, viniltioéster, tetrahidropiraniilo, tioacetal, tiocetal, tetrahidrofuranilo, acetal, cetal, monotioacetal, monotiocetal, acilo, aroflo, tritilo o un grupo análogo, la desprotección se produce por tratamiento de la tiazolidinona VI anterior con un ácido de Lewis, tal como Hg⁺⁺, Ag⁺⁺, Zn⁺⁺ o Mg⁺⁺, o un ácido mineral como HCl, H₂SO₄ o un ácido orgánico como ácido p-toluensulfónico,

1 en un disolvente prótico polar como agua o etanol, a la temperatura ambiente y durante 1 a 24 horas.

5 En otro procedimiento para la preparación del producto deseado, el sustituyente protector que contiene un sustituyente α -halógeno (por ejemplo un grupo 3-bromo-tetrahidro-2-piraniilo) se separa por tratamiento en un disolvente prótico polar, preferiblemente metanol, etanol o un ácido, con un metal como cinc a temperaturas de 25°C a la de reflujo del disolvente, durante 1 a 24 horas.

10 En otro procedimiento que implica la hidrólisis alquilante para producir el compuesto I_A, un derivado en el que el sustituyente hidroxilo está protegido en forma de alquilmonotioacetal o alquil-monotioacetal se trata con un agente alquilante, como yoduro de metilo o sulfato de dimetilo, a 15 0-50°C en un disolvente polar, como éter o tetrahidrofurano, para formar el compuesto alquilado que después se hidroliza por tratamiento directo con agua a 0-50°C durante 1 a 24 horas.

20 En otro procedimiento alternativo donde el sustituyente protector del hidroxilo del compuesto I_A es alcanóilo de 1 a 5 átomos de carbono, aroílo, alcóxicarbonilo o carbamóilo, se separa el grupo protector y se obtiene el compuesto deseado por hidrólisis alcalina o saponificación. El compuesto protegido se trata con una base, como bicarbonato sódico, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un sistema 25 acuoso o preferiblemente en metanol acuoso, tetrahidrofurano acuoso o un sistema disolvente comparable, entre 25°C y las temperaturas de reflujo, durante 1 a 24 horas.

30 En otro procedimiento posible para elaborar el sustituyente hidroxiciclohexiletilo, el eterderivado del sustituyente

1 yente hidroxilado, es decir, un éter alquílico inferior o un
éter bencílico, se trata con un nucleófilo o un nucleófilo
latente, como litio-difenilfosfina, yoduro de trimetilsili-
lo o yodo/diborano, en un disolvente polar, a temperaturas
5 de 0°C a la de reflujo durante 1 a 24 horas.

En otro método posible, el éter bencílico de I_A (es
decir, el compuesto VI donde X = bencilo) se trata con hi-
drógeno sobre un catalizador adecuado, como paladio en car-
bón o platino, en un disolvente inerte como metanol, etanol
10 o ácido acético, a temperaturas de 0° a 50°C durante 1 a
24 horas.

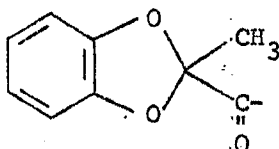
En otro método, los éteres trialquilsilílicos o triaril-
silílicos del compuesto I_A se convierten en I_A por trata-
miento con un sililófilo como el ion fluoruro, en un medio
15 aprótico polar, preferiblemente tetrahidrofurano, a 0-50°C
durante 1 a 24 horas.

En otro procedimiento alternativo en el que el hidró-
geno del grupo hidroxilado del compuesto I_A es sustituido por
un grupo fotolíticamente lábil, por ejemplo un grupo o-ni-
20 trobencilo, el compuesto deseado I_A puede ser regenerado
por radiación con luz natural. En este procedimiento, una
solución del compuesto fotolábil se irradia a 200-400 nm en
un disolvente polar como cloruro de metileno, a 0-40°C du-
rante 1 a 24 horas, dando lugar a la desprotección completa
25 de la función alcohol.

Todavía en otro procedimiento para la separación del
grupo protector del hidroxilado, el compuesto VI con un susti-
tuyente 2,2,2-tricloroalcoxicarbonilo se somete a electroli-
30 sis. Una solución del compuesto en un disolvente conductor
como agua o una mezcla de agua y alcohol se carga con una

1 corriente de 0,1 a 5,0 voltios a 0-25°C durante 1 a 24 horas.

5 En otro procedimiento para la elaboración de la cadena lateral hidroxiciclohexiletilo, el precursor cuyo hidrógeno hidroxílico ha sido sustituido por un sustituyente lábil de fórmula:



10 se convierte en el compuesto I_A por hidrólisis enzimática. Una solución del alcohol protegido en un sistema tampón acuoso, preferiblemente fosfato potásico, se trata a 20-37°C durante 1 a 24 horas con una enzima hidrolítica como la quimotripsina.

15 En otro procedimiento para obtener el producto por elaboración de la cadena lateral de hidroxiciclohexiletilo, se separa un éster del grupo hidroxí por amoniolisis. El éster es alcanoflo inferior, aroflo o, en el caso preferido, γ -cetoalcanoflo. Para producir el compuesto deseado, se disuelve un éster del compuesto I_A en un disolvente polar, preferiblemente tetrahidrofurano y se trata con una amina, como amoniacó o hidrazina, entre 0°C y la temperatura de reflujo durante 1 a 24 horas.

20 En otro grupo de procedimientos, el compuesto I_A se obtiene mediante una reacción que forma el sistema cíclico de tiazolidinona.

25 En uno de estos procedimientos para la producción del compuesto deseado por elaboración del anillo de tiazolidinona, una imina adecuadamente sustituida se trata con ácido

1 mercaptoacético o con un éster del mismo en condiciones azeo-
trópicas. Los disolventes empleados son preferiblemente di-
solventes apróticos no miscibles con agua como benceno, to-
lueno o xilenos. La reacción se lleva a cabo a la tempera-
5 tura de ebullición del disolvente durante un periodo de 5
a 24 horas.

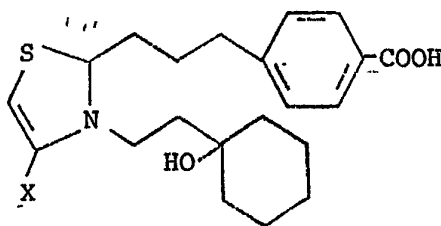
Otro procedimiento permite la preparación del compues-
to deseado por condensación de una N-alquilmercaptoacetami-
da y un aldehído en condiciones azeotrópicas. Como disolven-
10 tes pueden utilizarse el benceno, tolueno o los xilenos. La
reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del
disolvente durante 5 a 24 horas. Preferiblemente se emplean
ácidos aril- y alquil-sulfónicos (v.g. ácido p-toluensulfóni-
co y ácido metanosulfónico) para catalizar la condensación.

15 En otro procedimiento para formar el anillo de tiazoli-
dinona, se realiza una condensación directa de ácido 4-(4-
oxobutil)benzoico, 1-(2-aminoetil)ciclohexanol y ácido mer-
captoacético en condiciones azeotrópicas. Pueden utilizarse
como disolventes benceno, tolueno o xilenos. La reacción se
20 lleva a cabo a la temperatura de ebullición del disolvente
durante un periodo de 7 a 24 horas.

Todavía otro método de elaboración del anillo de tiazol-
25 idinona implica la reducción (desoxigenación) de un sulfóni-
do precursor. Pueden utilizarse diversos agentes para efec-
tuar la reducción (v.g. trifenilfosfina en ácido acético)
pero el procedimiento preferido implica una hidrogenolisis
catalítica. El catalizador es paladio que puede combinarse
con carbón activo como sustancia de soporte. Se emplean unas
30 presiones de hidrógeno de 60 a 100 atmósferas a temperaturas
que oscilan entre 70 y 100°C. La reacción se prosigue hasta

1 que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se em-
plea un disolvente que puede ser etanol o dioxano.

Otro procedimiento para la elaboración del anillo de
5 tiazolidinona de I_A es la hidrólisis de un compuesto de 4-
halotiazolina de fórmula:



10

donde X es halógeno como bromo, cloro o yodo. La 4-halotiazolina se trata en medios acuosos con un ácido fuerte, preferiblemente ácido clorhídrico o sulfúrico, durante un periodo de 1 a 2 horas a una temperatura de 0 a 40°C.

15

EJEMPLO 37

Preparación de I_A a partir de N,N-dimetil-4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzamida
por hidrólisis

20

Etapa A: Preparación de N,N-dimetil-4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzamida

25

En una vasija a presión se introduce una solución de 4,2 g (0,01 moles) de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo y 4,5 g (0,1 moles) de dimetilamina en 40 ml de etanol. La vasija se cierra herméticamente y se calienta a 60-65°C durante 48 horas. Se enfría la vasija, se abre y la solución se evapora a presión reducida para obtener la dimetilamida cruda como aceite residual muy viscoso.

30

1 Etapa B: Preparación de ácido 4-{3-[3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico

5 Se calienta a 60°C durante 48 horas una solución de 0,01 moles de la dimetilamida de la Etapa A y 1,6 g (0,04 moles) de hidróxido sódico en 40 ml de metanol y 10 ml de agua. Después la solución se diluye con 50 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno. La capa acuosa se acidula con ácido clorhídrico 6N para precipitar el producto del título.

10 EJEMPLO 38

Hidrólisis de 4-{3-[3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzonitrilo

15 Etapa A: Preparación de 4-{3-[2-(1,3-dioxolanil)]propil}benzonitrilo

20 Se agregan 2,62 ml de una solución 2,2M de n-butil-litio en hexano (58 milimoles) a una solución agitada de 8,83 ml (63 milimoles) de diisopropilamina en 150 ml de tetrahydrofurano anhidro y 13,8 ml de hexametilfosforamida a 0°C, en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 10 minutos, se agrega una solución de 6,15 g (53 milimoles) de p-tolunitrilo en 20 ml de tetrahydrofurano para formar una mezcla de reacción marrón rojiza oscura. La solución de color intenso se agita durante una hora a 0°C y después se trata con 20 ml de tetrahydrofurano conteniendo 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano. Al cabo de una hora, se apaga la mezcla de reacción verde oscura con agua fría y se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución 1N de HCl y salmuera y después se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran para dar un residuo oleoso. Por destilación del residuo a 132-137°C/15 mm

25

30

1 Hg se obtienen 6,2 g del compuesto del título.

Análisis para $C_{13}H_{15}NO_2$:

Calculado : C, 71,86; H, 6,96; N, 6,45

Encontrado: C, 71,71; H, 7,10; N, 6,31

5 Etapa A-2: Preparación de 4-oxobutilbenzotrilo

10 Se disuelven 4,5 g (20,7 milimoles) de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzotrilo en 45 ml de agua y 90 ml de ácido acético conteniendo 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución resultante se calienta a 60°C durante 2 horas, se enfría a la temperatura ambiente y se neutraliza cuidadosamente con una solución de bicarbonato sódico. La mezcla de reacción acuosa se extrae con éter. Los extractos combinados se secan sobre carbonato potásico anhidro y se concentran para dar 3,4 g del compuesto del título en forma de aceite.

15 Etapa B: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzotrilo

20 Se tratan 3,7 g (21,3 milimoles) del producto obtenido en la Etapa A-2 anterior, a la temperatura ambiente, con 2 ml de tetracloruro de carbono conteniendo 3,21 g (22,4 milimoles) de 1-amino-2-{(1-hidrox)ciclohexil}etano. Se agregan 4 g de sulfato sódico y la mezcla se agita durante 2 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se diluye con 70 ml de benceno y se trata con 2,06 g (22,4 milimoles) de ácido tioglicólico. La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo durante varias horas, se enfría y se lava sucesivamente con una solución de HCl al 5 %, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra para dar un aceite que se purifica por cromatografía en gel de

25

30

1 sílice empleando metanol al 2 % en cloroformo para dar 2,8 g de la muestra analíticamente pura.

Análisis para $C_{21}H_{27}N_2O_2S$:

Calculado : C, 67,7; H, 7,58; N, 7,5

5 Encontrado: C, 67,3; H, 7,82; N, 7,1

Etapa C: Preparación de I_A por hidrólisis de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzonitrilo

10 A una solución fría de 4,8 g (120 milimoles) de hidróxido sódico en 50 ml de agua se agregan 3,7 g (100 milimoles) de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzonitrilo. La mezcla se deja en reposo durante la noche por debajo de 30°C. Después la mezcla de reacción se calienta lentamente hasta 90°C a lo largo de 2 horas y se mantiene a esa temperatura durante 3 horas más. 15 A continuación se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se acidula cuidadosamente con ácido sulfúrico 6N. Se agrega cloroformo y se separan las fases. Mediante una nueva extracción de la capa acuosa con cloroformo, seguida de secado de los extractos orgánicos combinados sobre sulfato magnésico anhidro y concentración a presión reducida, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite que 20 cristaliza al permanecer en reposo.

25 EJEMPLO 39

Preparación de I_A por hidrólisis del hidrocloreuro de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}bencimidato de etilo

30 Etapa A: Preparación del hidrocloreuro de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}bencimidato de etilo

Una mezcla de 20 ml de benceno y 5 ml de etanol se sa-

1 tura de cloruro de hidrógeno a 0°C. Se añaden 3,7 g (0,01
moles) de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazol
lidinil}propil}benzonitrilo y la solución resultante se man-
5 tiene entre -5 y 0°C durante 24 horas. Por adición de 50 ml
de éter precipita el hidrocioruro de imidato del título.

Etapa B: Preparación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

10 Se agregan 0,01 moles del hidrocioruro de imidato de la
Etapa A a una solución de 0,6 g (0,04 moles) de hidróxido só-
dico en 10 ml de agua y 40 ml de metanol. La solución resul-
tante se calienta a 60-65°C durante 48 horas. Se enfría la
solución, se diluye con 50 ml de agua y se extrae con clo-
roformo. La solución acuosa se acidula con ácido clorhídrico
15 6N para precipitar el compuesto del título en forma de acei-
te que cristaliza.

EJEMPLO 40

Preparación de I_A por hidrólisis del hidrocioruro de 4-{3-
{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}pro-
20 pil}benzotioimidato de etilo

Etapa A: Preparación del hidrocioruro de 4-{3-{3-{2-(1-hidro-
xiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}ben-
zotioimidato de etilo

25 Una mezcla de 20 ml de benceno y 3 ml de etanotiol se
satura de cloruro de hidrógeno a 0°C. Se añaden 3,7 g (0,01
moles) de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tia-
zolidinil}propil}benzonitrilo y la solución resultante se
mantiene entre -5 y 0°C durante 24 horas. Por adición de
50 ml de éter precipita el hidrocioruro de tioimidato del
30 título.

