



ESPAÑA

DIVISIONAL II

- 5 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

19	ES	11	NUMERO	474638	10	A1
		21				
		23	FECHA DE PRESENTACION	27 octubre 1.978		

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31) NUMERO				
	52956/76		18.12.1976		Inglaterra
	43407/77		19.10.1977		Inglaterra

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C04D/A61K		465.177 de 16.12.1977

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOLIDIN-3,5-DIONAS.

71	SOLICITANTE (S)
	BEECHAM GROUP LIMITED.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Gran Bretaña.

73	INVENTOR (ES)
	David Reginald Adams y Alexander Crossan Goudie, ambos de nacionalidad británica.

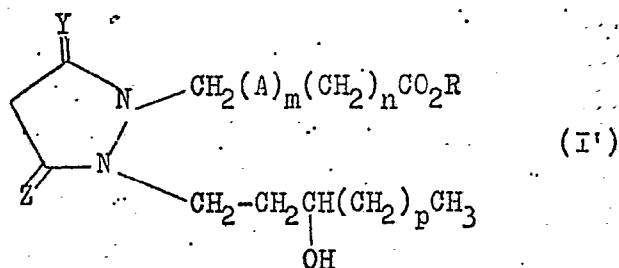
73	TITULAR (ES)
	El mismo solicitante.

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

POOR  
QUALITY

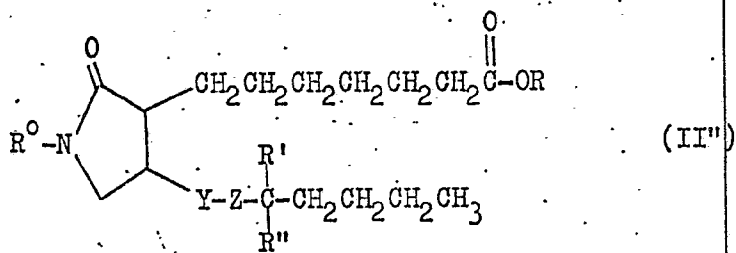
1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos con actividad farmacológica, a un procedimiento para su preparación, a intermediarios útiles en ese procedimiento y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 La publicación de patente alemana Nº 2.323.193 indica que los derivados de pirazolidina de fórmula (I')



15 donde A es  $\text{CH}=\text{CH}$  o  $\text{C}\equiv\text{C}$ ; R es H, un metal alcalino, una sal amínica o un radical hidrocarburo o clorohidrocarburo de más de 12 átomos de carbono; m es 0 ó 1; n es 0-6; p es 0-6 e Y y Z son O o H, con la excepción de que Y y Z no son ambos O, presentan propiedades biológicas similares a las de las prostaglandinas o son antagonistas de las prostaglandinas.

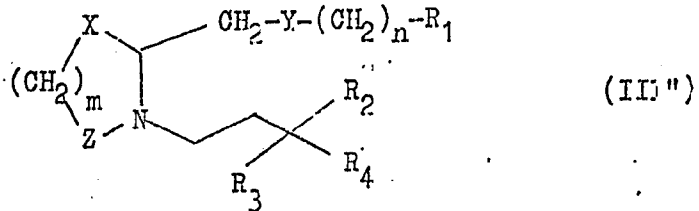
20 En la solicitud de patente francesa Nº 2.258.376 se indica que las 10-aza-prostaglandinas de fórmula (II'')



30 donde R es H o alquilo inferior; R' y R'' son  $\text{CH}_3$  o  $\text{C}_2\text{H}_5$ ; R<sup>0</sup> es H o alquilo inferior; Y es  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  o  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ; Z es  $-\text{CO}$  o  $-\text{CH}(\sim\text{OH})-$ , son útiles en el tratamiento de los trastornos de la presión sanguínea y gastrointestinales y en la preparación para el confinamiento.

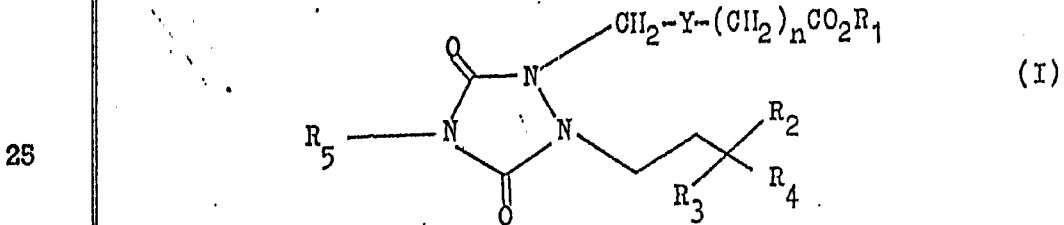
La patente belga Nº 835.989 indica que los compuestos

1 de fórmula (III''):



5 donde X es CO, CO protegido, GROH donde R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y donde el radical OH puede estar protegido; Y es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH=CH; Z es CO o CH<sub>2</sub>; n es un número de 1 a 8; m es 1, 2 ó 3; R<sub>1</sub> es hidrógeno, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OH donde el radical OH está protegido, CO<sub>2</sub>W donde W es hidrógeno o CO<sub>2</sub>W representa un grupo éster cuyo radical éster contiene de 1 a 12 átomos de carbono, o CONH<sub>2</sub>; R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o junto con R<sub>3</sub> y el átomo de carbono al que están unidos representa un grupo carbonilo; R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxí o hidroxí protegido; R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-9</sub>; y sus sales, presentan actividad farmacológica útil.

15 Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos que también presentan actividad farmacológica útil, que son estructuralmente distintos de los compuestos de la técnica anterior antes citados. En consecuencia, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



25 donde  
 n es un número de 1 a 5;  
 Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-;

30

1  $R_1$  es hidrógeno o  $CO_2R_1$  representa un grupo éster donde  
el radical  $R_1$  contiene de 1 a 12 átomos de carbono;  
 $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo;  
 $R_3$  es hidroxí o hidroxí protegido;  
5  $R_4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , ciclo-  
alquil( $C_{3-8}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), fenilo, fenil-alquilo  $C_{1-6}$ ,  
naftilo, naftil-alquilo  $C_{1-6}$ , donde cualquiera de los  
radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con  
uno o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo  
10  $C_{1-6}$ , hidroxí, alcoxi  $C_{1-6}$ , fenil-alcoxi  $C_{1-6}$  o nitro;  
 $R_5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{5-8}$ , fe-  
nilo, fenil-alquilo  $C_{1-6}$  o fenil-cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  
donde cualquiera de los radicales fenilo puede estar  
sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorme-  
15 tilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o nitro o  
 $R_2$  y  $R_4$  junto con el átomo de carbono al que están enla-  
zados representan un grupo cicloalquilo  $C_{5-8}$ ;

y sales de los mismos.

20 Un grupo de compuestos de fórmula (I) incluye aquéllos  
donde:

$n$  es 1 a 5;

$Y$  es  $-CH_2-CH_2-$  o  $CH=CH-$ ;

$R_1$  es hidrógeno o bien  $CO_2R_1$  representa un grupo éster donde  
el radical  $R_1$  contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

25  $R_2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  o fenilo;

$R_3$  es hidroxí o hidroxí protegido;

$R_4$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-9}$ , cicloalquilo  $C_{5-8}$ , cicloal-  
quil( $C_{5-8}$ )-alquilo( $C_{1-6}$ ), fenilo, fenil-alquilo ( $C_{1-6}$ ),  
naftilo o naftil-alquilo ( $C_{1-6}$ ), donde cualquiera de los  
30 radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno

1 o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxí  $C_{1-6}$  o nitro;

$R_5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_{1-6}$ ; y sus sales.

5 Adecuadamente  $n$  es 2, 3 ó 4, preferiblemente 3. Análogamente,  $Y$  puede ser  $-CH_2-CH_2-$  o  $-CH=CH-$  y adecuadamente es  $-CH_2-CH_2-$ .

$R_1$  es hidrógeno o bien  $CO_2R_1$  representa un grupo éster donde el radical  $R_1$  contiene de 1 a 12 átomos de carbono.

10 Son ejemplos de los grupos  $R_1$  los siguientes: hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, fenilo, bencilo, toluilo y similares aunque normalmente los grupos preferidos son hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ .

15 Son ejemplos adecuados de  $R_2$  los grupos hidrógeno, metilo, etilo y fenilo. Entre los ejemplos preferidos de  $R_2$  se encuentra el hidrógeno.

20 Los grupos  $R_3$  hidroxí protegido adecuados son los derivados fácilmente hidrolizables tales como los grupos hidroxí acilados donde el radical acilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el grupo acetoxí y los grupos hidroxí eterificados con grupos inertes fácilmente separables como el bencilo o grupos similares. Sin embargo, preferiblemente  $R_3$  es hidroxí.

25 Los grupos  $R_4$  adecuados cuando  $R_4$  es alquilo son los grupos alquilo  $C_{4-9}$ . Estos grupos alquilo  $C_{4-9}$  pueden ser de cadena lineal, como n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y n-heptilo o pueden ser grupos alquilo ramificados con uno o dos grupos metilo (en el mismo o en distintos átomos de carbono).