1 Etapa B: Preparación del ácido 4-{3-[3-{2-(1-hidroxiciclo-
hexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil}propil]benzoico

5 Se añaden 0,01 moles del hidrocioruro de tioimidato de
la Etapa A a una solución de 1,6 g (0,04 moles) de hidróxi-
do sódico en 10 ml de agua y 40 ml de metanol. La solución
resultante se calienta a 60-65°C durante 48 horas. Se enfría
la solución, se diluye con 50 ml de agua y se extrae con
cloroformo. La solución acuosa se acidula con ácido clorhí-
drico 6N para precipitar el producto del título en forma de
aceite que cristaliza.

10 EJEMPLO 41

Preparación del compuesto I_A por hidrólisis de 2-{4-[3-[3-
{2-(1-hidroxiciclohexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil}propil]
fenil]-4,4-dimetil-2-oxazolina

15 Etapa A: Preparación de 2-{4-[3-[2-(1,3-dioxolanil)propil]
fenil}]-4,4-dimetil-2-oxazolina

20 Se agregan 0,25 moles de ácido 4-{3-[2-(1,3-dioxolanil)]
propil]benzoico a 90 g (0,75 moles) de cloruro de tionilo
y la mezcla se agita a 25°C durante 24 horas. Se destila
el exceso de cloruro de tionilo y el aceite oscuro residual
se disuelve en 100 ml de cloruro de metileno. Esta solución
se agrega gota a gota a una solución magnéticamente agita-
da de 39,2 g (0,44 moles) de 2-amino-2-metil-1-propanol en
100 ml de cloruro de metileno a 0°C. La mezcla de reacción
25 resultante se agita a 0°C durante 2 horas. Se filtra el pre-
cipitado, se lava con agua y se seca. Puede obtenerse más
sólido concentrando, enfriando y filtrando la solución de
cloruro de metileno. Los sólidos combinados (0,25 moles)
30 se secan y se tratan gota a gota y agitando con 35,8 g
(0,30 moles) de cloruro de tionilo. Cuando ha cedido la

intensa reacción, la solución se vierte en 200 ml de éter y el sólido resultante se filtra. Por neutralización del hidrocloreuro con solución de hidróxido sódico al 20 % y extracción con éter se obtiene el compuesto del título.

Etapa B: Preparación de 2-{4-(4-oxobutil)fenil}-4,4-dimetil-2-oxazolína

Este compuesto se preparará esencialmente por el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa A-2, a excepción de que el 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de etilo se sustituye por 2-{3-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}fenil}-4,4-dimetil-2-oxazolína. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite muy viscoso.

Etapa C: Preparación de 2-{4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}fenil}-4,4-dimetil-2-oxazolína

La síntesis de este compuesto se realiza por el procedimiento del Ejemplo 47, Etapa B, a excepción de que el 4-(4-oxobutil)benzoato de ter-butilo se sustituye por una cantidad equivalente de 2-{4-(4-oxobutil)fenil}-4,4-dimetil-2-oxazolína. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso.

Etapa D: Hidrólisis de la 2-{4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}fenil}-4,4-dimetil-2-oxazolína para producir el compuesto I_A

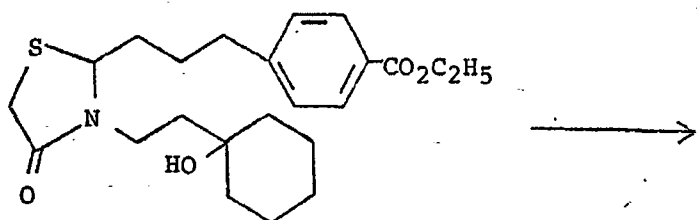
Se calientan a reflujo 3 milimoles del producto obtenido directamente antes en la Etapa C en 40 ml de etanol conteniendo 3,6 ml de ácido sulfúrico concentrado, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida hasta la cuarta parte de su volumen y después

1 se vierte en una solución saturada de sal. La mezcla acuosa
de reacción se extrae con éter. Los extractos etéreos se la-
van con solución de bicarbonato sódico al 10 %, se secan
5 sobre bicarbonato potásico y se concentran. Se obtiene el
compuesto del título en forma semisólida que cristaliza al
permanecer en reposo.

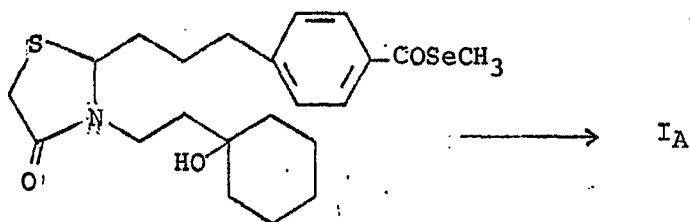
EJEMPLO 42

Preparación del Compuesto I_A

10



15



20

Etapa A: Preparación de seleno-4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de Se-metilo

25

En un matraz de 50 ml provisto de una rama lateral se introducen 4,1 g (0,052 moles) de selenio en polvo y se agregan 25,2 ml (0,05 moles) de una solución al 17 % de trimetilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas y después se enfría a la temperatura ambiente permitiendo que el selenio que no ha reaccionado se sedimente de la solución. Una parte alícuota de 1,1 ml (2,2 milimoles) de la mezcla de reacción se trans-

30

1 fiere mediante una jeringa a una solución de 2,0 milimoles
de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidi-
5 nil}propil}benzoato de etilo en 5 ml de cloruro de metileno
desgasificado con argon a 0°C. Al cabo de 30 minutos a esta
temperatura, la solución se calienta a la temperatura ambien-
te a lo largo de 30 minutos y después se trata con sulfato
sódico húmedo. La mezcla resultante se extrae con cloruro
de metileno y el compuesto del título se obtiene después
de evaporar los extractos combinados secos (sulfato magné-
10 sico).

Etapas B: Preparación del compuesto I_A por hidrólisis de se-
leno-4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-
tiazolidinil}propil}benzoato de Se-metilo

15 Se agita durante una hora a la temperatura ambiente una
mezcla de 0,525 milimoles de seleno-4-{3-{3-{2-(1-hidroxici-
clohexil)etil}-4-oxo-tiazolidinil}propil}benzoato de Se-
metilo, 293 mg (1,07 milimoles) de cloruro mercuríco recién
sublimado y 2,4 mg (2,14 milimoles) de carbonato cálcico en
6,0 ml de acetonitrilo húmedo. Después la mezcla de reacción
20 se diluye con 30 ml de agua y se extrae con cloroformo. Los
extractos orgánicos se filtran a través de Celite, se secan
sobre sulfato magnésico y se evaporan para dar el compuesto
del título en forma sólida.

EJEMPLO 43

25 Preparación del compuesto I_A a partir de 4-{3-{3-{2-(1-hi-
droxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato
de etilo por hidrólisis en condiciones ácidas

30 Se calienta a reflujo durante 10 horas una mezcla de
10 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-
2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo, 80 ml de etanol y

1 30 ml de ácido clorhídrico 1N. La mezcla de reacción se en-
fría a la temperatura ambiente, se diluye con 200 ml de agua
y se extrae con cloroformo. El extracto orgánico se lava dos
veces con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro
5 y se filtra. Por evaporación del filtrado a vacío se obtie-
ne un residuo oleoso que se purifica por cromatografía en
columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 44

10 Preparación del compuesto I_A a partir de 4-{3-{3-{2-(1-hi-
droxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato

de bencilo por hidrogenolisis

Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxíciclohexil)
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de
bencilo

15 Se agregan 0,3 g (0,013 moles) de sodio metálico a
6,5 g (0,06 moles) de alcohol bencílico y la mezcla se agi-
ta y se calienta a 60°C para efectuar la disolución. Se aña-
den 4,2 g (0,01 moles) de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxíciclohexil)-
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo y la
20 solución resultante se calienta a 95°C durante 8 horas. Se
enfría la solución y se trata con 50 ml de éter y 50 ml de
agua. Se separa la capa etérea, se lava tres veces con agua
y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disol-
vente queda el éster bencílico crudo que se purifica por
25 cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 2 %
en cloroformo.

Etapa B: Preparación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxíciclohe-
xil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

30 Una solución de 0,01 moles del éster bencílico de la
Etapa A en 50 ml de acetato de etilo se hidrogena sobre 1,5g

1 de un catalizador de paladio al 5 % en carbón, a 1 atmósfe-
ra de presión y 25-27°C hasta que se ha absorbido la canti-
dad teórica de hidrógeno (0,01 moles). El catalizador se se-
para por filtración y se evapora el disolvente. El producto
5 crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de
sílice, eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo. El com-
puesto del título se obtiene así en forma de sólido crista-
lino.

EJEMPLO 45

10 Preparación del compuesto I_A por escisión de 4-{3-{3-{2-(1-
hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato

de cinamilo por mercuración-desmercuración

15 Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ci-
namilo

Se agregan 0,3 g (0,0013 moles) de sodio metálico so-
bre 8,1 g (0,06 moles) de alcohol cinámico y la mezcla
se agita y calienta a 60°C para efectuar la disolución. Se
añaden 4,2 g (0,01 moles) de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohe-
20 xil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo
y la solución resultante se calienta a 95°C durante 8 horas.
La solución se enfría y se trata con 50 ml de éter y 50 ml
de agua . Se separa la capa etérea, se lava tres veces con
agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del
25 disolvente se obtiene el éster cinámico crudo que se pu-
rifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con me-
tanol al 2 % en cloroformo.

1 Etapa B: Preparación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

5 Se agita a 27°C durante 4 horas una mezcla de 0,01 moles del éster cinámico de la Etapa A, 0,012 moles de acetato mercúrico, 0,001 moles de ácido nítrico y 50 ml de metanol. Se agrega bicarbonato sódico sólido y la mezcla se agita a 27°C durante 30 minutos. Después el metanol se evapora a presión reducida. El residuo se agita con 50 ml de ciclohexano y una solución de 0,10 moles de tiocianato potásico en 120 ml de agua durante 18 horas a 27°C. Después se separa la capa acuosa y se acidula con ácido clorhídrico 6N. El producto del título precipita como aceite viscoso. Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice y así se obtiene en forma de sólido cristalino.

15 EJEMPLO 46

Preparación del compuesto I_A por escisión no hidrolítica del éster del 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo

20 A una solución de 1,25 g (3 milimoles) de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo en 25 ml de cloroformo se agregan 8-10 equivalentes de yoduro de trimetilsililo recién destilado. La solución resultante se calienta a 50°C durante 35 horas, se enfría y se vierte en 50 ml de agua. Se separan las fases y la capa acuosa se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre carbonato potásico anhidro, se filtran y se concentran para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 47

Preparación del compuesto I_A por pirólisis del 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-butilo

Etapa A: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de ter-butilo

Etapa A-1: Preparación del ácido 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoico

Se añaden gota a gota a 0°C 17,5 ml de una solución 2,3M de n-butillitio en hexano (40 milimoles) a una solución magnéticamente agitada de 4,04 g (40 milimoles) de diisopropilamina en tetrahydrofurano seco y 5 ml de triamida hexametilfosfórica (HMPA) bajo nitrógeno. A esta solución se añaden 2,77 g (20 milimoles) de ácido p-toluico en 10 ml de tetrahydrofurano para dar una mezcla de reacción pardo verdosa. Se continúa agitando durante 30 minutos a 0°C antes de agregar 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano en 5 ml de tetrahydrofurano y después durante 30 minutos más después de completar la adición. La mezcla de reacción se apaga con agua fría y se separa la fase orgánica. La capa acuosa se acidula con ácido clorhídrico 2N y después se extrae con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y evaporan para dar un residuo sólido.

Etapa A-2: Preparación de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de ter-butilo

El residuo sólido obtenido en la Etapa A-1 se suspende en benceno y se trata con 3,5 ml (40 milimoles) de cloruro de oxalilo. Esta mezcla de reacción se calienta a 25°C durante 3 horas. Después se separan el disolvente y el exceso de reactivo a presión reducida para dar un aceite

1 que se trata a 0°C con 2,85 ml (30 milimoles) de ter-butanol
y 4,2 ml (30 milimoles) de trietilamina en 20 ml de tetrahi-
drofurano a 5°C. La mezcla de reacción se vierte en 50 ml de
5 agua al cabo de 1 hora y se extrae con éter. Los extractos
etéreos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sul-
fato magnésico anhidro y se evaporan en un aparato rotatorio
para obtener el compuesto del título en forma de aceite.

Etapa A-3: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de ter-
butilo

10 El producto obtenido en la Etapa A-2 anterior se convier-
te en el compuesto del título empleando condiciones idénticas
a las descritas en el Ejemplo 1, Etapa A-2. El producto del
título se aísla en forma de aceite.

15 Etapa B: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-
butilo

20 Se añaden gota a gota a lo largo de 20 minutos 0,76 mo-
les de 4-(4-oxobutil)benzoato de ter-butilo a una solución
agitada de 129,5 g (0,91 moles) de 1-(2-aminoetil)ciclohe-
xanol en 500 ml de tolueno. La mezcla se agita a 30°C duran-
te 30 minutos y después se calienta a reflujo empleando un
separador de agua Dean-Stark durante 30 minutos hasta que se
ha separado todo el agua. Se añaden 500 ml de tolueno, 118,7
25 g (1,12 moles) de tioglicolato de metilo y 30 ml de trietil-
amina y la solución se hierve a reflujo durante 21 horas.
Después se enfría, se lava con ácido clorhídrico 2N y agua
y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disol-
vente se obtiene el producto del título en forma de aceite
30 viscoso.

1 Etapa C: Preparación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclo-
hexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

5 Se hierve a reflujo durante 22 horas una solución de
1,12 g (2,5 milimoles) del producto obtenido en la Etapa B
anterior en 60 ml de tolueno, en presencia de 47 mg (0,25 mi-
limoles) de ácido p-toluensulfónico. Se enfría la solución,
se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y sal-
muera y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se destila el
disolvente dando un aceite residual viscoso que contiene el
10 compuesto I_A que cristaliza inmediatamente al permanecer en
reposo.

EJEMPLO 48

15 Preparación del compuesto I_A a partir de 4-{3-{3-{2-(1-hi-
droxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato
de trimetilsililetilo

Etapa A: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de trimetil-
sililetilo

20 Etapa A-1: Preparación del ácido 4-{3-{3-(1,3-dioxolanil)}
propil}benzoico

La preparación de este compuesto se realiza siguien-
do el procedimiento descrito en el Ejemplo 47, Etapa A-1.