30 Así, por ejemplo,  $R_4$  puede ser un grupo  $CH_2R_6$ ,  $CH(CH_3)R_6$  ó

1  $C(CH_3)_2R_6$ , donde  $R_6$  es un grupo alquilo de cadena lineal tal que el número de átomos de carbono del grupo  $R_4$  resultante es de 4 a 9.

5 En general, los grupos  $R_4$  preferidos cuando  $R_4$  es un grupo alquilo incluyen los grupos pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal. Otros grupos  $R_4$  preferidos son los grupos  $CH(CH_3)R_6$  y  $C(CH_3)_2R_6$  donde  $R_6$  es butilo, pentilo y hexilo de cadena lineal.

10 Cuando  $R_4$  es o contiene un radical cicloalquilo  $C_{3-8}$ , el radical puede ser adecuadamente un radical cicloalquilo  $C_{5-8}$  como ciclohexilo. Puede ser también un radical ciclopropilo. Son ejemplos de radicales alquilo  $C_{1-6}$  adecuados cuando  $R_4$  es un grupo cicloalquil-alquilo  $C_{1-6}$  los grupos metilo, etilo, propilo, butilo y amilo.

15 Cuando  $R_2$  y  $R_4$  junto con el átomo de carbono al que están unidos representan un grupo cicloalquilo  $C_{5-8}$ , son adecuadamente ciclohexilo.

20 Cuando  $R_4$  es un grupo arilo como el definido anteriormente, los grupos  $R_4$  adecuados son fenilo, fenilmetilo, feniletilo, fenil-n-propilo, fenil-n-butilo, naftilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftil-n-propilo y naftil-n-butilo y estos grupos ramificados en el radical alquilo con uno o dos grupos metilo (en el mismo o en diferentes átomos de carbono). Estos grupos pueden estar sustituidos en el radical fenilo o naftilo con normalmente 1, 2 ó 3 grupos seleccionados entre los grupos sustituyentes antes citados. Son ejemplos de grupos sustituyentes adecuados los átomos de flúor, cloro y bromo y los grupos  $CF_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y nitro. Otros  
25  
30 ejemplos de estos grupos son hidroxilo y benciloxi. Preferi-

1 blemente, el radical arilo cuando está sustituido con estos  
grupos está monosustituido o disustituido.

5 Son ejemplos adecuados de  $R_5$  los grupos hidrógeno, me-  
tilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ...  
t-butilo, fenilo, fenilmetilo, feniletilo, fenil-n-propilo  
y fenil-n-butilo y estos grupos ramificados en el radical ...  
alquilo con uno o dos grupos metilo (en el mismo o en dife-  
rentes átomos de carbono). Entre los grupos  $R_5$  preferidos  
se encuentran el grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

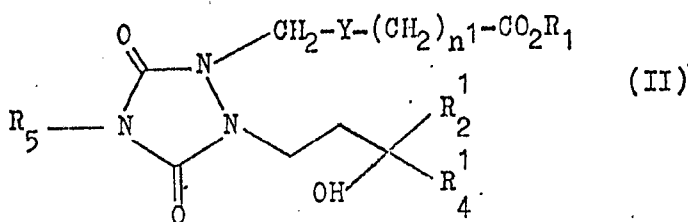
10 Otros ejemplos de grupos  $R_5$  son ciclohexilo y los gru-  
pos  $R_5$  conteniendo fenilo antes mencionados, donde el radi-  
cal fenilo está sustituido por grupos arilo  $R_4$ .

15  $R_5$  también puede ser un grupo fenil-cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  
en cuyo caso entre los ejemplos adecuados de  $R_5$  se encuentra  
el grupo fenil-ciclopropilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales con-  
vencionales cuando  $R_1$  es hidrógeno y también cuando  $R_5$  es  
hidrógeno.

20 Estas sales incluyen las formadas con metales alcalinos  
y alcalino-térreos, adecuadamente sodio y potasio y las sa-  
les de amonio y de amonio sustituido.

25 Normalmente las sales del hidrógeno  $R_5$  serán sales de  
metales alcalinos. Un subgrupo especialmente adecuado de  
compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (II):



30 donde

Y,  $R_1$  y  $R_5$  son los definidos en la fórmula (I);

1

$n^1$  es 2, 3 ó 4;

$R^1_2$  es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

$R^1_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-9}$ ;

y sales del mismo.

5

Adecuadamente, en la fórmula (II),  $n^1$  es 3.

Adecuadamente,  $R_1$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , preferiblemente hidrógeno.

Adecuadamente,  $R^1_2$  es hidrógeno, metilo o etilo.

10

Aunque  $R_4$  puede ser hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-9}$  en la fórmula (II), normalmente es un grupo alquilo  $C_{4-9}$ .

En estos casos, los grupos  $R^1_4$  lineales y ramificados adecuados y preferidos son los descritos anteriormente como

adecuados y preferidos para el grupo  $R_4$  cuando  $R_4$  es un grupo alquilo  $C_{4-9}$ . Estos grupos  $R^1_4$  preferidos incluyen los

15

grupos pentilo, hexilo y heptilo de cadena lineal. Otros

grupos  $R^1_4$  preferidos son los grupos  $CH(CH_3)R^1_6$  y  $C(CH_3)_2R^1_6$ , donde  $R^1_6$  es butilo, pentilo o hexilo de cadena lineal.

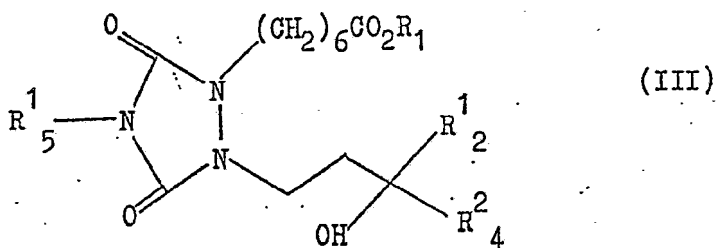
Frecuentemente en la fórmula (II),  $R_5$  será un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_{1-6}$  o hidrógeno.

20

Preferiblemente  $R_5$  es un grupo alquilo  $C_{1-5}$ .

De lo que antecede se deduce que un grupo preferido dentro de la fórmula (II) es el de fórmula (III)

25



donde

$R_1$  es el definido en la fórmula (I);

$R^1_2$  es hidrógeno, metilo o etilo;

30

1  $R_4^2$  es un grupo alquilo  $C_{4-9}$ ;

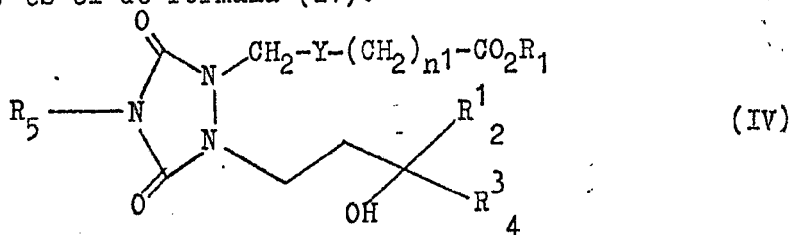
$R_5^1$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

y sales del mismo.

5 Adecuadamente  $R_1$  en la fórmula (III) es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , preferiblemente hidrógeno. Los grupos  $R_4^2$  adecuados y preferidos son los citados anteriormente para  $R_4^1$  cuando  $R_4^1$  es un grupo alquilo  $C_{4-9}$ .

Entre los grupos  $R_5^1$  preferidos se encuentran el metilo.

10 Otro subgrupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (IV):



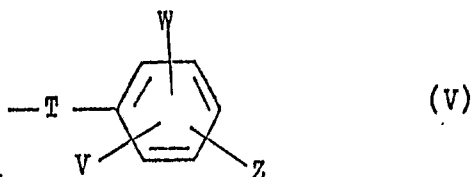
15 donde

Y,  $R_1$  y  $R_3$  son los definidos en la fórmula (I);

$n^1$  es 2, 3 ó 4;

$R_2^1$  es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

20  $R_4^3$  es un grupo de fórmula (V):



donde

25 T es un enlace o un grupo alquileno  $C_{1-6}$  que puede ser lineal o ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo o en diferentes átomos de carbono y V, W y Z son cada uno de ellos hidrógeno o átomos de flúor, cloro o bromo o grupos  $CF_3$ , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi o nitro;

30

1 y sus sales.

En la fórmula (IV) se prefiere que  $n^1$  sea 3.

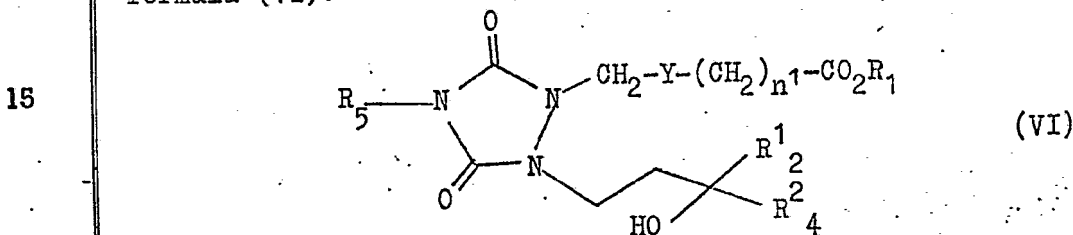
Adecuadamente  $R_1$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  y preferiblemente hidrógeno.

5 En la fórmula (V) con frecuencia se prefiere que T sea un grupo  $-(CH_2)_q-$ , donde q es un número de 0 a 4. También V y W son frecuentemente hidrógeno.

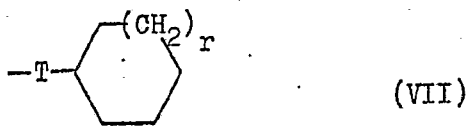
Con frecuencia en la fórmula (II),  $R_5$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_{1-6}$  o hidrógeno.

10 Preferiblemente  $R_5$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  como metilo.

Otro subgrupo de compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (VI):



20 donde los grupos variables son los definidos en la fórmula (II) y  $R^4_4$  es un grupo de fórmula (VII):



25 donde T es el definido en la fórmula (V) y r es 0-3.

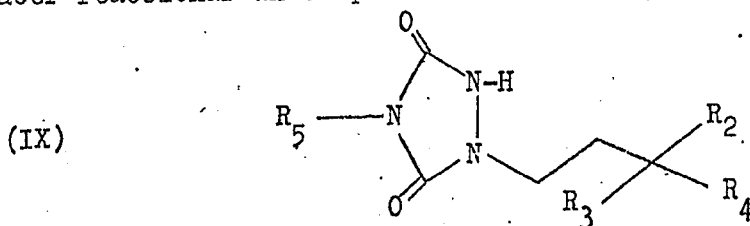
Los grupos variables adecuados y preferidos en la fórmula (VI) son los mismos que en la fórmula (II).

T es frecuentemente un grupo  $-(CH_2)_q-$ , donde q es 0 a 4.

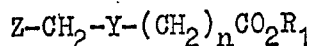
30 También adecuadamente r es 1.

1 Un compuesto de la invención especialmente preferido por su útil actividad es el compuesto 32 de la Tabla VI de los ejemplos.

5 La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



10 donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (X):



15 donde Z es un buen grupo saliente e Y, n y R<sub>1</sub> son los definidos en la fórmula (I).

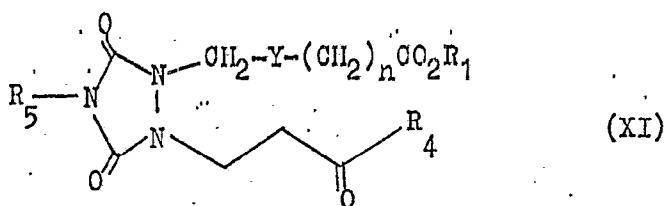
20 Z es adecuadamente un halógeno, como bromo, y la reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente orgánico como hexametilfosforamida o similares, en presencia de una base como carbonato sódico o similares. Generalmente se prefiere que R<sub>1</sub> en el compuesto de fórmula (X) sea distinto de hidrógeno y si es así, si en este caso se desea un compuesto de fórmula (I) donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, se prepara a partir del compuesto así formado de fórmula (I) mediante una

25 reacción de desesterificación convencional. Cuando R<sub>3</sub> es un grupo hidroxil protegido en el compuesto de fórmula (IX), entonces, si en este caso se requiere un compuesto de fórmula (I) donde R<sub>3</sub> sea hidroxil, se prepara a partir del compuesto hidroxil protegido así formado por reacciones de desprotección convencionales. Por ejemplo, cuando R<sub>3</sub> es un gru-

30

1 po benciloxi, el grupo bencilo puede ser separado fácilmente  
2 te por hidrogenolisis. Así, puede observarse que los com-  
3 puestos de fórmula (I) donde R<sub>3</sub> es hidroxil protegido son in-  
4 termedarios útiles en la preparación de los correspondien-  
5 tes compuestos hidroxil libres de fórmula (I).

La invención también proporciona un procedimiento pre-  
ferido para la preparación de un compuesto de fórmula (I)  
que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



15 donde Y, n, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos en la fórmula (I),  
con un agente reductor para dar el correspondiente compues-  
to de fórmula (I) donde X es CO, R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>3</sub> es hi-  
droxi o con un reactivo de Grignard alquílico C<sub>1-4</sub> o feníli-  
co o un complejo metálico de un grupo alquílico C<sub>1-4</sub> o feníli-  
co, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I)  
20 donde R<sub>2</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo y R<sub>3</sub> es hidroxil; y des-  
pués opcionalmente proteger el radical hidroxil R<sub>3</sub>.

25 La reducción del carbonilo de la cadena lateral en un  
compuesto de fórmula (XI) puede realizarse por métodos con-  
vencionales de reducción de una cetona a un alcohol, por  
ejemplo por reducción con borohidruro sódico.

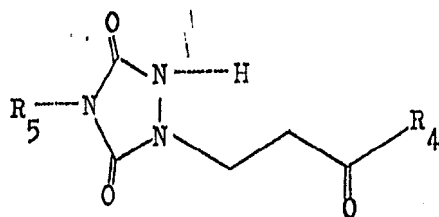
30 La reacción con el reactivo de alquil(C<sub>2-4</sub>)- o fenil-  
Grignard o con el complejo alquil(C<sub>1-4</sub>)- o fenil-metálico  
(adecuadamente alquil(C<sub>1-4</sub>)- o fenil-litio) puede llevarse  
a cabo en condiciones convencionales para dicha reacciones,  
por ejemplo en un disolvente inerte anhidro.

1 La protección opcional del radical hidroxí  $R_3$  puede realizarse de forma convencional, por ejemplo por acilación, alquilación o bencilación del compuesto hidroxí  $R_3$ .

5 Después de estas reacciones, si se desea, el grupo  $R_1$  de los compuestos así formados de fórmula (I) puede ser modificado por reacciones convencionales de esterificación y/o desesterificación. Análogamente, cuando  $R_1$  y/o  $R_5$  es hidrógeno en los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse convencionalmente las sales de estos compuestos, por ejemplo por  
10 reacción del compuesto elegido de fórmula (I) con la base requerida. Preferiblemente se utilizan bases fuertes como sodio en un alcohol, v.g. etanol y reactivos similares para obtener sales de los compuestos donde  $R_5$  es H.

15 La preparación de los intermediarios para uso en los procedimientos de esta invención será descrita a continuación.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

20 con un agente reductor para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IX) donde  $R_2$  es hidrógeno y  $R_3$  es hidroxí o por  
25 reacción de un compuesto de fórmula (XIII) definido más adelante con un compuesto de fórmula (XVI) definido más adelante.

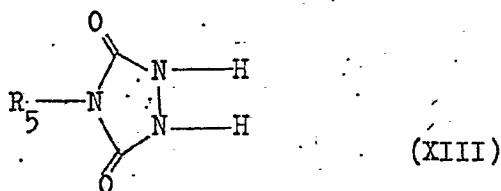
30 La reducción puede llevarse a cabo como se ha descrito antes al hacer referencia a los compuestos de fórmula (XI). La reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un compues-

1 to de fórmula (XVI) puede efectuarse adecuadamente como se  
ha descrito en la página 17, líneas 3 a 9.

5 Los compuestos de fórmula (X) son compuestos conocidos,  
o pueden prepararse por un procedimiento análogo a los uti-  
lizados para la preparación de compuestos conocidos.

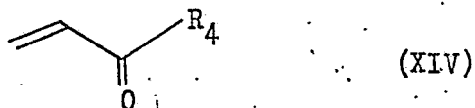
Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse por un  
procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto  
de fórmula (XII) como el definido con un compuesto de fórmula  
la (X).