Etapa A-2: Preparación de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}
benzoato de trimetilsililetilo

25 Se disuelven 2,36 g (10 milimoles) del producto obteni-
do en la Etapa A-1 anterior en 10 ml de acetonitrilo y se
trata a la temperatura del baño de hielo con 1,6 ml de piri-
dina y 1,7 ml de 2-trimetilsililetanol. Al cabo de 10 minu-
tos se añaden 2,25 g (11 milimoles) de biciclohexilcarbodi-
imida y se continúa agitando a 0°C durante 7 horas más. Des-
30 pués la mezcla de reacción se trata con 0,3 ml de una solu-

1 ción 5M de ácido oxálico en dimetilformamida y el precipita-
do resultante se separa por filtración al cabo de media hora
y se lava con acetato de etilo. El filtrado y las aguas orgá-
5 nicas de lavado se combinan y se lavan con una solución de
HCl 1N y una solución de bicarbonato sódico al 10 %. La fa-
se orgánica se seca después sobre carbonato potásico anhidro,
se filtra y se concentra a un aceite que se purifica por cro-
matografía en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para
dar el compuesto del título en forma analítica.

10 Etapa A-3: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de trimetil-
sililetilo

Este compuesto se prepara esencialmente por el método
descrito en el Ejemplo 1, Etapa A-2, a excepción de que se
15 emplea 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de trimetil-
sililetilo en lugar de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}ben-
zoato de etilo. El compuesto del título se obtiene en for-
ma de aceite residual.

20 Etapa B: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de tri-
metilsililetilo

La síntesis de este compuesto se realiza por el procedi-
miento del Ejemplo 47, Etapa B, a excepción de que el 4-(4-
oxobutil)benzoato de ter-butilo se sustituye por una canti-
dad equivalente de 4-(4-oxobutil)benzoato de trimetilsilil-
25 etilo. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite
después de cromatografiar en gel de sílice.

Etapa C: Preparación del Compuesto I_A

30 Se disuelven 0,53 g (1,07 milimoles) del producto de
reacción obtenido en la Etapa B anterior en 9 ml de dimetil-
formamida seca y se trata a 24°C con 1,25 ml de una solución

1 2,1M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en dimetilsulfóxido
(2,6 milimoles). El desprendimiento de gas comienza inmedia-
tamente. Al cabo de 10 minutos se agregan cuidadosamente
5 10 ml de agua mientras se enfría y la mezcla de reacción se
concentra a presión reducida hasta 4 ml aproximadamente. El
líquido residual se diluye con acetato de etilo y se acidula
con una solución de HCl 2N. La fase orgánica se lava con
agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concen-
tra para dar el compuesto del título en forma de un aceite
10 que cristaliza.

EJEMPLO 49

Preparación del compuesto I_A por eliminación reductiva del
4-{3-[2-(1-hidrox ciclohexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil}pro-
15 pil}benzoato de β,β,β -tricloroetilo

Etapá A: Preparación de 4-{3-[2-(1,3-dioxolanil)]propil}ben-
zoato de β,β,β -tricloroetilo

Se agregan 2 milimoles de ácido 4-{3-[2-(1,3-dioxola-
nil)]propil}benzoico a una solución de 100 ml de tolueno que
20 contiene 10 milimoles de β,β,β -tricloroetanol y 0,1 milimo-
les de ácido p-toluensulfónico. La mezcla de reacción resul-
tante se calienta a reflujo con separación continua del agua
mediante un separador Dean-Stark. Cuando cesa la formación de
agua, la solución se enfría a la temperatura ambiente y se
reparte en éter y solución de bicarbonato sódico al 10 %.
25 Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera,
se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan para
dar un aceite residual.

1 Etapa B: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de β,β,β -tri-
cloroetilo

5 Este compuesto se prepara esencialmente por el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa A-2, a excepción de que se emplea 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de β,β,β -triclوروetilo en lugar de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de etilo. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite residual.

10 Etapa C: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxíciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de β,β,β -triclوروetilo

15 La síntesis de este compuesto se realiza por el procedimiento del Ejemplo 47, Etapa B, a excepción de que se sustituye el 4-(4-oxobutil)benzoato de ter-butilo por una cantidad equivalente de 4-(4-oxobutil)benzoato de β,β,β -triclوروetilo. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso.

20 Etapa D: Preparación del compuesto I_A por eliminación re-
ductiva

25 Se disuelven 2 milimoles del producto obtenido en la Etapa C anterior en metanol y se calienta a reflujo con intensa agitación en presencia de 30 milimoles de cinc en polvo. Se enfría la suspensión y se filtra a través de Celite (lavando con metanol). Por evaporación del filtrado se obtiene el compuesto del título en forma de aceite viscoso que cristaliza.

EJEMPLO 50

30 Preparación del compuesto I_A por escisión de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxíciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de metiltiométilo

1 Etapa A: Preparación de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)} propil} ben-
zoato de metiltiometilo

5 Se tratan 2 milimoles de ácido 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}
propil}benzoico con 2 milimoles de sulfuro de clorometilo y
metilo y 2 milimoles de trietilamina en 60 ml de acetonitri-
lo y la solución resultante se calienta a reflujo durante
24 horas. Se separa el disolvente a presión reducida y el
residuo se lava con benceno seco. Por evaporación de la so-
lución bencénica se obtiene el compuesto del título esencial-
mente puro en forma líquida.

10 Etapa B: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de metiltio-
metilo

15 Este compuesto se prepara por el método descrito en el
Ejemplo 1, Etapa A-2, a excepción de que se emplea 4-{3-{2-
{1,3-dioxolanil}}propil}benzoato de metiltiometilo en lugar
de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de etilo. De
esta forma se obtiene el compuesto del título como líquido
incoloro de olor desagradable.

20 Etapa C: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)}
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de me-
tiltiometilo

25 La síntesis de este compuesto se realiza por el proce-
dimiento del Ejemplo 47, Etapa B, a excepción de que el 4-
(4-oxobutil)benzoato de ter-butilo se sustituye por una
cantidad equivalente de 4-(4-oxobutil)benzoato de metiltio-
metilo. El compuesto del título se obtiene en forma de
aceite viscoso.

30 Etapa D: Preparación del compuesto I_A a partir de 4-{3-{3-
{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}
propil}benzoato de metiltiometilo

1 El producto (1 milimol) obtenido en la Etapa C anterior
se trata a 23°C con 1 ml de ácido trifluoracético, durante
15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de
5 agua y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos
combinados se lavan con salmuera, se secan sobre carbonato
potásico anhidro y se evaporan en un aparato rotatorio para
dar el compuesto I_A como aceite viscoso que cristaliza.

EJEMPLO 51

10 Preparación del compuesto I_A por escisión reductiva del 4-
{ 3-{ 3-{ 2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}

propil}benzoato de 2-antraquinometilo

Etapa A: Preparación de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}ben-
zoato de 2-antraquinometilo

15 Se disuelven 3,5 milimoles de ácido 4-{3-{2-(1,3-dioxo-
lanil)}propil}benzoico en 25 ml de dimetilformamida seca y
se tratan de una sola vez con 3,5 milimoles de dicitclohexil-
carbodiimida y 3,5 milimoles de hidroxibenzotriazol en atmós-
fera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agi-
ta a la temperatura ambiente durante 20 horas y se diluye
20 con 200 ml de éter. Se filtra el sólido y el filtrado se
lava sucesivamente con una solución de bicarbonato sódico
al 10 %, agua y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se
secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan para dar
el compuesto del título.

25 Etapa B: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de 2-antra-
quinometilo

30 Este compuesto se prepara por el método descrito en
el Ejemplo 1, Etapa A-2, a excepción de que se emplea 4-{3-
{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de 2-antraquinometilo
en lugar de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de

1 etilo. De esta manera se obtiene el compuesto del título en forma sólida.

5 Etapa C: Preparación de 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoato de 2-antraquinometilo

La síntesis de este compuesto se realiza por el procedimiento del Ejemplo 47, Etapa B, a excepción de que el 4-(4-oxobutil)benzoato de ter-butilo se sustituye por una cantidad equivalente de 4-(4-oxobutil)benzoato de 2-antraquinometilo. Se obtiene el compuesto del título en forma sólida.

10 Etapa D: Preparación del compuesto I_A por escisión reductiva de 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoato de 2-antraquinometilo

15 El producto (1,5 milimoles) obtenido en la Etapa C anterior se disuelve en 15 ml de dimetilformamida y se hace reaccionar con 6 milimoles de 9-hidroxiantrona y 3 milimoles de trietilamina. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas a 23°C y se reparte en agua y cloroformo. La capa acuosa se extrae tres veces con 30 ml cada vez de cloroformo y después los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera. Los extractos se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad dando un residuo sólido que se recristaliza de acetonitrilo para dar el compuesto del título en forma analíticamente pura.

25 EJEMPLO 52

Preparación del compuesto I_A por escisión oxidativa de la hidrazida del ácido 4-{3-[3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico

1 Etapa A: Preparación de la hidrazida del ácido 4-{3-{3-{2-
(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}
propil}benzoico

5 Se disuelven 2 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclo-
hexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo
en 25 ml de etanol absoluto y se trata con 2,1 milimoles de
hidrazina (64 %) a la temperatura ambiente. La solución re-
sultante se calienta a reflujo durante 2 horas y se enfría
a 23°C y se evapora para dar el compuesto del título en for-
10 ma de aceite viscoso. El compuesto del título se descompo-
ne lentamente al exponerlo al aire y a la luz y se utiliza
en la siguiente etapa sin purificarlo más.

15 Etapa B: Preparación del compuesto I_A por escisión de la
hidrazida del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohe-
xil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

20 A una suspensión de 1 milimol de hidrazida del ácido
4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}
propil}benzoico en 8 ml de acetonitrilo acuoso al 75 % se
agregan de una sola vez 1,65 g (3 milimoles) de nitrato
cérico amónico en polvo. Cuando cesa el desprendimiento de
gas, la mezcla de reacción se vierte en 10 ml de agua y se
extrae dos veces con 30 ml de cloroformo cada vez. El com-
puesto del título se obtiene por evaporación del extracto
25 seco sobre sulfato magnésico y recristalización de aceto-
nitrilo.

EJEMPLO 53

30 Preparación del compuesto I_A por eliminación reductiva de
4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}
propil}benzoato de 2-p-toluensulfoniletilo

1 Etapa A: Preparación de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de 2-p-toluensulfoniletilo

5 Se tratan 5 milimoles de ácido 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoico con 5 milimoles de 2-p-toluensulfoniletanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 12 horas en 100 ml de tolueno, en presencia de 0,5 milimoles de ácido p-toluensulfónico. La solución se enfría a la temperatura ambiente, se lava con una solución de bicarbonato sódico al 10 % y salmuera y después se seca sobre sulfato magnésico
10 y se concentra para dar el compuesto del título en forma de aceite.

Etapa B: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de 2-p-toluensulfoniletilo

15 Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa A-2, a excepción de que se emplea 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de 2-p-toluensulfoniletilo en lugar de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de etilo. De esta forma se obtiene el compuesto del título como un aceite.

20 Etapa C: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de 2-p-toluensulfoniletilo

25 Se añaden gota a gota a lo largo de 20 minutos 0,76 moles de 4-(4-oxobutil)benzoato de 2-p-toluensulfoniletilo a una solución agitada de 129,5 g (0,91 moles) de 1-(2-aminoetil)ciclohexanol en 500 ml de tolueno. La mezcla se agita a 30°C durante 30 minutos y después se calienta a reflujo durante 30 minutos empleando un separador de agua Dean-Stark, hasta que se elimina el agua formada. Después se añaden 30 500 ml de tolueno, 118,7 g (0,12 moles) de tioglicolato

1 de metilo y 30 ml de trietilamina y la solución se hierve
a reflujo durante 21 horas. A continuación se enfría, se lava
5 con ácido clorhídrico 2N y agua y se seca sobre sulfato
sódico. Por evaporación del disolvente se obtiene el pro-
ducto del título en forma de aceite viscoso.

Etapa D: Preparación del compuesto I_A por eliminación re-
ductiva

10 Se disuelven 2 milimoles del producto obtenido en
la Etapa C anterior en 35 ml de benceno y se trata a la
temperatura ambiente con 2 milimoles de 1,5-diazabicyclo
{4.3.0}non-5-eno bajo nitrógeno. Cuando ha cedido el despres-
15 dimiento de gas, la mezcla de reacción se concentra a pre-
sión reducida hasta formar un residuo oleoso que se disuel-
ve en 50 ml de cloroformo. Esta solución se lava después
tres veces con 50 ml cada vez de una solución de HCl 1N y
salmuera, después se seca sobre sulfato magnésico anhidro y
se concentra para dar el compuesto del título como aceite
que cristaliza.

EJEMPLO 54

20 Preparación del compuesto I_A a partir de 4-{3-{3-{2-(1-hi-
droxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato
de bencilo por escisión no hidrolítica del éster

25 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de
10 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-
2-tiazolidin}propil}benzoato de bencilo (obtenido en el Ejem-
plo 40, Etapa A), 20 milimoles de tiocianato potásico (2 equi-
valentes por carboxilato) y 5 ml de dimetilformamida. Se
agrega agua a la mezcla de reacción enfriada y la solución
30 resultante se lava con éter para separar las sustancias
orgánicas no ácidas. La fase acuosa se acidula con una solu-

1 ción de HCl 2N y se extrae con cloroformo. Los extractos
clorofórmicos combinados se lavan con agua y salmuera y
después se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se con-
centran para dar el compuesto del título en forma de aceite
5 que cristaliza al permanecer en reposo.