10 Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse por  
reacción de un compuesto de fórmula (XIII):



15

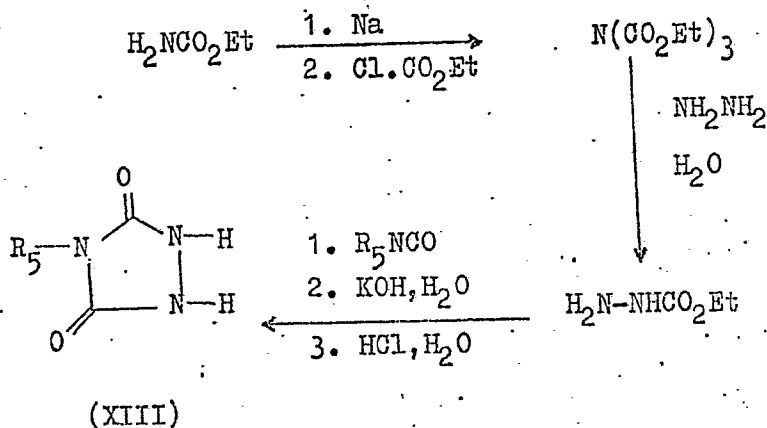
con una base fuerte y un compuesto de fórmula (XIV):



20

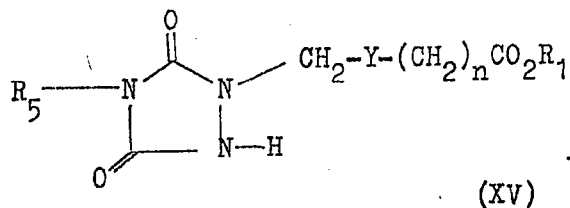
Los compuestos de fórmula (XIII) son compuestos cono-  
cidos o pueden prepararse de forma similar a la de otros com-  
puestos conocidos. Por ejemplo, un esquema de reacción ade-  
cuado para la preparación de estos compuestos es el indica-  
do a continuación:

25

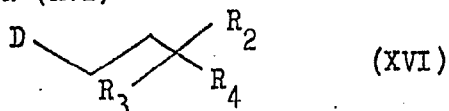


30

1 La invención también proporciona otro procedimiento pre-  
ferido para la preparación de un compuesto de fórmula (I)  
que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula  
(XV):



10 donde Y, n, R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos en la fórmula (I), con  
un compuesto de fórmula (XVI):



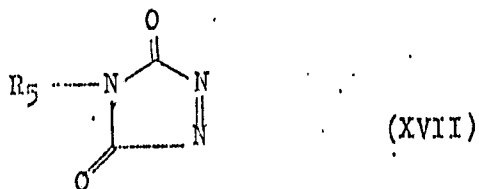
15 donde D es un buen grupo saliente y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los defi-  
nidos en la fórmula (I).

20 Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disol-  
vente orgánico inerte como hexametilfosforamida o N,N-dime-  
tilformamida, a la temperatura ambiente, en presencia de una  
base, como carbonato sódico o hidruro sódico, y una fuente de  
iones metálicos alcalinos como un haluro de metal alcalino.  
Los haluros alcalinos adecuados son el yoduro sódico y el  
yoduro de litio.

25 Son ejemplos adecuados de D los radicales tosilato, bro-  
muro o yoduro.

Preferiblemente D es un resto tosilato.

El compuesto de fórmula (XV) puede prepararse por reac-  
ción de un compuesto de fórmula (XVII):

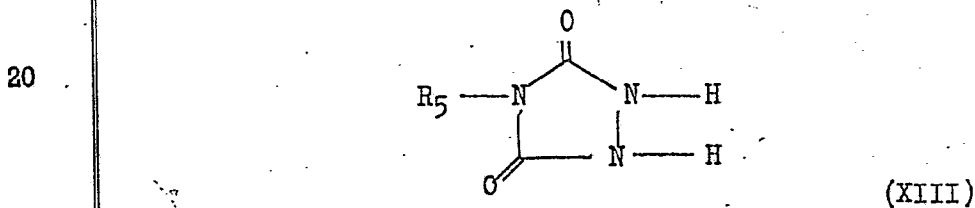


1 con un compuesto de fórmula  $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_{n+1}\text{CO}_2\text{R}_1$ , y después, si es necesario, reducción del compuesto resultante donde Y es  $\text{CH}=\text{CH}$  al correspondiente compuesto donde Y es  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

5 Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente orgánico inerte como benceno, a la temperatura de reflujo, en atmósfera inerte. Debe mencionarse que para preparar un compuesto de fórmula (XV) donde  $\text{R}_1$  es distinto de hidrógeno, generalmente se prefiere preparar el correspondiente compuesto de fórmula (XV) donde  $\text{R}_1$  es hidrógeno y después  
10 convertir ese compuesto en el compuesto deseado por métodos convencionales. Por ejemplo, un compuesto donde  $\text{R}_1$  es hidrógeno no puede convertirse en un compuesto donde  $\text{R}_1$  es metilo por tratamiento con cloruro de acetilo en metanol.

15 La reducción opcional puede llevarse a cabo por métodos convencionales.

El compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XIII) definido anteriormente, es decir, un compuesto de fórmula:



25 con un agente oxidante, como  $\text{N}_2\text{O}_4$  o hipoclorito de t-butilo.

Esta reacción se lleva a cabo adecuadamente suspendiendo el compuesto elegido de fórmula (XIII) en un disolvente orgánico inerte, como diclorometano, a  $0^\circ\text{C}$  y haciendo borbotear  $\text{N}_2\text{O}_4$  a través de esta suspensión o agregando lentamente a la suspensión un volumen conocido de  $\text{N}_2\text{O}_4$  en diclorometano.

30 La preparación de los compuestos de fórmula (XIII) ha

1 sido discutida anteriormente.

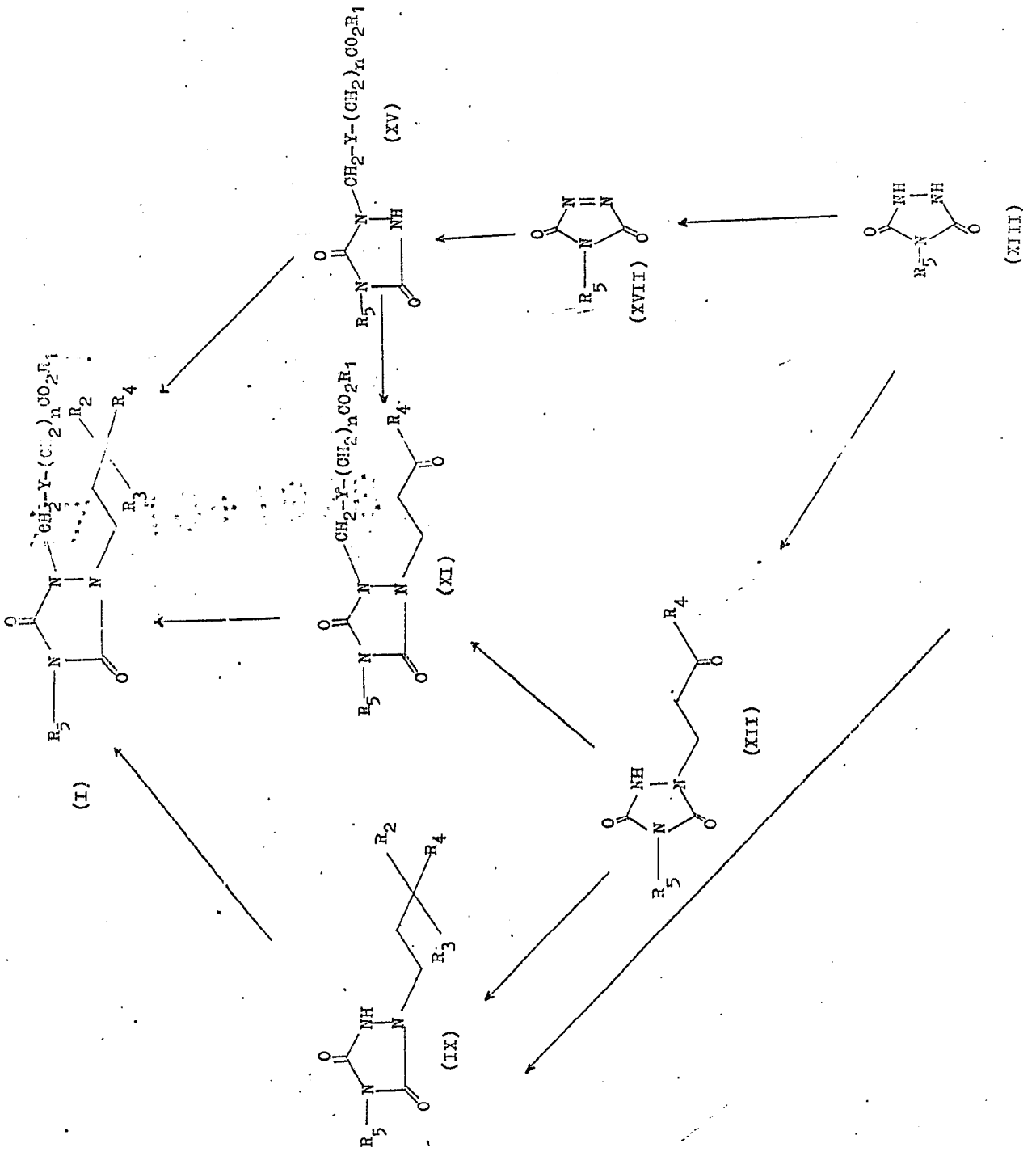
Se cree que los compuestos de fórmula (IX), (XI), (XII) y (XV) son compuestos nuevos y estos compuestos constituyen útiles intermediarios como se ha dicho antes. Como tales, forman una parte importante de esta invención.

5 Los expertos en este campo observarán que aunque las secuencias de reacción que conducen a los compuestos activos de la invención antes descritas son especialmente adecuadas, son posibles diversas variaciones de las secuencias. Creemos que la mejor forma de ilustrar estas variaciones es utilizando el diagrama de flujo siguiente.

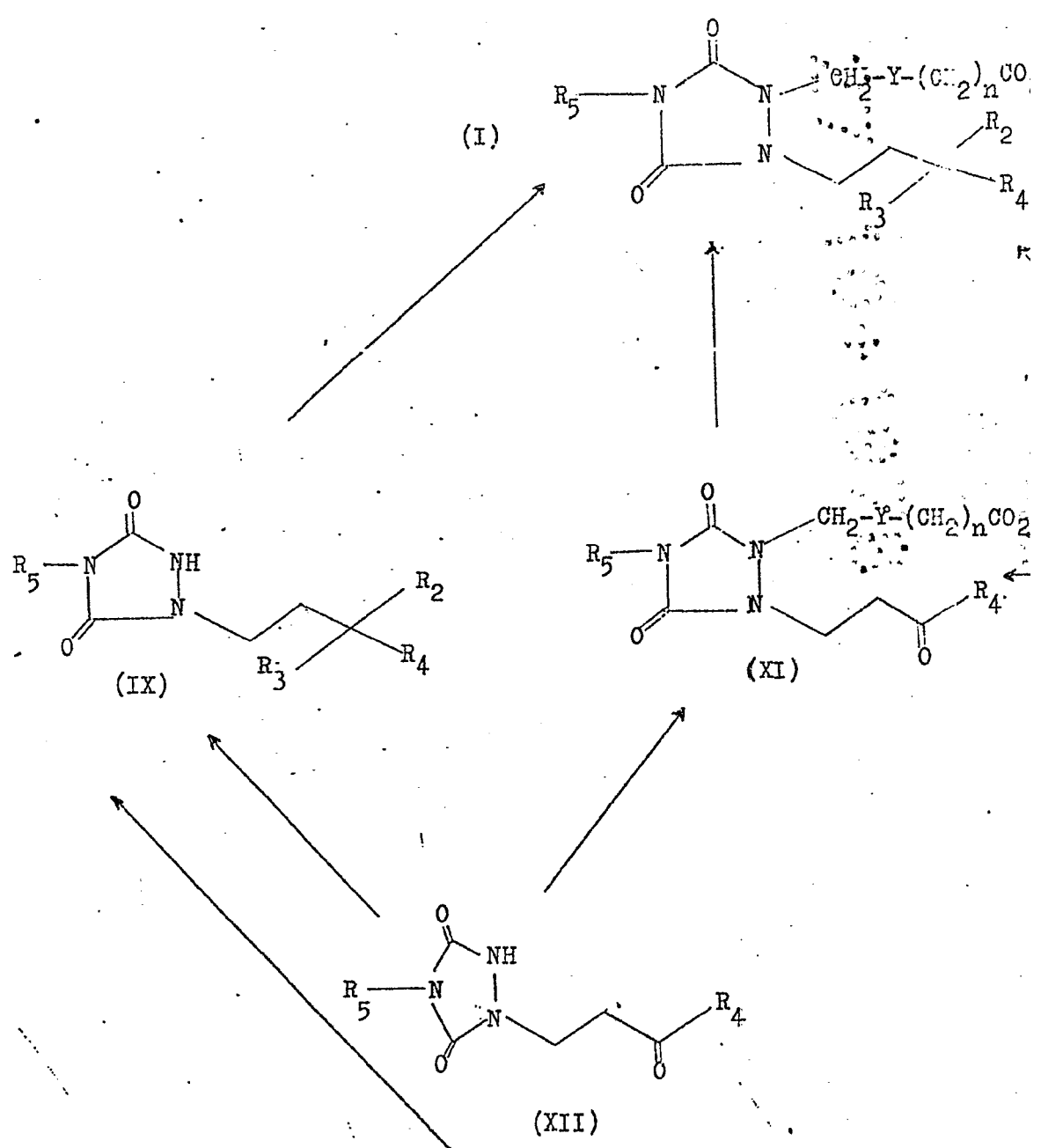
10 (Las reacciones representadas por flechas en el diagrama de flujo se realizan como se ha descrito antes o de forma análoga).

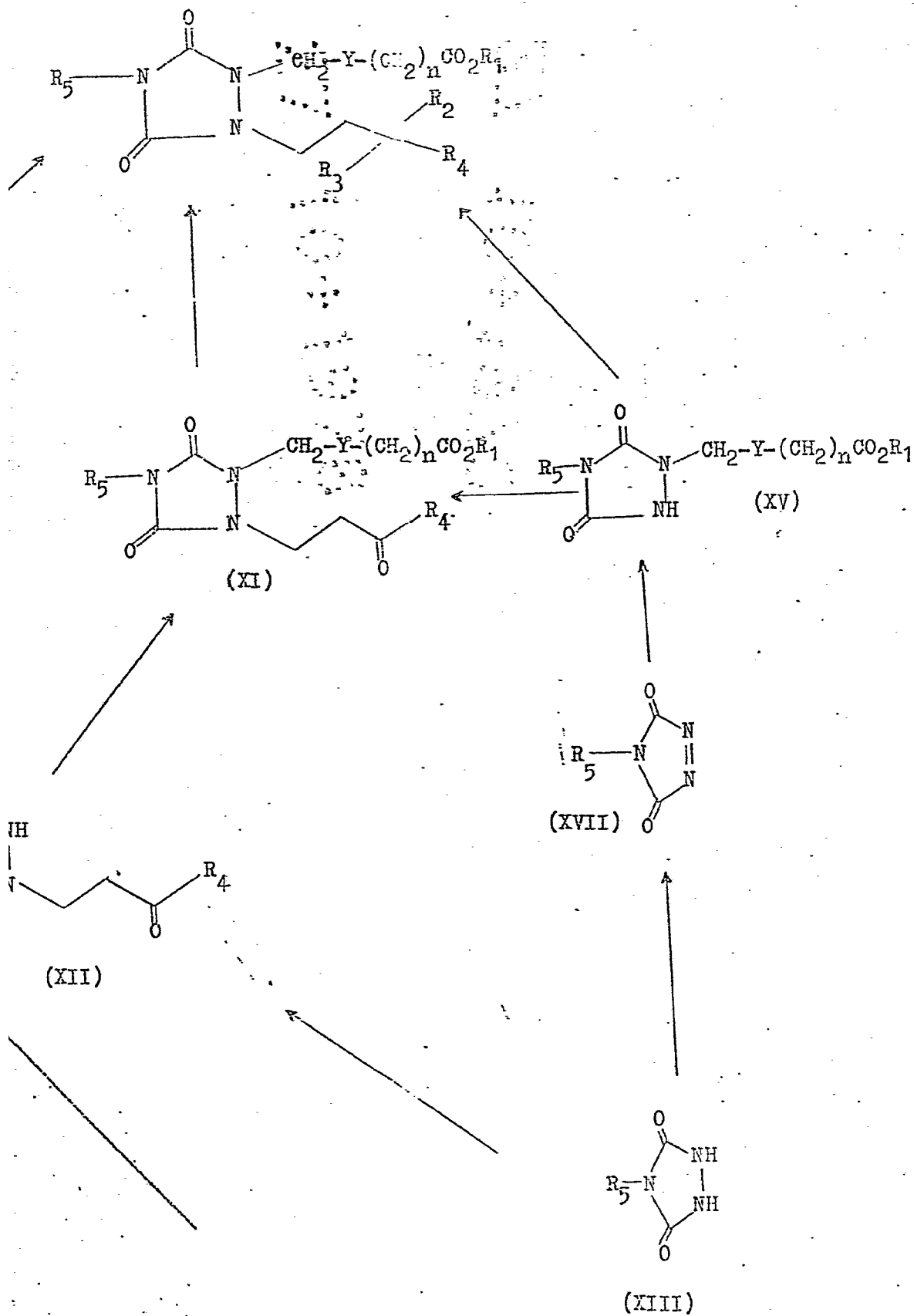
15 Naturalmente, se observará que los compuestos de fórmula (I) contienen un centro asimétrico y por lo tanto pueden existir en dos formas enantioméricas. La invención se extiende a cada una de estas formas isoméricas y a las mezclas de las mismas. Las diferentes formas isoméricas pueden ser resueltas por los métodos habituales.

20 Los compuestos de fórmula (I) presentan actividad farmacológica útil. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) presentan actividad antisecretora gástrica, v.g. actividad antiulcerante, actividad cardiovascular, v.g. actividad antihipertensora o actividad antiarrítmica, actividad inhibidora de la agregación de plaquetas; afectan al tracto respiratorio, es decir presentan actividad broncodilatadora y también presentan actividad antifertilizante y sobre los músculos lisos.



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30





1           En general, puede decirse que los compuestos de fórmula (I) presentan una gama de actividades farmacológicas similar a la mostrada por las prostaglandinas naturales pero estas actividades suelen ser más selectivas.

5           Por lo tanto, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10           Evidentemente, la formulación de dicha composición farmacéutica depende de la naturaleza de la actividad mostrada por el compuesto seleccionado de fórmula (I) y de otros factores tales como una preferencia en un campo particular de terapia por una forma de administración particular.

15           Las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados líquidos, como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

20           Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales como agentes ligantes, cargas, lubricantes de formación de tabletas, desintegrantes y agentes humectantes aceptables y similares. Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los preparados líquidos orales pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Estos preparados líquidos pueden contener los aditivos convencionales como agentes suspensorios, agentes emulsionantes, vehículos no

25

30

1 acuosos (que pueden incluir los aceites comestibles), pre-  
servativos y, si se desea, agentes aromatizantes o coloran-  
tes convencionales y similares.