EJEMPLO 55

Preparación del compuesto I_A por electrolisis de 4-{3-{3-{2-
(1-hidroxíciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}ben-
zoato de 2,2,2-tricloroetilo

10 A una vasija cilíndrica de 150 ml se adaptan dos ramas
laterales que están separadas del compartimiento principal
por fritas de vidrio groseras. En el compartimiento princi-
pal se coloca un electrodo de mercurio y en una de las ra-
mas laterales se coloca un electrodo de referencia de calo-
15 melanos saturado y en la otra rama una lámina de platino.
La vasija cilíndrica se tapa con una gran conexión de vidrio
esmerilado provista de un tubo de entrada de gases y una
llave de salida. La porción inferior del aparato se introdu-
ce en una camisa de agua. La célula y las ramas laterales
20 se llenan con perclorato de litio 0,1M en metanol. A la so-
lución del compartimiento principal (alrededor de 20 ml) se
añaden 1,97 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxíciclohexil)-
etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de 2,2,2-triclo-
roetilo (obtenido en el Ejemplo 50, Etapa C) y la mezcla se
25 desgasifica con una corriente de argon durante 30 minutos.
Después se conecta el potencióstato para establecer una di-
ferencia de potencial de -1,65V entre el electrodo de mer-
curio y el electrodo de referencia. La corriente disminuye
lentamente a lo largo de 2 horas y alcanza un valor constan-
30 te alrededor de 3mA. Se separa la mezcla de reacción del

1 mercurio, se concentra a presión reducida y se acidula con
una solución de HCl 1N. La solución acuosa se extrae tres veces
con 40 ml cada vez de cloroformo. Los extractos clorofórmicos
5 combinados se secan sobre sulfato magnésico y se concentran
para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 56

Preparación del Compuesto I_A por escisión no hidrolítica del
grupo éster del 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-
2-tiazolidinil}propil}benzoato de 9-metilenantraceno

10 Etapa A: Preparación de 9-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}ben-
zoato de 9-metilenantraceno

Se agregan 5 milimoles de ácido 4-{3-{2-(1,3-dioxola-
nil)}propil}benzoico y 5 milimoles de 9-clorometilantraceno
a una solución de 100 ml de acetonitrilo que contiene
15 5 milimoles de trietilamina. La solución resultante se ca-
lienta a reflujo durante 6 horas, se enfría y se vierte en
200 ml de agua. Después la solución acuosa se extrae tres
veces con 50 ml de cloroformo cada vez. Los extractos orgá-
nicos combinados se lavan sucesivamente dos veces con 20 ml
de una solución de HCl 2N, dos veces con 20 ml de una solu-
ción de bicarbonato sódico al 10 % y una vez con salmuera.
Los extractos se secan sobre carbonato potásico anhidro y
se evaporan para dar el compuesto del título.

25 Etapa B: Preparación de 4-(4-oxobutil)benzoato de 9-metilen-
antraceno

Este compuesto se prepara por el procedimiento descri-
to en el Ejemplo 1, Etapa A-2, a excepción de que se emplea
4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato de 9-metilenantra-
ceno en lugar de 4-{3-{2-(1,3-dioxolanil)}propil}benzoato
30 de etilo. De esta forma se obtiene el compuesto del título

1 como aceite.

Etapa C: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de 9-metilenantraceno

5 La síntesis de este compuesto se realiza por el procedimiento del Ejemplo 47, Etapa B, a excepción de que el 4-(4-oxobutil)benzoato de ter-butilo se sustituye por una cantidad equivalente de 4-(4-oxobutil)benzoato de 9-metilenantraceno. Después se aísla el compuesto del título en forma de aceite viscoso.

10 Etapa D: Preparación del compuesto I_A a partir de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}-propil}benzoato de 9-metilenantraceno

15 Se disuelven 2 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de 9-metilenantraceno en 20 ml de dimetilformamida seca y se enfría a -20°C en atmósfera de nitrógeno. Se agregan 3 milimoles de metilmercapturo sódico a la mezcla de reacción agitada.

20 Al cabo de 1 hora, la mezcla de reacción se vierte en 150 ml de agua y se lava con éter. Después la capa acuosa se acidula con una solución de HCl 1N y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se concentran para dar el compuesto del título en forma sólida.

25 EJEMPLO 57

Preparación del Compuesto I_A

Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de metilo

30 Este procedimiento se lleva a cabo de la misma forma que en el Ejemplo 40, Etapa A, a excepción de que el metanol

1 se sustituye por una cantidad equivalente de alcohol bencí-
lico. De esta forma se obtiene el compuesto del título en
forma de aceite.

5 Etapa B: Preparación del compuesto I_A por escisión no hidro-
lítica del 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-
4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de metilo

10 Se agregan 2,10 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclo
hexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de metilo
a una suspensión de 6,5 milimoles de yoduro de litio anhi-
dro en 40 ml de 2,6-lutidina recién destilada, en atmósfera
de argon. La suspensión resultante se lleva a reflujo con
15 lo que la mezcla de reacción se hace homogénea. Al cabo de
8 horas, la solución se enfría a la temperatura ambiente y
se reparte en cloruro de metileno/solución de HCl 2N (2:1
en volumen). La fase acuosa se extrae dos veces con 30 ml
cada vez de cloruro de metileno y los extractos orgánicos
combinados se lavan con solución de HCl 2N y salmuera. Los
extractos se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a pre-
20 sión reducida para dar un residuo oleoso que produce el com-
puesto del título en forma analítica después de tritularlo
con acetonitrilo.

EJEMPLO 58

25 Etapa A: Preparación del compuesto I_A por hidrogenolisis
del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-
oxo-2-tiazolidinil}propil}-3-clorobenzoico

30 Se sacude con hidrógeno a 25°C y a la presión atmosfé-
rica, durante 22 horas, una solución de 298 mg (0,7 milimo-
les) de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-
2-tiazolidinil}propil}-2-clorobenzoico (preparado en el
Ejemplo 9) en 3 ml de dimetilformamida conteniendo 200 mg

1 de un catalizador de hidróxido de paladio al 20 % en carbón.
Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, el
catalizador se separa por filtración. El filtrado se diluye
5 con 20 ml de agua y el producto oleoso se recoge en cloro-
formo, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico.
Se evapora el disolvente para dar el compuesto I_A como sólido cristalino.

Etapa B: Preparación del Compuesto I_A

10 Siguiendo el procedimiento de la Etapa A anterior pero
empleando una cantidad equivalente de ácido 4-{3-{3-{2-(1-
hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}-3-clorobenzóico (preparado en el Ejemplo 8) en lugar del ácido
3-clorobenzóico sustituido empleado en la Etapa A anterior,
15 se obtiene el compuesto I_A como sólido cristalino.

EJEMPLO 59

Preparación del compuesto I_A por hidrogenación del ácido 4-
3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}-
1-propinil}benzóico

20 Etapa A: Preparación de 4-(3-formil-1-propinil)benzoato de
etilo

Etapa A-1: Preparación de 4-{4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-
1-butinil}benzoato de etilo

25 Se agregan 4,44 ml de una solución 2,25M de n-butil-
litio en hexano (0,1 moles) a una solución de 10,1 g (0,1
moles) de diisopropilamina en 95 ml de tetrahidrofurano a
-5°C. La solución se agita a -5°C durante media hora y des-
pués se trata con una solución de 7,3 g (0,05 moles) de áci-
do p-etinilbenzóico en 10 ml de tetrahidrofurano. Esta solu-
30 ción se agita a 0°C durante una hora y después se añaden
10,4 g (0,05 moles) de bromuro de 2-(tetrahydro-2H-piran-2-

1 iloxi)etilo. La solución resultante se deja en reposo sin
enfriar más durante 18 horas. Después se vierte sobre hielo.
La mezcla se acidula con ácido clorhídrico 2N y se extrae
5 con cloruro de metileno. Los extractos se secan sobre sulfato
magnésico y se evaporan para dar un residuo semisólido.
Una mezcla de este material, 12,2 g (0,078 moles) de yoduro
de etilo, 8,9 g (0,065 moles) de carbonato potásico y 40 ml
de dimetilformamida se agita a 25°C durante 2 días. La mez-
cla se vierte en agua. El producto se recoge en éter y se
10 seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente
se obtiene el compuesto del título como aceite amarillento.

Etapa A-2: Preparación de 4-(4-hidroxi-1-butinil)benzoato de
etilo

15 Se calienta a 75°C durante 10 horas una solución de
10,8 g (0,036 moles) de 4-{4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-
1-butinil}benzoato de etilo y 1,0 g (0,004 moles) de p-to-
luensulfonato de piridinio en 25 ml de etanol. La solución
se diluye con éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato
20 magnésico. Por evaporación del disolvente a presión re-
ducida se obtiene el hidroxieéster del título en forma de
aceite.

Etapa A-3: Preparación de 4-(3-formil-1-propinil)benzoato
de etilo

25 Una solución de 6,1 g (0,028 moles) del éster produ-
cido en la Etapa A-2 en 5 ml de cloruro de metileno se agre-
ga con agitación a una solución de 16,8 g (0,168 moles) de
trióxido de cromo en 26,58 g (0,336 moles) de piridina y
100 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se agi-
ta durante 2 horas a 25-30°C. La solución de cloruro de me-
30 tileno se decanta para separarla del sólido, se lava con

1 ácido clorhídrico diluído y agua y se seca sobre sulfato mag-
nésico. Después se evapora la solución y el residuo se tri-
tura con éter. Se filtra el extracto etéreo, se lava con so-
lución de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato
5 magnésico y se concentra para dar el aldehído del título en
forma de aceite.

Etapa B: Preparación de 4-{3-{3-[2-(1-hidroxíciclohexil)-
etil]-4-oxo-2-tiazolidinil]-1-propinil}benzoato de
10 etilo

Se agregan gota a gota a lo largo de 20 minutos 16,4 g
(0,76 moles) de 4-(3-formil-1-propinil)benzoato de etilo a
una solución agitada de 1-(2-aminoetil)ciclohexanol, prepa-
rada por tratamiento de hidroxíciclohexilacetónitrilo con
15 129,5 g (0,91 moles) de hidruro de litio y aluminio en 500
ml de tolueno. La mezcla se agita a 30°C durante 30 minutos
y después se calienta a reflujo en un separador de agua
Dean-Stark durante 30 minutos hasta que se ha eliminado el
agua formada. Se añaden después 500 ml de tolueno, 118,7 g
20 (1,12 moles) de tioglicolato de metilo y 30 ml de trietil-
amina. La solución se hierve a reflujo durante 21 horas. Des-
pués se enfría, se lava con ácido clorhídrico 2N y agua y
se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolven-
te se obtiene el producto del título en forma de aceite
viscoso.

Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-{3-[2-(1-hidroxíciclohe-
xil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil]-1-propinil}ben-
zoico

Se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas
30 una solución de 338 g del producto crudo obtenido en la
Etapa B anterior en 3500 ml de metanol, 750 ml de agua y

1 400 ml de solución de hidróxido sódico 5N. La solución se
concentra a presión reducida hasta un volumen de 2500 ml
y se diluye con 4000 ml de agua. La solución se extrae con
éter y después se acidula con ácido clorhídrico diluido pa-
5 ra precipitar el compuesto del título en forma de aceite
viscoso que cristaliza.

Etapa D: Preparación del compuesto I_A por hidrogenación ca-
talítica del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohe-
xil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}-1-propinil}benzoico

10 Se hidrogenan 7,7 g (0,02 moles) de ácido 4-{3-{3-{2-
(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}-1-propi-
nil}benzoico en 125 ml de etanol sobre 2,5 g de catalizador
de paladio al 5 % en carbón, a 1 atmósfera de presión y
27°C. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidró-
15 geno (0,04 moles), el catalizador se separa por filtración
y el disolvente se evapora para dar el compuesto del título
en forma de aceite viscoso que cristaliza.

EJEMPLO 60

20 Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-
4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico por hidrogenación de
un enlace olefínico

Etapa A: Preparación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohe-
xil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}-Z-1-propenil}ben-
zoico

25 Se hidrogenan 7,7 g (0,02 moles) de ácido 4-{3-{3-{2-
(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}-1-propi-
nil}benzoico en 125 ml de etanol sobre 1,5 g de un cataliza-
dor Lindlar a 1 atmósfera de presión y 27°C. Cuando se ha
absorbido la cantidad teórica de hidrógeno (0,02 moles), el
30 catalizador se separa por filtración y el disolvente se eva-

1
pora para dar el compuesto del título en forma de aceite viscoso.

Etapa B: Preparación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

5
Se hidrógenan 7,7 g (0,02 moles) del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}-2-1-propenil}benzoico en 125 ml de etanol sobre 2,5 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón, a 1 atmósfera de presión y 27°C. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno (0,02 moles), el catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora para dar el compuesto del título como aceite viscoso que cristaliza. (También ilustrado en el Ejemplo 12).

15
EJEMPLO 61

Preparación del Compuesto I_A

Etapa A: Preparación de bromuro de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}fenilo

20
Se agregan gota a gota 20 milimoles de 4-bromofenilbutiraldehído a una solución agitada de 1-amino-2-{1-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil}etano en 1 ml de tetracloruro de carbono mantenida a 25°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos antes de tratarla con 4 g de sulfato sódico anhidro. Se continúa agitando durante 2 horas y después el sólido se separa por filtración y se lava con una pequeña cantidad de benceno. El filtrado combinado con las aguas de lavado se diluye con 70 ml de benceno, se trata de una sola vez con 1,84 g (20 milimoles) de ácido mercaptoacético y después se somete a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 16 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente, posteriormente se lava con ácido

25
30

1 clorhídrico diluido y bicarbonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Por evaporación a vacío se obtiene un residuo oleoso que se disuelve en 50 ml de metanol más 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas, se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con solución diluida de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra para dar un residuo oleoso. El residuo oleoso se aplica después a una columna de gel de sílice (120 g) con cloroformo. Por elución con 700 ml de cloroformo-metanol 100:1 en volumen, se obtiene una sustancia impura. Mediante nueva elución con el mismo eluyente se obtiene el compuesto del título en forma de aceite adecuado para la carboxilación.

15 Etapa B: Preparación del Compuesto I_A

20 Una solución de 20 milimoles de bromuro de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}fenilo en 50 ml de éter anhidro se agrega lentamente sobre una mezcla agitada de 40 milimoles de torneaduras de magnesio en 50 ml de éter anhidro al que se ha agregado 1 milimol de 1,2-dibromoetano. Cuando cesa la reacción, la mezcla se vierte en una mezcla de 200 milimoles de hielo seco y 100 ml de éter con buena agitación. Cuando se ha evaporado el hielo seco, la sal halomagnésica resultante se acidula con ácido clorhídrico diluido y se separan las capas. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado precipita el compuesto del título en forma sólida que se recoge por filtración. El producto se recristaliza de cloroformo-éter.

EJEMPLO 62

Preparación del compuesto I_A por carboxilación de bromuro de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}fenilo empleando n-butil-litio y dióxido de carbono

Se añaden lentamente 40 milimoles de n-butil-litio 2,5N en hexano a una solución fría de 20 milimoles de bromuro de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}fenilo en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro mantenido a -40°C en atmósfera de nitrógeno. El derivado de litio así preparado se vierte en una mezcla de 200 milimoles de hielo seco y 100 ml de éter con buena agitación. Cuando se ha evaporado el hielo seco, la sal de litio resultante se acidula con ácido clorhídrico diluido y se separan las capas. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado precipita el compuesto del título como un sólido que se recoge por filtración. El producto se recristaliza de cloroformo-éter para dar una muestra analítica.

EJEMPLO 63

Preparación del Compuesto I_A (reacción de copulación)

Etapa A: Preparación de 2-(3-cloropropil)-3-{2-(1-hidroxiciclohexil)-4-tiazolidinona

Se calienta a reflujo en condiciones azeotrópicas, durante hora y media, una mezcla de 15 milimoles de 4-clorobutiraldehído, 15 milimoles de 2-(1-hidroxiciclohexil)-etilamina y algunos cristales de hidrato de ácido p-toluen-sulfónico en 150 ml de benceno. Posteriormente se trata con 15 milimoles de mercaptoacetato de etilo y 25 milimoles de trietilamina. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 5 horas y después se enfría a la temperatura

1 ambiente. La mezcla de reacción se lava con HCl 1N y bicarbonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Por concentración del filtrado a vacío se obtiene el compuesto del título.

5 Etapa B: Preparación de 3-{2-(1-hidrox ciclohexil)}-2-(3-yodopropil)-4-tiazolidinona

10 Se añaden 35 milimoles de yoduro sódico a una solución de 10 milimoles de 2-(3-cloropropil)-3-{2-(1-hidrox ciclohexil)}-4-tiazolidinona en 150 ml de acetona. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 7 horas y después se enfría a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua fría y se extrae dos veces con éter. Los extractos combinados se lavan con bisulfato sódico al 5 % y salmuera, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se filtran. El filtrado se evapora a vacío para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título.

15 Etapa C: Preparación del compuesto I_A empleando un reactivo orgánico de cobre (II)

20 Se agrega una solución de 10 milimoles de ácido 4-bromobenzoico en 20 ml de tetrahidrofurano a una suspensión agitada de 11 milimoles de hidruro de litio en 120 ml de tetrahidrofurano a 0°C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agita a 0°C durante una hora y después se enfría a -70°C y se trata con 11 milimoles de n-butil-litio. Después de agitar la mezcla a -70°C durante una hora, se añaden 21 milimoles de cloruro cuproso y se continúa agitando durante otra hora. Después la mezcla se trata con una solución de 10 milimoles de 3-{2-(1-hidrox ciclohexil)}-2-(3-yodopropil)-4-tiazolidinona recién preparada en 10 ml de tetrahidrofurano.

25

30

1 Una vez completada esta adición, la mezcla resultante se
agita a -70°C durante una hora y posteriormente se deja ca-
lentar y se agita a -10°C durante 3 horas. La mezcla de reac-
5 ción se vierte en una mezcla enfriada con hielo de 40 ml
de sulfato amónico al 20 % y 40 ml de HCl 1N y se extrae
con éter. Se separa la fase orgánica, se lava con una solu-
ción de sulfato amónico al 20 % y salmuera, se seca sobre
sulfato magnésico anhidro y se filtra. Por evaporación del
10 filtrado a vacío se obtiene un residuo que se purifica por
cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener
el compuesto del título.

EJEMPLO 64

Preparación del compuesto I_A por alquilación del nitrógeno
de la tiazolidinona

15 Etapa A: Preparación de 1-(2-yodoetil)ciclohexanol

Se deja en reposo a 25°C durante 21 horas una solución
de 72,8 g (0,2 moles) de 1-[2-(p-bromofenilsulfonilo)etil]
ciclohexanol y 90 g (0,6 moles) de yoduro sódico en 900 ml
de acetona. La mayor parte de la acetona se separa después
20 por destilación a presión reducida. El residuo se trata
con 400 ml de agua y el producto oleoso se recoge en éter,
se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por eva-
poración del disolvente a presión reducida se obtiene el
yodoalcohol del título en forma de aceite amarillo que pesa
25 49 g y cristaliza lentamente, p.f. $34-36,5^{\circ}\text{C}$.

Etapa B-1: Preparación de 4-[3-(2,5-dihidro-4-etoxi-2-tiazo-
30 lil)propil]benzoato de etilo

Se añaden de una sola vez 11 milimoles de tetrafluobo-
rato de trietiloxonio a una solución agitada de 10 milimo-
les de [3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil]benzoato de etilo

1 en 100 ml de cloruro de metileno. La mezcla resultante se
agita a la temperatura ambiente durante 20 horas. Después
se lava con una solución de carbonato sódico al 5 %, se se-
ca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Por concen-
5 tración del filtrado a presión reducida se obtiene el com-
puesto del título.

Etapa B-2: Preparación de 4-{3-(2,5-dihidro-4-etoxi-2-tiazo-
lil)propil}benzoato de litio

10 Se añaden 2,2 ml de una solución 5N de hidróxido de
litio (11 milimoles) a una solución de 9 milimoles de 4-{3-
(2,5-dihidro-4-etoxi-2-tiazolil)propil}benzoato de etilo en
40 ml de metanol acuoso al 10 %. La mezcla resultante se
agita a la temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla
de reacción se evapora a vacío a sequedad para formar el
15 compuesto del título como aceite viscoso.

Etapa C: Preparación del compuesto I_A por N-alkilación del
4-{3-(2,5-dihidro-4-etoxi-2-tiazolil)propil}benzoa-
to de litio

20 Una mezcla de 9 milimoles de 4-{3-(2,5-dihidro-4-eto-
xi-2-tiazolil)propil}benzoato de litio recién preparado y
10 milimoles de 1-(2-yodoetil)ciclohexanol en 50 ml de di-
metilformamida se agita a la temperatura ambiente durante
15 horas y después se calienta en un baño de vapor durante
1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar a la tempera-
25 tura ambiente y después se vierte en agua fría. Se trata
con una solución de HCl 1N hasta que se vuelve ácida, como
indica el papel de rojo congo. Entonces se utiliza éter
para la extracción. El extracto etéreo se lava dos veces
30 con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se
filtra. El filtrado se concentra a vacío para dar un resi-

1 duo viscoso que se purifica por cromatografía en columna pa-
ra formar el compuesto del título.

EJEMPLO 65

5 Preparación del compuesto I_A por N-alkilación de 4-{3-(4-
oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoato de etilo

Etapa A: Preparación de ácido 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)pro-
pil}benzoico

10 Se añaden 3 ml de una solución 5N de hidróxido sódico
(15 milimoles) a una mezcla agitada de 8 milimoles de 4-{3-
(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoato de etilo en 50 ml de
metanol acuoso al 10 %. La mezcla resultante se agita a la
temperatura ambiente durante 5 horas, se acidula y se extrae
con cloroformo. La fase orgánica se separa, se seca y se
15 filtra. Por evaporación del filtrado se obtiene un residuo
que se purifica por cromatografía en columna para dar el
compuesto del título.

Etapa B: Preparación del compuesto I_A por N-alkilación del
ácido 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoico

20 Una solución de 10 milimoles de ácido 4-{3-(4-oxo-2-
tiazolidinil)propil}benzoico y 10 milimoles de 1-(2-yodo-
etil)ciclohexanol en 15 ml de dimetilformamida se agrega
gota a gota a una suspensión agitada de 22 milimoles de hi-
druro sódico en 30 ml de dimetilformamida a 0°C, en atmósfe-
ra de nitrógeno. Una vez completada esta adición, la mezcla
25 resultante se deja calentar a la temperatura ambiente y se
agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en
agua fría, se acidula con HCl 1N hasta viraje del papel rojo
congo y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con
30 salmuera, se seca y se filtra. El filtrado se concentra a
vacío para dar un residuo que se purifica por cromatografía

1 en columna de gel de sílice obteniéndose el compuesto del título.

EJEMPLO 66

5 Preparación del compuesto I_A por reacción de Grignard con el N-sustituyente y 1,5-dihalopentano

Etapa A: Preparación de 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoato de bencilo

10 Una mezcla de 0,113 moles de 4-(4-oxobutil)benzoato de bencilo, 0,339 moles de mercaptoacetamida, 250 mg de monohidrato del ácido p-toluensulfónico y 290 ml de benceno se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas, empleando un separador constante de agua Dean-Stark. La mezcla de reacción enfriada se vierte en 600 ml de agua y el aceite resultante se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan bien con agua y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa a vacío para dar el compuesto del título en forma sólida. Después de triturar con 75 ml de ciclohexano, se obtiene un sólido que puede ser recristalizado en cloruro de butilo.

20 Etapa B: Preparación de 4-{3-[3-(2-carboetoxietil)-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoato de bencilo

25 Se disuelven 0,05 moles de 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoato de bencilo en 35 ml de una mezcla 1:1 de benceno y dimetilformamida y la solución se agrega gota a gota, a lo largo de 30 minutos, a una suspensión de 0,055 moles de hidruro sódico en 50 ml de benceno-dimetilformamida 1:1. La temperatura se mantiene a 30°C durante la adición mediante un baño de agua fría. La mezcla se agita durante 15 minutos más y después se trata durante 15 minutos con 3-bromopropionato de etilo. La mezcla se agita y calienta

30

1 a 55-60°C durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla y se vier-
te en 200 ml de agua. El producto se recoge en éter, se la-
va con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por evapora-
5 ción del disolvente a presión reducida se obtiene el produc-
to crudo en forma de aceite viscoso.

El producto crudo se cromatografía en una columna que
contiene 300 g de gel de sílice; la elución se realiza con
cloroformo seguido de metanol al 2 % en cloroformo. Se com-
binan las fracciones basándose en la cromatografía en capa
10 fina de SiO₂ con metanol al 2 % para obtener el producto
en forma de aceite viscoso.

Etapa C: Separación del grupo bencilo por hidrogenólisis
en la preparación del ácido 4-{3-{3-(2-carboetoxi-
etil)-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

15 Se hidrogenan 0,02 moles de 4-{3-{3-(2-carboetoxi-
etil)-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de bencilo en
125 ml de etanol sobre 2,5 g de catalizador de paladio al
5 % en carbón, a 1 atmósfera de presión y 27°C. Cuando se
ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno (0,02 moles)
20 el catalizador se separa por filtración, se evapora el di-
solvente y el residuo se cromatografía en gel de sílice
con metanol al 4 % en cloroformo como eluyente. El compues-
to del título se obtiene en forma de aceite viscoso e inco-
loro.

25 Etapa D: Reacción del éster etílico con pentano 1,5-dimeta-
lado en la preparación del compuesto I_A

A 100 milimoles del producto de la Etapa C anterior,
disueltos en 200 ml de éter, se añaden lentamente 150 mili-
30 moles de 1,5-bis-bromomagnesio-pentano en 500 ml de éter,
manteniendo un lento reflujo. Al cabo de una hora se agrega

1 ácido clorhídrico diluído y se separan las capas. El extrac-
to etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnési-
co anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado precipita el
5 compuesto del título que se recoge por filtración. El com-
puesto I_A se recristaliza de cloroformo-éter, p.f. 147-148°C.

EJEMPLO 67

Preparación del compuesto I_A por ciclación intramolecular
empleando compuestos organometálicos

10 Etapa A: Preparación de ácido 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)pro-
pil}benzoico

El procedimiento es idéntico al del Ejemplo 65, Eta-
pa A, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente
de ácido 4-(4-oxobutil)benzoico en lugar de 4-(4-oxobutil)-
benzoato de bencilo.

15 Etapa B: Preparación de ácido 4-{3-[3-(2-cianoetil)-4-oxo-
2-tiazolidinil]propil}benzoico

20 A 100 milimoles de la sal sódica del producto de la
Etapa A anterior en 50 ml de dioxano se agrega 1 milimol de
hidruro sódico y 150 milimoles de acrilonitrilo. Después de
calentar durante una hora a 100°C, la mezcla se enfría, se
acidula con ácido clorhídrico diluído y se extrae con 200 ml
de éter. La solución etérea del compuesto del título se seca
sobre sulfato magnésico y se emplea en la siguiente etapa.

25 Etapa C: Preparación del ácido 4-{3-[3-(8-cloro-3-oxooctil)-
4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico

30 La solución etérea de la Etapa B anterior se hace reac-
cionar con 100 milimoles de bromuro de 5-cloropentilmagnesio
primero a -10°C durante media hora y después a reflujo duran-
te una hora y a continuación se trata con ácido clorhídrico
diluído a la temperatura ambiente. Se separan las capas y

1 la solución de producto se seca sobre sulfato magnésico.

Etapa D: Cierre del anillo para formar el Compuesto I_A

5 A la solución etérea del producto de la Etapa C anterior se añaden 200 milimoles de magnesio a reflujo, formando la sal metálica del producto ciclado. La sal se acidula con HCl diluido y se separan las capas. El extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado se obtiene el compuesto del título, p.f. 147-148°C.

10 EJEMPLO 68

Preparación del compuesto I_A por adición de Grignard de ciclohexanona

15 Etapa A: Preparación de ácido 4-{3-{3-(2-bromoetil)-4-oxo-tiazolidinil}propil}benzoico a partir de ácido 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoico

20 Se disuelve ácido 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoico en 25 ml de tetrahidrofurano en atmósfera de argón. La mezcla se enfría a 0°C y se trata con 2 equivalentes de n-butil-lítico. La mezcla se agita a 0°C durante una hora y después se trata con 20 equivalentes de óxido de etileno. Se calienta la mezcla a 25°C y se agita hasta que la desaparición total del material de partida es evidente por análisis en cromatografía de capa fina. Después la mezcla de
25 reacción se apaga por adición de agua, se acidula con solución de HCl y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a vacío para dar ácido 4-{3-{3-(2-hidroxietil)-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico. Después se tratan 4,0 milimoles de este compuesto con 2 equivalentes de dibromuro de trifenilfosfina
30

1 en 25 ml de cloruro de metileno a 25°C, durante 12 horas.
La solución de cloruro de metileno se lava con agua y solu-
ción de bicarbonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfato
5 sódico y se concentra a vacío para dar el ácido 4-{3-{3-(2-
bromoetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico.