5 Para administración parenteral, se preparan dosis uni-  
tarias fluidas que utilizan el compuesto de fórmula (I) y un  
vehículo estéril. De acuerdo con el vehículo y la concentra-  
ción utilizada, el compuesto puede estar suspendido o disuel-  
to en el vehículo. En la preparación de soluciones, el com-  
puesto puede disolverse para inyección y esterilizarse por  
10 filtración antes de introducirlo en un vial o ampolla adecua-  
do y cerrar. Ventajosamente pueden disolverse en el vehícu-  
lo coadyuvantes como una anestésico local, preservativos y  
agentes reguladores del pH. Las suspensiones parenterales se  
preparan de forma esencialmente igual a excepción de que el  
15 compuesto está suspendido en el vehículo en lugar de estar  
disuelto y la esterilización no puede realizarse por filtra-  
ción. El compuesto puede esterilizarse por exposición al óxi-  
do de etilo antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ven-  
tajosamente se incluye en la composición un agente tensoacti-  
vo o humectante para facilitar la distribución uniforme del  
20 compuesto.

25 Cuando es apropiado, las composiciones de esta inven-  
ción pueden presentarse en forma de aerosol para administra-  
ción oral o como polvo microfino para insuflaciones.

Como es práctica común, las composiciones van acompaña-  
das habitualmente de instrucciones escritas o impresas para  
uso en el tratamiento médico pertinente.

30 Naturalmente, se observará que la dosis exacta utilizada  
en el tratamiento de cualquiera de los trastornos antes des-  
critos depende del compuesto de fórmula (I) utilizado y tam-

1 bien de otros factores como la gravedad de la enfermedad en  
tratamiento.

5 La invención también proporciona un método de tratamien-  
to y/o profilaxis de los trastornos del ser humano o animales  
que comprende la administración al paciente de una cantidad  
efectiva de un compuesto de fórmula (I).

Sin embargo, normalmente los compuestos se utilizan en  
la terapia de los trastornos humanos.

10 Los Ejemplos 1 a 9 ilustran la preparación de los com-  
puestos activos de la invención por la vía (XIII) → (XII) →  
(XI) → (I), ilustrada en el diagrama de flujo.

EJEMPLO 1

Preparación de N-tricarboxilato de etilo

Ref. Org. Syn. Coll. Vol. III, pág. 415, C.F.H. Allen y Alan  
Bell. Se cortan en trozos pequeños 44 g (1,93 átomos- g)

15 de sodio y se agregan a una solución de 90 g (1,01 moles) de  
uretano en 1,5 litros de éter seco (el uretano se ha secado  
durante la noche a vacío sobre KOH). La mezcla se agita du-  
rante 2 horas, después se hierve a reflujo durante 3 horas y  
a continuación se enfría en agua de hielo. Después se añaden  
20 gota a gota 210 g (1,95 moles) de cloroforniato de etilo a  
lo largo de 2 horas y la mezcla resultante se agita durante  
la noche a la temperatura ambiente y después se filtra. El  
residuo se lava dos veces con 200 ml de éter cada vez y el  
éter se separa del filtrado por evaporación a vacío. Se des-  
25 tila el aceite residual, p.e. 118-128°/6 mm. Rendimiento:  
86 g.

EJEMPLO 2

Preparación de carbazato de etilo

30 C.F.H. Allen y Alan Bell. Org. Syn. Coll. Vol. III,  
pág. 404.

1 A 86 g (0,37 moles) de N-tricarboxilato de etilo agita-  
dos y enfriados en un baño de hielo se añaden lentamente  
5 50 g (1,0 moles) de hidrato de hidrazina. Una vez completada  
la adición, la mezcla se calienta en un baño de agua durante  
media hora y se añaden 100 ml de etanol a la mezcla de reac-  
ción. Esta mezcla se calienta en el baño de agua con agita-  
ción durante 2 horas más y después se enfría y se filtra. El  
residuo se lava con etanol y el filtrado se evapora a vacío  
para dar un aceite al que se agrega más etanol, dejando des-  
10 pués que la solución permanezca en reposo durante la noche a  
la temperatura ambiente. Se vuelve a filtrar la mezcla resul-  
tante, se separa el etanol del filtrado a vacío y se destila  
el aceite residual, p.e. 64-66°/3 mm. Rendimiento: 68 g. Es-  
te destilado se bidestillá, p.e. 92-95°/15 mm. Rendimiento:  
15 60 g.

EJEMPLO 3

4-Metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (Compuesto 2)

G. Zimmer y W. Deucker. Arch. Pharm., 1961, 294, 370.

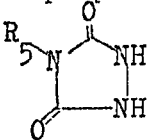
G.A. 1961, 55, 22298.

20 Se tratan gota a gota 12,0 g (0,115 moles) de carbazato  
de etilo en 60 ml de benceno seco con 6,5 ml (6,0 g, 0,105  
moles) de isocianato de metilo y, una vez completada la adi-  
ción, la mezcla se hierve a reflujo durante 20 minutos. Es-  
ta solución se deja enfriar, se añade después 50 ml de solu-  
25 ción acuosa de hidróxido potásico 4 N y la mezcla resultante  
se calienta a unos 40°C durante 20 minutos. A continuación se  
enfría esta solución y se acidula con ácido clorhídrico con-  
centrado y después se evapora a vacío para dar un sólido  
blanco. Este sólido se hierve a reflujo en 300 ml de etanol  
30 durante 2 horas y la mezcla resultante se filtra en caliente.

1 El filtrado se deja enfriar, se filtra de nuevo y el nuevo filtrado se evapora a sequedad para dar 10,5 g de 4-metilurazol, p.f. 222-224°.

5 Los compuestos de la Tabla I se preparan de forma similar.

TABLA I

Compuesto	R <sub>5</sub>		p.f.
1	Ph		204-206°
2	Me		222-224°
3	Et		184-186°

10

R<sub>5</sub> = H (4), producto comercial.

EJEMPLO 4

4-Metil-2-(3'-oxooctil)-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (Compuesto 7)

15

20

25

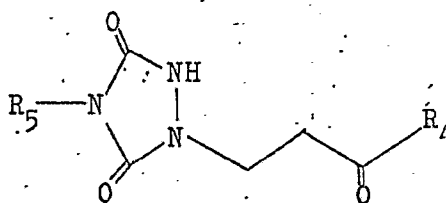
30

A una solución de 5,75 g (0,05 moles) de 4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en 40 ml de dimetilformamida seca, agitada a 75°C en atmósfera de nitrógeno, se añaden poco a poco 1,575 g (0,055 moles) de hidruro sódico (como dispersión al 80 % en aceite mineral) y la solución resultante se agita a 75° durante media hora. A esta solución se añaden gota a gota 6,57 g (0,055 moles) de oct-1-en-3-ona en 20 ml de dimetilformamida y la solución se calienta con agitación durante 48 horas a 75°. Después se enfría la mezcla de reacción, se recoge en 100 ml de acetato de etilo y se vierte en 200 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N enfriada con hielo. Se separa la capa acuosa y se extrae cuatro veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se lavan con solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N, agua y después salmuera y se secan sobre sulfato sódico, se filtran y

1 se separa el disolvente por evaporación a vacío quedando.  
 6,55 g de una goma. Esta se cromatografía sobre gel de sílice  
 (Merck, Kieselgel 60) con una relación de relleno de 1:20  
 con cloroformo como eluyente para dar 4,61 g de triazolidin-  
 3,5-diona en forma de una goma que más tarde solidifica.  
 5 (En las preparaciones subsiguientes, el material crudo de la  
 mezcla de reacción puede triturarse con hexano para inducir  
 la cristalización), p.f. 76-78°.

10 Los compuestos indicados en la Tabla II se preparan de  
 forma similar.

TABLA II



15

<u>Compuesto</u>	<u>R<sub>5</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>p.f. °C</u>
5	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	91-92
6	Ph	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	109-111
7	Me	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	76-78
8	Et	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	50-52
9	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	goma
11	Me	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	75-77

20

EJEMPLO 5

25

1-(6'-Etoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-2-(3''-oxo-n-octil)-1,2,4-  
triazolidin-3,5-diona (Compuesto 14)

30

Se disuelven 4,0 g (0,017 moles) de 4-metil-2-(3'-oxo-  
 n-octil)-1,2,4-triazolidin-3,5-diona, en 60 ml de hexametil-  
 fosforamida, se añaden 5,0 g (0,04 moles) de carbonato sódico,  
 0,5 g de yoduro sódico y 4,327 g (0,018 moles) de 6-bro-

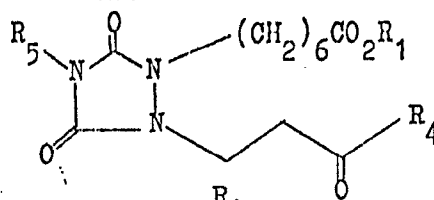
1 moheptanoato de etilo en 20 ml de hexametilfosforamida y la  
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una semana.  
Se vierte la mezcla resultante en 300 ml de agua, se extrae  
5 cinco veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo y los  
extractos combinados se lavan tres veces con 200 ml de agua  
y dos veces con 200 ml de salmuera y después se secan sobre  
sulfato sódico y se filtran. Se separa el acetato de etilo  
a vacío para dar 6,77 g de una goma que se cromatografía so-  
bre gel de sílice (Merck, Kieselgel 60), relación de relleno  
10 1:20, utilizando cloroformo como eluyente para dar 3,56 g de  
1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-2-(3"-oxo-n-octil)-  
1,2,4-triazolidin-3,5-diona en forma de goma.