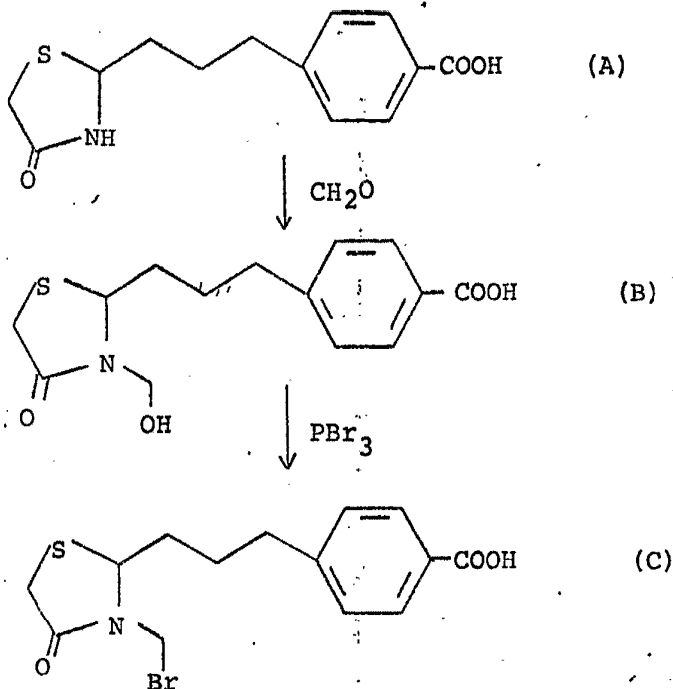
Etapa B: Preparación del Compuesto I_A

10 Se disuelven 5,0 milimoles del ácido 4-{3-{3-(2-bro-
moetil)-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico en 25 ml de
tetrahidrofurano anhidro y 5 ml de hexametilfosforotriami-
da. La solución se trata con 1 equivalente de n-butil-litio
a 0°C en atmósfera de argon durante 15 minutos. Después se
añaden 5 equivalentes de litio que contiene un 1 % de sodio
y la mezcla de reacción se lleva a la temperatura de refluj-
15 jo durante 1 hora. Después se agrega 1 equivalente de ciclo-
hexanona y la mezcla se agita a reflujo durante 4 horas o
hasta que se ha consumido el material de partida de acuer-
do con el análisis de cromatografía en capa fina. La mez-
cla de reacción se vierte en agua de hielo, se acidula con
20 HCl al 5 % y se extrae con éter. El extracto etéreo se se-
ca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Al enfriar
el filtrado precipita el compuesto del título que se reco-
ge por filtración. El producto se recrystaliza de cloroformo-
éter, p.f. 147-148°C.

EJEMPLO 69

Preparación del Compuesto I_A

Etapa A: Preparación del ácido 4-{3-(3-bromometil-4-oxo-2-
tiazolidinil}propil}benzoico (C)



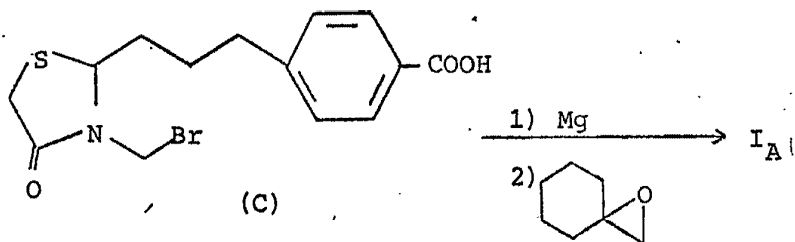
15

20

25

Se tratan 5,0 milimoles de ácido 4-{3-(4-oxo-2-tiazolidinil)propil}benzoico (A) con 10 equivalentes de formaldehído en 25 ml de tolueno a 25°C, durante 24 horas o hasta que el análisis por cromatografía en capa fina indica que ya no queda tiazolidinona de partida. Después la mezcla de reacción se apaga por adición de agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y se concentran para dar la tiazolidinona (B). Se disuelven 5,0 milimoles de la tiazolidinona (B) en 50 ml de éter y se tratan con tribromuro de fósforo durante 10 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico y se concentran para dar la bromotiazolidinona (C).

Etapa B: Preparación del Compuesto I_A



10

15

Se disuelven 5,0 milimoles de la bromotiazolidinona (C) en 25 ml de éter anhidro y se tratan con 5 equivalentes de magnesio metálico en atmósfera de argón. La mezcla se lleva a la temperatura de reflujo y se agregan 2,0 equivalentes de óxido de metilenciclohexano en 5 ml de éter anhidro. La mezcla se calienta a reflujo durante 10 horas y se vierte en agua de hielo. La solución se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado precipita el compuesto del título en forma sólida y se recoge por filtración. El producto se recrystaliza de cloroformo-éter.

EJEMPLO 70

20

Preparación del compuesto I_A por hidratación del ácido 4-{3-[3-{2-(1-ciclohexenil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico empleando ácido trifluoracético

25

30

Se deja en reposo a 25°C durante 4 horas una solución de 3,7 g (0,01 moles) de ácido 4-{3-[3-{2-(1-ciclohexenil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico en 20 ml de ácido trifluoracético. Después se separa el exceso de ácido trifluoracético por evaporación a presión reducida. El residuo oleoso se disuelve en una solución de 2,0 g (0,05 moles) de hidróxido sódico en 40 ml de agua. La solución básica se acidula con ácido clorhídrico 2N. Precipita el compuesto del título en forma sólida. Por recrystalización de acetonitrilo-agua se obtiene el compuesto del título purificado, p.f.

1 147-148°C. (También ilustrado en el Ejemplo 5 B).

EJEMPLO 71

Preparación del compuesto I_A por hidratación con oximercuración-desmercuración del ácido 4-{3-{3-{2-(1-ciclohexenil)

5 etil}4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Una mezcla de 3,7 g (0,01 moles) de ácido 4-{3-{3-{2-(1-ciclohexenil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico (Ejemplo 5, Etapa A), 1,0 g (0,012 moles) de bicarbonato sódico y 20 ml de agua se calienta en un baño de vapor hasta que se obtiene una solución transparente. Se agrega una solución de 3,19 g (0,01 moles) de acetato mercúrico en 10 ml de agua y después 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agita a 25-27°C durante 24 horas. Después se añaden 10 ml de solución de hidróxido sódico 3M y a continuación 10 ml de una solución 0,5M de borohidruro sódico en hidróxido sódico 3M. Se deja que se sedimente el mercurio. El líquido que sobrenada se decanta y acidula con ácido clorhídrico 6N. El aceite liberado se recoge en cloroformo, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente se obtiene un aceite residual que se cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 2 % en cloroformo para dar el compuesto del título como sólido cristalino.

EJEMPLO 72

25 Preparación del compuesto I_A por hidrólisis ácida de éter

tetrahidropiranílico

Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-tetrahydro-2H-piran-2-iloxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo

30 Se añaden gota a gota 4,15 g (18,8 milimoles) de 4-(4-

1 oxobutil)benzoato de etilo (Ejemplo 1, Etapa A) a una solu-
ción agitada de 1-amino-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)
ciclohexil]etano en 1 ml de tetracloruro de carbono, mante-
nida a 25°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minu-
5 tos antes de tratarla con 4 g de sulfato sódico anhidro.
Se continúa agitando 2 horas. A continuación el sólido se
separa por filtración y se lava con una pequeña cantidad de
benceno. El filtrado combinado con las aguas de lavado se
diluye con 70 ml de benceno, se trata de una sola vez con
10 20 milimoles de tioglicolato de metilo y después se somete
a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 16 horas. La mez-
cla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente y
posteriormente se lava con bicarbonato sódico al 5 %, se
seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Por eva-
15 poración a vacío se obtiene un residuo oleoso que se aplica
a una columna de 120 g de gel de sílice con cloroformo. Elu-
yendo con 630 ml de cloroformo-metanol 100:1 en volumen se
obtiene el éster tetrahidropiranílico deseado con un rendi-
miento del 32 %, en forma de aceite amarillo pálido.

20 Etapa B: Saponificación del éster.

Se agregan 2,5 ml de una solución 5N de hidróxido só-
dico (12,5 milimoles) a una mezcla agitada de 5,91 milimoles
del producto del Ejemplo 2, Etapa B, 25 ml de metanol y 5
ml de agua. La mezcla resultante se agita a la temperatura
25 ambiente durante 16 horas. Después se diluye con agua, se
acidula con ácido oxálico a 0°C y se extrae con éter. El ex-
tracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magné-
sico anhidro y se filtra. Por evaporación del disolvente a
presión reducida se obtiene el ácido 4-{3-{3-{2-(1-tetrahi-
30 dro-2H-piran-2-iloxi)ciclohexil}etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}

EJEMPLO 74

Preparación del Compuesto I_A

Etapa A: Preparación de 2-[1-(3-bromotetrahydro-2H-piran-2-
il)oxycyclohexil]acetonitrilo

A una solución de 5,0 milimoles de 2-(1-hidroxiciclohexil)acetonitrilo en 10 ml de piridina anhidra a 0°C se añaden 5,5 milimoles de 2,3-dibromotetrahidropirano. La solución se agita entre 0 y 25°C hasta que desaparece el hidroxinitrilo de partida, como se observa por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con una solución de sulfato cúprico 1N para separar la piridina y después se secan sobre sulfato sódico. Separando el disolvente por evaporación rotatoria se obtiene el producto deseado.

Etapa B: Preparación de 1-amino-2-[1-(3-bromotetrahydro-2H-
piran-2-iloxi)cyclohexil]etano

Se reducen selectivamente 5,0 milimoles del nitrilo de la Etapa A anterior con 1,0 equivalentes de hidruro de litio y aluminio en éter, entre -78° y 0°C, en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón. El aislamiento del producto se realiza en la forma descrita para el correspondiente compuesto piraniloxi del Ejemplo 2, Etapa A-3.

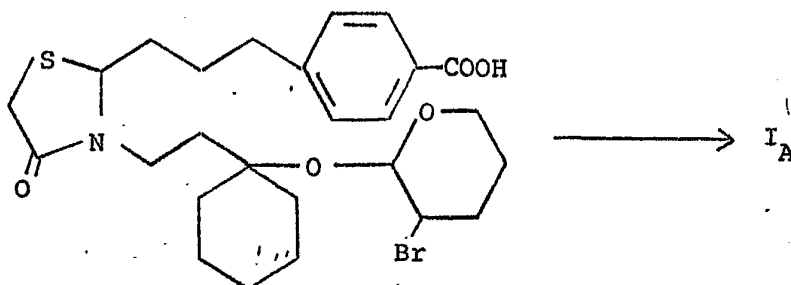
Etapa C: Preparación del ácido 4-[3-[3-[2-[1-(3-bromotetra-
hidro-2H-piran-2-iloxi)cyclohexil]etil]-4-oxo-2-
tiazolidinil]propil]benzoico

Se repiten los procedimientos del Ejemplo 72, Etapas A y B, empleando como material de partida el producto de la Etapa B anterior y obteniéndose el compuesto del título.

1

Etapa D: Preparación del Compuesto I_A

5



10

Se disuelven 5,0 milimoles del compuesto de bromotetrahidropirano de la Etapa C anterior en 10 ml de solución acuosa de ácido acético al 50 % y se tratan con un equivalente de cinc en polvo. Después la mezcla se calienta a reflujo hasta que es inminente la desaparición completa del material de partida por cromatografía en capa fina. La mezcla se enfría a 25°C y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico y se enfrían a 0°C. Al enfriar precipita el hidroxiaácido deseado.

15

EJEMPLO 75

Preparación del compuesto I_A por hidrólisis alquilante del ácido 4-{3-{3-{2-(1-metiltiometiloxi-ciclohexil)etil}-4-oxo-tiazolidinil}propil}benzoico

20

Etapa A: Preparación de 2-(1-metiltiometiloxi-ciclohexil)acetónitrilo

25

Se combinan 5 milimoles de 2-(1-hidroxiciclohexil)acetónitrilo con 30 ml de anhídrido acético y 30 ml de dimetilsulfóxido y se agita a 23°C durante 30 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío empleando un separador de hielo seco-acetona y el aceite residual resultante se disuelve en benceno. La solución bencénica se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera y después se seca sobre sulfato magnésico y se concentra para dar el

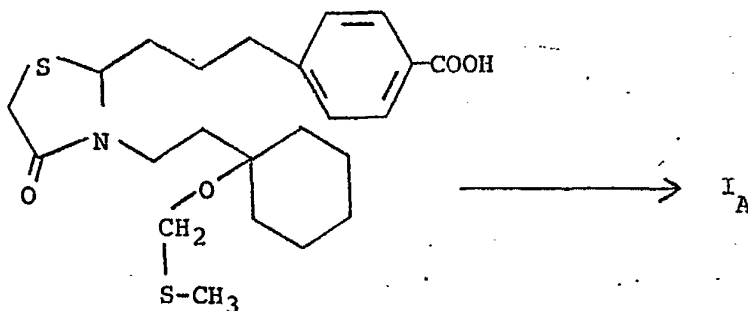
30

1 compuesto del título en forma de aceite.

Etapa B: Preparación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-metiltiometil-oxi-
ciclohexil)etil}-4-oxo-tiazolidinil}propil}ben-
zoico

5 Se repiten los procedimientos del Ejemplo 72, Etapas A y B, empleando una cantidad equivalente del producto obtenido en la Etapa A anterior, obteniéndose el compuesto del título en forma de aceite.

Etapa C: Hidrólisis alquilante para formar la tiazolidinona I_A



20 Se tratan 5,0 milimoles del metil-tiometil-éter del compuesto I_A en 20 ml de éter anhidro con 1,0 equivalentes de yoduro de metilo. Después la mezcla de reacción se vierte en 25 ml de agua y se agita a 25°C hasta que la hidrólisis es completa, como pone de manifiesto la cromatografía en capa fina. Después la mezcla de reacción se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico obteniéndose el hidroxiaácido I_A deseado.

25 EJEMPLO 76

Preparación del Compuesto I_A

Etapa A: Preparación de 2-(1-etoxicarboniloxi-
ciclohexil)acetonitrilo

30 Se disuelven 5,0 milimoles de 2-(1-hidroxiciclohexil)

1 acetonitrilo en 50 ml de piridina, a 0°C y se trata con un
equivalente de cloroformiato de etilo. La mezcla se agita
durante 24 horas a 0°C y se apaga por adición de agua. La
mezcla acuosa se extrae con éter y las soluciones etéreas
5 se combinan y lavan con una solución de ácido clorhídrico
al 5 %, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a va-
cío para dar el compuesto del título.

Etapa B: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-etoxicarboniloxiciclo-
hexano)etil}-4-oxo-tiazolidinil}propil}benzoato de
10 etilo

Se repite el procedimiento del Ejemplo 72, Etapa A,
empleando como material de partida una cantidad equivalente
de 2-(1-etoxicarboniloxiciclohexil)acetonitrilo para obte-
ner el compuesto del título.