IR (cm<sup>-1</sup>): 1770, N-C=O; 1680-1750, -C=O, -N-C=O.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,82 q, 2H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 6,15 t, NCH<sub>2</sub>, 6,42  
t, NCH<sub>2</sub>, 6,90 s, N-CH<sub>3</sub>, 7,29 t, CH<sub>2</sub>-C=O, 7,65 t,  
CCH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et.

20 Los compuestos de la Tabla III se preparan de forma  
similar.

TABLA III



25	Compuesto	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>
	12	H	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
	13	Ph	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
	14	Me	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
	15	Et	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
30	18	Me	Et	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>

1 Compuesto 12

R<sub>5</sub> = H, R<sub>1</sub> = Et, R<sub>4</sub> = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

IR (cm<sup>-1</sup>): 1760,  $\text{-N-C-}$ , 1680-1740,  $\text{-C-}$ ,  $\text{N-C-}$ ,  $\text{-CO}_2\text{Et}$ .

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$ : 5,95 q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6,15-6,8 m ancho, 4H, (2 x N-CH<sub>2</sub>), 7,1-8,0 m ancho, 6H,  $\text{-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ .

Compuesto 13

R<sub>5</sub> = Ph, R<sub>1</sub> = Et, R<sub>4</sub> = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

10

IR (cm<sup>-1</sup>): 1775,  $\text{N-C-N}$ , 1680-1760,  $\text{N-C-N}$ ,  $\text{-C-}$ , CO<sub>2</sub>Et.

RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$ : 2,2-2,9 m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 5,92 q, 6,1-6,7 m, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, (N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 7,32 t, CH<sub>2</sub>C(=O), 7,75 t, CCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et.

15

Compuesto 18

R<sub>5</sub> = Me, R<sub>1</sub> = Et, R<sub>4</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>.

IR (cm<sup>-1</sup>): 1775,  $\text{-N-C-}$ , 1660-1740,  $\text{N-C-}$ ,  $\text{-C-}$ , CO<sub>2</sub>Et.

20

RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\tau$ : 5,95 q, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2H, 6,2-6,8 m (2 x NCH<sub>2</sub>), 4H, 7,07 s, 3H, N-CH<sub>3</sub>, 7,3-8,0 m, 6H,  $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{C(=O)-CH}_2\text{-}$ , 8,1-9,3 m ancho, 22H.

Análisis para C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

25

Encontrado : C, 61,50; H, 9,08; N, 10,27 %

Calculado : C, 61,29; H, 9,06; N, 10,21 %

Espectro de masas: masa medida 411,2721; masa calculada, 411,2708.

Compuesto 15

30

R<sub>5</sub> = Et, R<sub>1</sub> = Et, R<sub>4</sub> = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

1 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1770,  $\text{-N-C-}$ , 1680-1750,  $\text{N-C-}$ ,  $\text{-CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{-C-}$ .  
RMN (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\tau$ : 5,90 q, 2H,  $\text{-CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 6,45 quintete,  
6H,  $(\text{N-CH}_2)_3$ , 7,1-7,9 m, 6H,  $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$   
 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , 8,0-8,3 m ancho.

5 EJEMPLO 6

1-(6'-Etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-  
1,2,4-triazolidin-3,5-diona

(Compuesto 21)

10 Se disuelven 3,56 g (9 milimoles) de 1-(6'-etoxicarbo-  
nil-n-hexil)-2-(3"-oxo-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-  
3,5-diona en 60 ml de etanol seco y se añaden poco a poco  
0,375 g (10 milimoles) de borohidruro sódico.  
15 Después de  
agitar a la temperatura ambiente durante 18 horas, se separa  
el etanol a vacío y el residuo se disuelve en 100 ml de agua  
y se acidula con solución acuosa de ácido clorhídrico 5 N.  
Esta mezcla acuosa se extrae cuatro veces con 100 ml de ace-  
tato de etilo y los extractos combinados se lavan dos veces  
20 con 100 ml de salmuera, después se secan sobre sulfato sódico,  
se filtran y se separa el disolvente a vacío para dar  
3,26 g de una goma. Esta goma se cromatografía sobre gel de  
sílice (Merck, Kieselgel 60) con una relación de relleno de  
1:30 empleando benceno y mezclas de benceno/acetato de etilo  
25 como eluyente para dar 0,94 g de 1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-  
2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona  
en forma de goma.

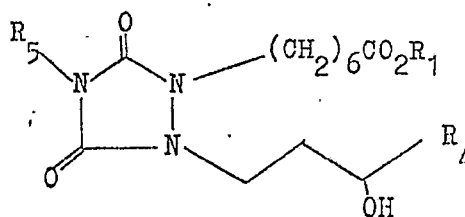
Espectro de masas: masa medida, 399,2733; masa calculada,  
399,2733.

30 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3500,  $\text{-OH}$ , 1760,  $\text{N-C-}$ , 1680-1730,  $\text{N-C-}$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$ .

1 RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\tau$ : 5,81 q, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 2H, 6,0-6,1 m ancho, 5H,  
 (2 x N-CH<sub>2</sub>), CH-OH, 6,88 s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>, 7,30  
 m ancho, 1H, -OH, 7,65 t ancho, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et.

5 Los compuestos citados en la Tabla IV se preparan de  
 forma similar.

TABLA IV



10

Compuesto	R <sub>5</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>
19	H	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
20	Ph	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
21	Me	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>
22	Et	Et	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>

15

Compuesto 19

Análisis para C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Calculado : C, 59,20, H, 9,15; N, 10,90 %

Encontrado: C, 59,50; H, 9,39; N, 10,63 %

20

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1760, -N-C(=O)-N, 1670-1730, -N-C(=O)-N, CO<sub>2</sub>Et.

RMN (CCl<sub>4</sub>)  $\tau$ : 5,86 q, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6,1-6,7 m ancho, 2 x N-CH<sub>2</sub>,  
 CH-OH, CH-OH, 7,71 t ancho, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, 8,0-9,3  
 m ancho.

25

Compuesto 20

Análisis para C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Calculado : C, 65,05; N, 9,10; H, 8,52 %

Encontrado: C, 65,13; N, 9,21; H, 8,71 %.

30

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1765, N-C(=O)-N, 1680-1740, N-C(=O)-N, CO<sub>2</sub>Et.

1 RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\tau$ : 2,6 m ancho,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 5,90 q,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 6,1-6,9 m ancho,  $(\text{N}-\text{CH}_2)$ ,  $\text{CH}-\text{OH}$ ,  $\text{CH}-\text{OH}$ , 7,75 t ancho,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , 8,0-9,3 m ancho.

Compuesto 22

5  $\text{R}_5 = \text{Et}$ ,  $\text{R}_1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}_4 = \text{C}_5\text{H}_{11}$ .

Análisis para  $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$ :

Calculado : C, 60,99; H, 9,51; N, 10,16 %

Encontrado: C, 61,18; H, 9,47; N, 10,16 %

10 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3500,  $-\text{OH}$ , 1760,  $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}$ , 1670-1730  $\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$ .

RMN (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\tau$ : 5,91 q ancho, 3H,  $\text{CH}-\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 6,10-6,80 m ancho, 7H,  $(\text{NCH}_2)_3$ ,  $\text{CH}-\text{OH}$ , 7,74 t ancho, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , 8,0-9,3 m ancho.

15 Espectro de masas: masa medida 413,2914; masa calculada, 413,2889.

EJEMPLO 7

2-(3'-Hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona  
(Compuesto 23)

20 Se disuelven 0,5 g (21 milimoles) de 2-(3'-oxo-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en 20 ml de metanol seco y se añaden poco a poco 0,087 g (2,3 milimoles) de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente y después el etanol se separa por ov:  
25 poración a vacío. La goma residual se disuelve en 20 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico acuoso 5 N y después se extrae cuatro veces con 50 ml cada vez de éter. Los extractos combinados se lavan tres veces con 50 ml de salmuera, se secan sobre sulfato sódico y el éter se separa por  
30 evaporación a vacío para dar 0,36 g de un sólido residual

1 blanco, p.f. 85-88°, de 2-(3'-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (23).

Análisis para  $C_{11}H_{21}N_3O_3$ :

Encontrado: C, 54,77; H, 8,55 %

5 Calculado: C, 54,30; H, 8,7 %.

IR (Nujol,  $cm^{-1}$ ): 3500, -OH, 1670-1760,  $N-C=O$ .