15 Etapa C: Preparación del compuesto I_A por saponificación

Se tratan 5,0 milimoles del producto de la Etapa B
anterior con 35 ml de hidróxido potásico al 10 % en agua a
60°C. La mezcla se calienta a 60°C hasta que la cromatogra-
20 fía en capa fina no muestra indicios de material de partida.
La solución básica se acidula entonces con ácido clorhídri-
co acuoso al 10 % a 0°C y se extrae con éter. Los extractos
etéreos se secan sobre sulfato magnésico y se enfrían a 0°C.
Al enfriar se obtiene el compuesto I_A deseado. El producto
se recristaliza de cloroformo-éter, p.f. 147-148°C.

25 EJEMPLO 77

Preparación del Compuesto I_A

Etapa A: Preparación de 2-(1-metoxioxiclohexil)acetonitrilo

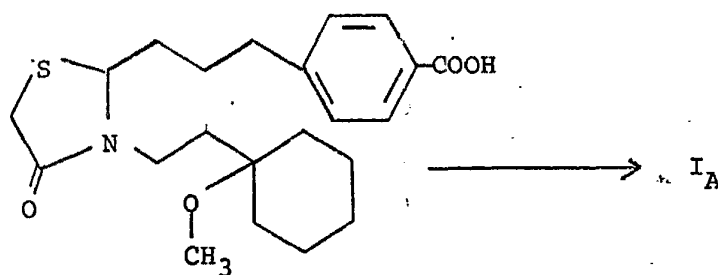
30 Se tratan 50,0 milimoles de 2-(1-hidroxiclohexil)
acetonitrilo con 1 equivalente de hidruro sódico y 10 equi-

1 valentes de yoduro de metilo en éter dietílico a 25°C, duran
te 24 horas. El producto se aísla apagando la mezcla de reac
ción con agua y extrayendo el producto con éter. Los extrac
5 tos etéreos se secan sobre sulfato magnésico y se concentran
a vacío para dar el 1-metoxiderivado deseado.

Etapa B: Preparación de ácido: 4-{3-[3-{2-(1-metoxiciclohe-
xil)etil]-4-oxo-tiazolidinil}propil}benzoico

Se repite el procedimiento del Ejemplo 72 , Etapas
A y B, empleando como material de partida una cantidad equi-
valente de 2-(1-metoxiciclohexil)acetonitrilo en lugar del
10 2-(1-tetrahidropirani)acetonitrilo con la consiguiente
producción del éter metílico del compuesto I_A.

Etapa C: Preparación del Compuesto I_A



El producto de la Etapa B anterior en 25 ml de cloro-
formo se trata a 25°C con 1 equivalente de yoduro de trimetil
sililo. Después la mezcla se agita a 25°C hasta que el mate-
rial de partida se ha consumido por completo, como pone en
evidencia el análisis cromatográfico en capa fina. La mezcla
25 de reacción se vierte en agua y se extrae con éter. El extrac
to etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico
anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado se obtiene el
compuesto del título.

EJEMPLO 78

Preparación del Compuesto I_A

Etapá A: Preparación de 2-(1-benciloxiciclohexil)acetonitrilo

Se tratan 5,0 milimoles de 2-(1-hidroxíciclohexil)acetonitrilo en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro con 1,0 equivalentes de hidruro sódico y 1,0 equivalentes de bromuro de bencilo. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo hasta la desaparición completa del alcohol de partida, puesta de manifiesto por el análisis cromatográfico en capa fina. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo y se extrae con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a vacío para dar un residuo oleoso que se purifica por cromatografía para obtener el compuesto del título.

Etapá B: Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-benciloxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Se repite el procedimiento del Ejemplo 72, Etapas A y B, empleando como material de partida una cantidad equivalente de 2-(1-benciloxiciclohexil)acetonitrilo en lugar del tetrahidropiraniioxinitrilo, produciéndose el compuesto del título.

Etapá C: Preparación del compuesto I_A por hidrogenólisis del ácido 4-{3-{3-{2-(1-benciloxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Se disuelven 5,0 milimoles del ácido 4-{3-{3-{2-(1-benciloxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico en 25 ml de etanol y se tratan con 0,05 equivalentes de catalizador de paladio en carbón. Después la mezcla de reacción se coloca bajo hidrógeno a presión atmosférica y se agita a 25°C durante 24 horas. Se filtra la solución y el eta-

1 nol se separa a vacío para dar el compuesto I_A. El producto se recristaliza de cloroformo-éter, p.f. 147-148°C.

EJEMPLO 79

Preparación del Compuesto I_A

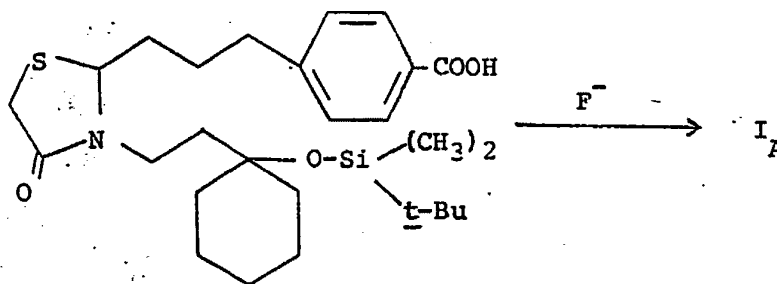
5 Etapa A: Preparación de 2-[1-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexil]acetónitrilo

Una mezcla de 5,0 milimoles de 2-(1-hidroxiciclohexil)acetónitrilo y 10,0 milimoles de cloruro de ter-butildimetilsilo en 25 ml de dimetilformamida anhidra a 0°C se trata con 5,0 milimoles de imidazol. La mezcla se agita a 25-40°C hasta que ya no se observa material de partida por análisis cromatográfico en capa fina. La solución se diluye con 100 ml de éter y se lava con salmuera. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar el producto del título.

15 Etapa B: Preparación de ácido 4-[3-[3-[2-(1-(ter-butildimetilsililoxi)ciclohexil)etil]-4-oxo-2-tiazolidinil]propil]benzoico

20 Se repite el procedimiento del Ejemplo 72, Etapas A y B, empleando como material de partida una cantidad equivalente de 2-[1-(ter-butildimetilsililoxiciclohexil)]acetónitrilo en lugar del tetrahidropiraniloxinitrilo, produciéndose el compuesto del título.

25 Etapa C: Preparación del Compuesto I_A



1 Se disuelven 5,0 milimoles de ácido 4-{3-{3-{2-(1-(ter-
butildimetilsililoxi)ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}
propil}benzoico en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro y se
tratan con 3 equivalentes de fluoruro de tetrabutilamonio
5 anhidro a 25°C, durante 2 horas. La mezcla de reacción se
vierte en agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se
lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se
filtra. Al enfriar el filtrado se obtiene el compuesto del
título. El producto se recristaliza de cloroformo-éter, p.f.
10 147-148°C.

EJEMPLO 80

Preparación del Compuesto I_A

15 Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-(o-nitrobenciloxi)ci-
clohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato
de ter-butilo

Una solución de 5 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxici-
clohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-
butilo en 100 ml de piridina se trata con 6 milimoles de bro-
muro de o-nitrobencilo a 25°C. La mezcla resultante se agi-
ta hasta que el benzoato de partida ha desaparecido completa-
mente por análisis cromatográfico en capa fina. Después la
mezcla de reacción se diluye con éter y se lava con ácido
clorhídrico diluido y solución de bicarbonato sódico al 5 %
25 y se seca sobre sulfato sódico. Por separación del disolvente
a vacío se obtiene un residuo oleoso que se purifica por
cromatografía para obtener el compuesto del título.

30 Etapa B: Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-(o-nitrobencil-
oxi)ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}
benzoico

El producto de la Etapa A anterior se escinde en la for-

1 ma descrita en el Ejemplo 47, Etapa C, para dar el compuesto del título.

5 Etapa C: Preparación del compuesto I_A por irradiación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-(o-nitrobenciloxi)ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

Una solución de 5,0 milimoles del producto de la Etapa B anterior en cloruro de metileno se irradia con luz (270-300 nm) a 25°C durante 24 horas o hasta que ya no hay evidencia de material de partida por cromatografía en capa fina. Después la mezcla de reacción se evapora a sequedad y el cloruro de metileno se sustituye por éter. La solución etérea se enfría a 0°C y el compuesto del título se recupera por filtración. El producto se recristaliza de cloroformo-éter, p.f. 147-148°C.

15

EJEMPLO 81

Preparación del Compuesto I_A

20 Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-(2,2,2-tricloroetoxi-carboniloxi)ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-butilo

25

Una solución de 5 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxíciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-butilo en 25 ml de piridina se trata con 5,5 milimoles de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo a 25°C y se agita hasta que ya no hay indicios de benzoato de partida por cromatografía en capa fina. La mezcla se vierte en agua de hielo y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con solución saturada de sulfato cúprico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

30

1 Etapa B: Preparación del ácido 4-{3-{3-{2-(1-(2,2,2-tricloro-
roetoxicarboniloxi)ciclohexil)etil}}-4-oxo-2-tiazo-
lidinil}propil}benzoico

5 El producto de la Etapa A anterior se escinde en la for-
ma descrita en el Ejemplo 47, Etapa C, para dar el compuesto
del título.

Etapa C: Preparación del compuesto I_A por electrolisis del
ácido 4-{3-{3-{2-(1-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil-
oxi)ciclohexil)etil}}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}
10 benzoico

15 Se disuelven 5,0 milimoles del producto de la Etapa B
anterior en 25 ml de una mezcla 1:9 en volumen de tetrahidro-
furano y agua y se introduce en una célula electrolítica con
electrodos de platino. Después se realiza la electrolisis a
1,5V y 25°C durante 6 horas o hasta que la tiazolidinona de
partida se ha consumido completamente, como se pone de mani-
fiesto por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción
se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con agua,
se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. El com-
20 puesto del título se recupera en forma de sólido blanco. El
producto se recristaliza de cloroformo-éter, p.f. 147-148°C.

EJEMPLO 82

Preparación del Compuesto I_A

25 Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-(2-metil-4,5-benzo-
1,3-dioxolan-2-il)carboniloxiciclohexil)etil}}-4-oxo-
2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-butilo

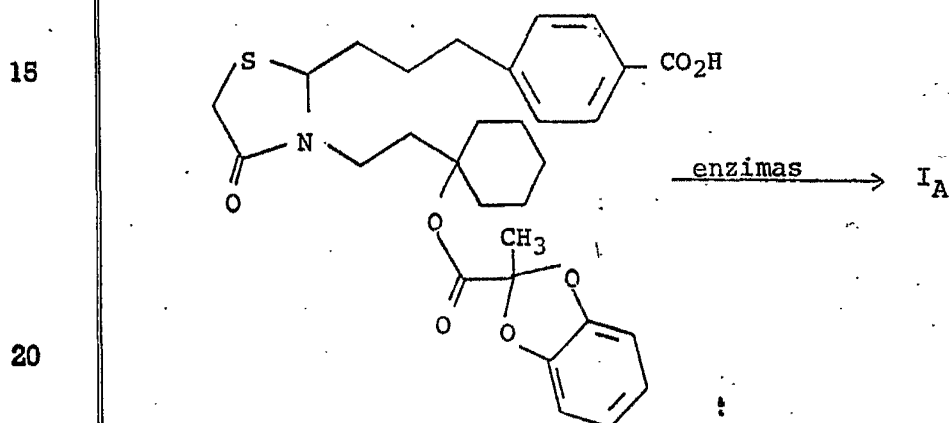
30 Una solución de 5,0 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxi-
ciclohexil)etil}}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-
butilo y 5,0 milimoles de ácido 2-metil-4,5-benzo-1,3-dioxo-
lan-2-carboxílico en 25 ml de tetrahidrofurano se trata con

1 5,0 milimoles de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se ca-
lenta a reflujo durante 24 horas y después se apaga vertién-
dola en agua de hielo. Después la solución acuosa se extrae
5 con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato magné-
sico y se concentran a vacío para dar el compuesto del título.

Etapa B: Preparación de ácido 4-{3-[3-{2-(1-(2-metil-4,5-ben-
zo-1,3-dioxolan-2-il)carboniloxiciclohexil)etil}-4-
oxo-2-tiazolidinil]propil]benzoico

10 El producto de la Etapa A anterior se escinde en la for-
ma descrita en el Ejemplo 47, Etapa C, para dar el compuesto
del título.

Etapa C: Preparación del Compuesto I_A



25 Una solución de 5,0 milimoles del producto de la Etapa
B anterior en 100 ml de tampón de fosfato potásico 0,1M (pH
6,0-9,0) se trata con quimotripsina y se incuba a 25-37°C du-
rante 24 horas. Después la solución se extrae con éter y el
extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado precipita
30 el compuesto del título en forma sólida y se recoge por fil-
tración. El producto se recrystaliza de cloroformo-éter, p.f.
147-148°C.

EJEMPLO 83

Preparación del Compuesto I_A

1
5
Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-(3-bencilpropioniloxi) ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-butilo

10
15
Una solución de 5,0 milimoles de 4-{3-{3-{2-(1-hidroxio-ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de ter-butilo y 5,0 milimoles de ácido 3-benzoilpropiónico en 25 ml de tetrahidrofurano se trata con 5,0 milimoles de di-ciclohexilcarbodiimida. La mezcla se calienta a reflujo du-rante 24 horas y después se apaga vertiéndola en agua de hie-lo. Después la solución acuosa se extrae con éter. El extrac-to etéreo se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

15
Etapa B: Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-(3-bencilpro-pioniloxi)ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

20
El producto de la Etapa A anterior se escinde en la for-ma descrita en el Ejemplo 47, Etapa C, para dar el compues-to del título.

Etapa C: Preparación del compuesto I_A por aminólisis del áci-do 4-{3-{3-{2-(1-(3-benzoilpropioniloxi)ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

25
30
Se disuelven 5,0 milimoles del producto de la Etapa B anterior en 25 ml de tetrahidrofurano y se tratan a 25°C con 2,0 equivalentes de hidrazina. La mezcla se calienta a reflujo hasta que se ha consumido el material de partida, como indica el análisis por cromatografía en capa fina. Des-pués se diluye con agua, se acidula con ácido clorhídrico diluído y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con

1 agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra.
Al enfriar el filtrado precipita el compuesto del título en
forma sólida que se recoge por filtración. El producto se
recristaliza de cloroformo-éter, p.f. 147-148°C.

5 EJEMPLO 84

Preparación del Compuesto I_A

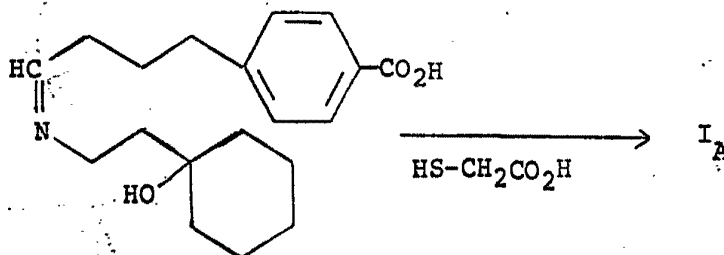
Etapa A: Preparación de ácido 4-(4-oxobutil)benzoico

10 Una mezcla de 10 milimoles de 4-{3-[2-(1,3-dioxolanil)]
propil}benzoato de etilo en 100 ml de acetona acuosa al 50 %
se trata con 0,5 milimoles de ácido sulfúrico concentrado.
La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 horas.
La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y
se diluye con agua, seguido de extracción con éter. El extra-
15 to etéreo se lava dos veces con salmuera, se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro y se filtra. Por evaporación del fil-
trado a vacío se obtiene el compuesto del título.

Etapa B: Preparación de ácido 4-{4-[N-{2-(1-hidroxiciclohe-
xil)etil}imino]butil}benzoico

20 Se calienta a reflujo en condiciones azeotrópicas du-
rante 7 horas, una mezcla de 10 milimoles de ácido 4-(4-oxo-
butil)benzoico y 10 milimoles de 2-(1-hidroxiciclohexil)etil-
amina en 200 ml de benceno, para dar una solución bencénica
del compuesto del título. Esta solución se emplea inmediata-
25 mente en la etapa siguiente.

Etapa C: Preparación del Compuesto I_A



1 La solución bencénica recién preparada de ácido 4-[4-(N-
{2-(1-hidroxíciclohexil)etil}imino}butil}benzoico en la Eta-
pa B se trata con 10 milimoles de ácido mercaptoacético. La
mezcla resultante se calienta a reflujo en condiciones azeo-
5 trópicas durante 10 horas. Después se deja enfriar a la tem-
peratura ambiente, se agita con 100 ml de HCl 0,1N y se ex-
trae con cloroformo. Se separa la fase orgánica, se lava con
salmuera, se seca y se filtra. El filtrado se concentra a
vacío para dar un residuo que se purifica por cromatografía
10 en columna de gel de sílice para formar el compuesto del tí-
tulo.

EJEMPLO 85

Preparación del Compuesto I_A

15 Etapa A: Preparación de N-{2-(1-hidroxíciclohexil)etil}clo-
roacetamida

Se añaden gota a gota 10 milimoles de cloruro de cloro-
acetilo a una solución agitada de 12 milimoles de 2-(1-hidro-
xiciclohexil)etilamina y 20 milimoles de trietilamina en 40
ml de benceno a 10°C. Una vez completada la adición, la mez-
20 cla resultante se deja calentar a la temperatura ambiente y
se agita durante 5 horas. Después la mezcla de reacción se
diluye con éter y se lava con agua. Se separa la fase orgá-
nica y se lava sucesivamente con HCl 1N, bicarbonato sódico
al 5 % y salmuera. Después de secar sobre sulfato magnésico
25 anhidro, se filtra y concentra para dar el compuesto del tí-
tulo en forma de aceite viscoso.

Etapa B: Preparación de N-{2-(1-hidroxíciclohexil)etil}ace-
tilmercaptoacetamida

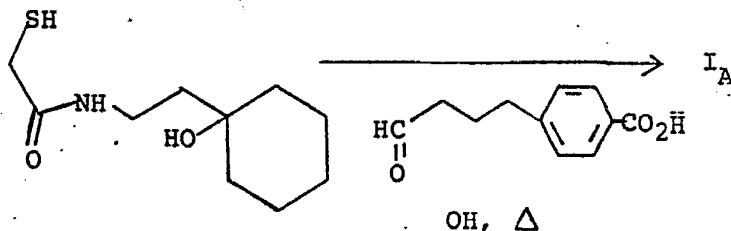
30 Se añaden gota a gota 11 milimoles de ácido tioacético
a una solución de 11 milimoles de metóxido sódico en 50 ml

1 de metanol a 0-5°C. Una vez completada la adición, la solu-
ción resultante se agita en atmósfera de nitrógeno a la tem-
peratura ambiente durante media hora y después se trata con
5 una solución de 10 milimoles de N-{2-(1-hidroxiciclohexil)
etil}cloroacetamida en 20 ml de metanol. La mezcla resultan-
te se agita a la temperatura ambiente durante media hora y
después se calienta a reflujo durante otra media hora. Se
vierte en agua fría y se extrae con éter. El extracto etéreo
se lava con salmuera y agua, se seca y se filtra. El filtra-
10 do se evapora a vacío para dar el compuesto del título.

Etapa C: Preparación de N-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}mer-
captoacetamida

15 Una mezcla agitada de 10 milimoles de N-{2-(1-hidroxi-
ciclohexil)etil}acetilmercaptoacetamida en 70 ml de metanol
se trata con 10 milimoles de metóxido sódico y después se
calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas.
La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambien-
te, se vierte en agua fría, se acidula con HCl 1N y se extrae
20 con éter. El extracto etéreo se lava con salmuera y agua,
se seca y se filtra. El filtrado se concentra a vacío para
dar el compuesto del título en forma de aceite viscoso.

Etapa D: Preparación del Compuesto I_A



30 Una mezcla de 10 milimoles de N-{2-(1-hidroxiciclohe-
xil)etil}mercaptoacetamida, 10 milimoles de ácido 4-(4-oxo-
butil)benzoico y algunos cristales de ácido p-toluensulfónico

1 en 100 ml de benceno se calienta a reflujo en condiciones
azeotrópicas durante 10 horas. La mezcla de reacción se con-
centra a vacío para dar un residuo que se cromatografía en una
5 columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título
purificado.

EJEMPLO 86

Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-
4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

10 Etapa A: Preparación de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-
1,4-dioxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo

15 Se añaden 0,75 g (3,5 milimoles) de metaperyoato sódico a una solución fría (0-5°C) de 1,42 g (3,4 milimoles) de 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoato de etilo en 30 ml de metanol y 5 ml de agua. La mezcla resultante se agita durante 16 horas sin enfriarla más. El sólido precipitado se separa por filtración y el filtrado se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar el producto del título en forma de aceite viscoso.

20 Etapa B: Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidrox ciclohexil
etil}-1,4-dioxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico

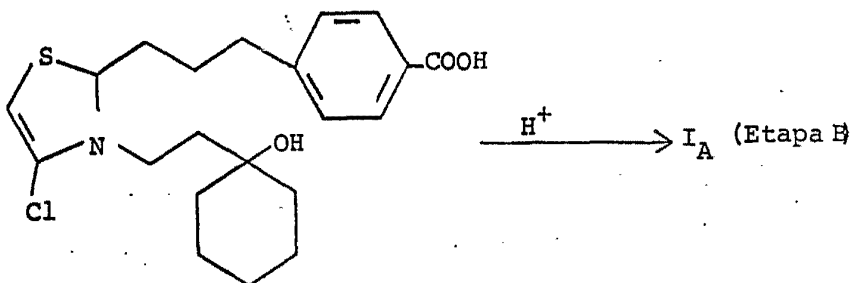
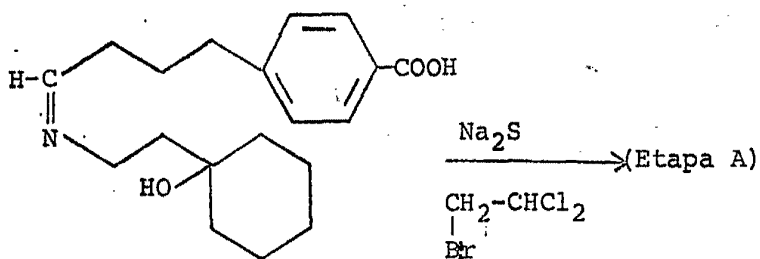
25 Se deja en reposo a 27°C durante 24 horas una solución de 1,48 g (3,4 milimoles) del producto de la Etapa A anterior y 0,4 g (10 milimoles) de hidróxido sódico en 20 ml de metanol y 4 ml de agua. La solución se diluye con agua y se acidula con ácido clorhídrico 6N. El ácido liberado se recoge en cloroformo, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillo muy viscoso.

1 Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-[3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil]propil}benzoico

5 En una vasija de acero a presión se introduce una solución de 4,07 g (10 milimoles) del sulfóxido producido en la Etapa B anterior en 50 ml de etanol junto con 1,5 g de un catalizador de paladio al 5 % en carbón. La vasija se cierra herméticamente y se carga con hidrógeno a una presión de 65 atmósferas. Después se hace oscilar la vasija y se calienta a 85°C durante un periodo de 3 días hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se enfría la vasija y se abre. El catalizador se separa por filtración y el etanol se evapora para dar el compuesto del título en forma de aceite que cristaliza.

15 EJEMPLO 87

15 Preparación del Compuesto I_A



30

1 Etapa A: Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-cloro-2,3-dihidro-2-tiazolil}propil}benzoico

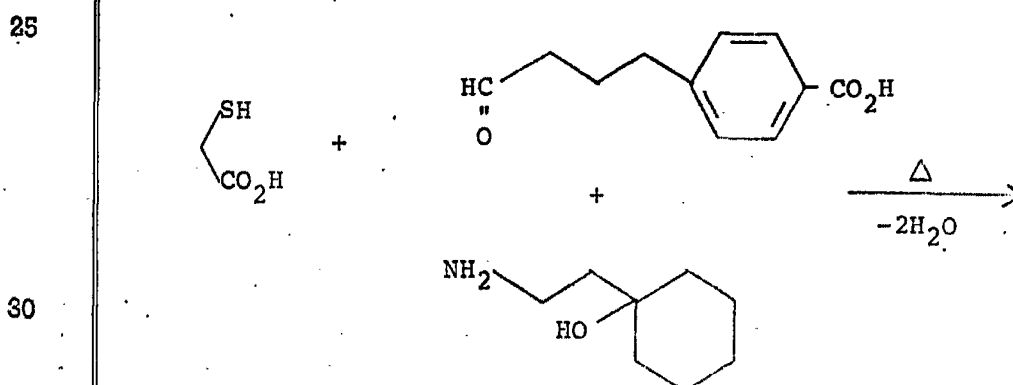
5 Una solución de 5,0 milimoles de ácido 4-{4-{N-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}imino}butil}benzoico en tetrahidrofurano/agua se trata con 1,0 equivalentes de 1-bromo-2,2-dicloroetano y 1,0 equivalentes de sulfuro sódico a 40°C durante 8 horas. Después la solución acuosa se extrae con éter, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

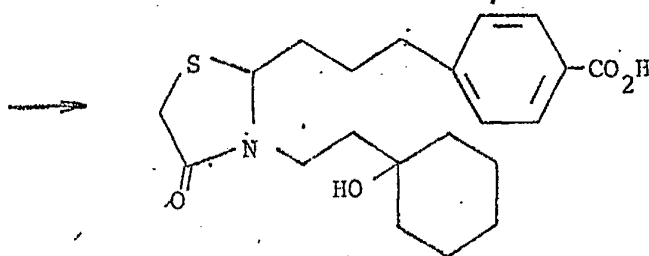
10 Etapa B: Preparación del compuesto I_A por hidrólisis del ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-cloro-2,3-dihidro-2-tiazolil}propil}benzoico

15 Se tratan 5,0 milimoles del producto de la Etapa A anterior con 25 ml de ácido clorhídrico al 5 % durante 4 horas a 25°C, hasta que es evidente la conversión completa en el compuesto I_A por análisis cromatográfico en capa fina. La mezcla se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra. Al enfriar el filtrado precipita el compuesto del título en forma sólida y se recoge por filtración.

EJEMPLO 88

25 Preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico



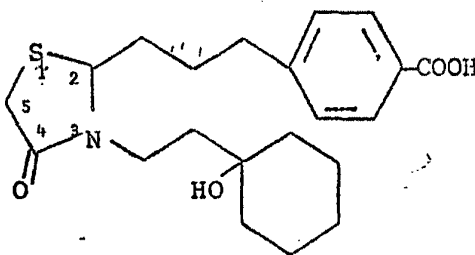


Se calienta a reflujo en condiciones azeotrópicas durante 12 horas una mezcla de 10 milimoles de ácido 4-(4-oxobutil)benzoico, 10 milimoles de 2-(1-hidroxiciclohexil)etilamina y 10 milimoles de ácido mercaptoacético en 150 ml de benceno. La mezcla de reacción se concentra para dar como residuo un aceite viscoso que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice para formar el compuesto del título.

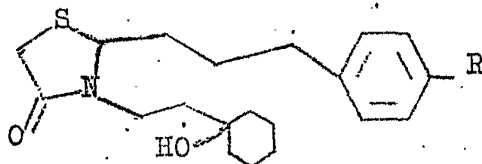
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES


1. Un procedimiento para la preparación de ácido 4-{3-{3-{2-(1-hidroxiciclohexil)etil}-4-oxo-2-tiazolidinil}propil}benzoico de fórmula:




cuyo procedimiento comprende someter un compuesto de fórmula:

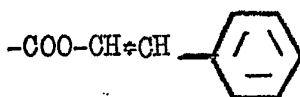


1
5 donde R es un grupo precursor del grupo carboxi, a una reacción de escisión en la que se forma el grupo carboxi.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R es un grupo -CN, -COO-Alquilo, -C-NHO-alquilo, , -CON(alquilo)₂, -C(=NH)S-alquilo ó -COSe-alquilo, y donde la reacción empleada en el proceso es la hidrólisis con una solución acuosa de un hidróxido de metal alcalino, seguida de acidulación.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es -COOCH₂- y donde la escisión no hidrolítica comprende la hidrogenólisis catalítica en presencia de un catalizador de paladio en carbón.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es:



y donde la escisión no hidrolítica comprende la reacción con acetato mercurico seguido de tiocianato potásico.

25 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es -COO-alquilo inferior y donde la escisión no hidrolítica comprende el tratamiento con yoduro de trimetilo.

30 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es -COOC(CH₃) y la reacción empleada es la pirólisis usando trazas de un ácido fuerte como el ácido p-toluensulfónico como catalizador.

1

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es $\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y donde la escisión no hidrolítica comprende el tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio.

5

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer en la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 4-{3-{3-{2-(1-HIDROXICICLOHEXIL)ETIL}-4-OXO-2-TIAZOLIDINIL} PROPIL} BENZOICO.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ciento treinta y cuatro páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 26 de Octubre de 1978
BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]
I.P.

20

25

30