10 RMN (60 MHz,  $CDCl_3$ )  $\tau$ : 6,22 q ancho, 3H,  $N-CH_2$ ,  $CH-OH$ , 6,90 s, 3H,  $-N-CH_3$ , 8,0-8,8 m ancho, 11H,  $(CH_2)_5$ ,  $OH$ , 9,08 t ancho, 3H,  $CH_3$ .

EJEMPLO 8

1-(6'-Carboxi-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona

(Compuesto 24)

15 A una solución de 0,43 g (1,1 milimoles) de 1-(6'-etoxi-carbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en 20 ml de etanol seco se añaden 1,0 g de carbonato potásico anhidro y la mezcla se hierve a reflujo durante 24 horas. Se enfría la mezcla, se acidula cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 5 N enfriado con hielo y se extrae cuatro veces con 100 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se separa el acetato de etilo a vacío para dar 0,409 g de una goma. Esta goma se cromatografía en gel de sílice (Merck, Kieselgel 60) (20 g), empleando cloroformo y mezclas de cloroformo-metanol (5 % de gradiente) como eluyente para dar 200 mg de 1-(6'-carboxi-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (24) en forma de goma.

30 Espectro de masas: masa medida, 371,2416; masa calculada,

371,2421.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2400-3600,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OH}$ , 1640-1800,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\tau$ : 3,32 s ancho, 2H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OH}$ , 6,4 m ancho, 5H,  $\text{CH}-\text{OH}$ ,  $(\text{N}-\text{CH}_2)_2$ , 6,97 s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ , 7,70 t ancho, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ .

EJEMPLO 9

1-(6'-Etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (Compuesto 25)

A una solución de 0,82 g (0,002 moles) de 1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-(3"-oxo-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (18) en 20 ml de tetrahidrofurano enfriada a  $-78^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno, se añaden gota a gota 1,1 ml (2,2 milimoles) de metil-litio en forma de solución 2M en éter. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora más a  $-78^\circ$ , se deja calentar a unos  $-20^\circ$  y después se apaga con 20 ml de solución saturada de cloruro amónico. Esta mezcla se extrae cuatro veces con 50 ml de acetato de etilo; los extractos combinados se lavan dos veces con 50 ml de salmuera, se secan sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a vacío para dar 812 mg de una goma. Esta goma se cromatografía en gel de sílice (Merck, Kieselgel 60, 20 g) empleando cloroformo como eluyente para dar 252 mg de una goma amarilla de 1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (25).

Espectro de masas para  $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5$ :

Requiere:  $\text{M}^+$  427.

Encontrado:  $\text{M}^+$  427 (100 %) principal,

412 (M-Me,  $\sim 10$  %), 382 (M-OEt,  $\sim 30$  %),


342 (M-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, ~50%), 324 (M-H<sub>2</sub>O, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, ~20%),  
 322 (M-CH<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, 20%), 296 (M-H<sub>2</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>,  
 C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, 30%), 284 (M-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>O, 80%), 226  
 (M-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>, 100%), 128 (M-C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>, 80%).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1760, -N-C(=O)-, 1670-1740, N-C(=O)-, CO<sub>2</sub>Et.  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>) τ: 5,84 q, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 4,05-4,55 m, 4H,  
 (N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 6,92 s, 3H, N-CH<sub>3</sub>, 7,32 s ancho;  
 1H, -OH, 7,70 t ancho, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos activos de esta invención por la vía (XIII) → (XVII) → (XV) → (I), como ilustra el diagrama de flujo.

EJEMPLO 10

Preparación de ácido hept-6-enoico

()(CH<sub>2</sub>)<sub>n+1</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, donde n = 3, R<sub>1</sub> = H).

Ref.: E.A. Brande, R.P. Linstead y K.R.H. Wooldridge, JCS, 1956, 3074.

A una solución de 19 g (0,826 átomos-gramo) de sodio en 250 ml de etanol a la temperatura ambiente se añaden gota a gota y agitando 158 g (1,0 moles) de malonato de dietilo en 100 ml de etanol y la mezcla se agita durante 1 hora más a la temperatura ambiente después de completada la adición.

A esta mezcla se añaden gota a gota y agitando 100 g (0,671 moles) de 5-bromopent-1-eno en 50 ml de etanol y, una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 12 horas más a la temperatura ambiente. Esta mezcla resultante se acidula por adición de 15 ml de ácido acético y el etanol se separa a vacío. El residuo se mezcla con 50 ml de éter, se filtra y el filtrado se lava con solución saturada de cloruro sódico hasta neutralidad. Después se seca la fase orgánica

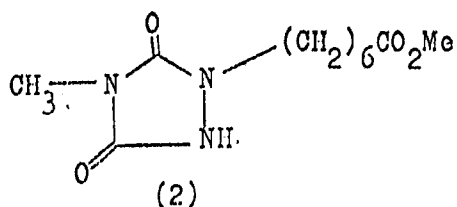
1 sobre sulfato sódico, se filtra y se separa el éter a vacío.  
El líquido resultante se destila para dar 80 g de pent-4-  
enilmalonato de dietilo, p.e. 131-136°/14 mm (bibl.: p.e.  
134°/14 mm).

5 Se agregan los 80 g (0,351 moles) del pent-4-enilmalona-  
to de dietilo a una solución de 120 g (2,143 moles) de hidró-  
xido potásico en 75 ml de agua conteniendo 15 ml de etanol y  
la mezcla resultante se agita durante 12 horas a la tempera-  
tura ambiente. Esta mezcla se acidula después con unos  
10 250 ml de ácido sulfúrico 5 N y unos 25 ml de ácido sulfúri-  
co concentrado y la mezcla resultante se extrae tres veces  
con 200 ml de éter. Los extractos combinados se lavan dos ve-  
ces con 200 ml de agua y dos veces con 200 ml de solución sa-  
turada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre sul-  
fato sódico, se filtra y se separa el éter del filtrado a  
15 vacío. El aceite residual se descarboxila a una temperatura  
del baño de 160° y a una presión de 20 mm Hg y el ácido  
hept-6-onico se recoge a 120°/20 mm (38,2 g) (bibl.: p.e.  
74°/0,5 mm).

20

EJEMPLO 11

(a) Preparación de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-  
1,2,4-triazolidin-3,5-diona (26)



25

Se hace borbotear tetróxido de dinitrógeno a través de  
una suspensión de 23,0 g (0,2 moles) de 4-metil-1,2,4-tria-  
zolidin-3,5-diona en 250 ml de diclorometano enfriado a 0°C,  
30 hasta que se obtiene una solución de color rojo intenso ho-

1 homogéneo y transparente. Esta solución se seca después sobre  
sulfato sódico, se filtra y el filtrado se evapora a tempe-  
ratura ambiente a vacío para dar 4-metil-1,2,4-triazolidin-  
3,5-diona (p.f. 105° con descomposición). A 23,0 g (0,2 mo-  
5 les) de la 4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona disuelta en  
200 ml de benceno se añaden gota a gota 23,0 g (0,18 moles)  
de ácido hept-6-enoico en 100 ml de benceno y la solución re-  
sultante se hierve a reflujo en atmósfera de nitrógeno hasta  
que se ha obtenido (en 1 hora) una solución de color amari-  
10 llo pálido. La solución resultante se evapora a vacío y el re-  
siduo se disuelve en 300 ml de una solución al 10 % de cloru-  
ro de acetilo en metanol. Esta solución se hierve a reflujo  
durante 5 horas, se agita a la temperatura ambiente durante  
la noche y después se evapora a vacío. El residuo (44 g) se  
15 cromatografía sobre gel de sílice (Merck Kieselgel 60, 900 g)  
empleando cloroformo/metanol como eluyente (0,5 % de metanol)  
para dar 19,1 g de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hex-2-enil)-4-metil-  
1,2,4-triazolidin-3,5-diona, p.f. 55-57°.

Análisis para  $C_{11}H_{17}N_3O_4$ :

20 Encontrado: C, 51,55; H, 6,56; N, 16,59 %

Calculado: C, 51,76; H, 6,71; N, 16,46 %.

RMN ( $CDCl_3$ )  $\tau$ : 0,8-1,2 s ancho, 1H, N-H, 4,37 m, 2H, CH=CH,  
5,97 d ancho, 2H, N-CH<sub>2</sub>-, 6,40 s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
7,00, s, 3H, N-CH<sub>3</sub>, 7,5-8,8 m ancho, 6H,  
25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.

IR ( $cm^{-1}$ ): 1760,  $\overset{O}{\parallel}$ -N-C-, 1670-1740, N-C,  $\overset{O}{\parallel}$ , CO<sub>2</sub>Me.

Espectro de masas: masa medida, 255,1243; masa calculada  
30 255,1219.

1 (b) Preparación de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-  
5 1,2,4-triazolidin-3,5-diona

Se disuelven 12,4 g (0,0436 moles) de 1-(6'-metoxicar-  
bonil-n-hex-2-enil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en  
200 ml de dimetoxietano, se añaden 3 g de paladio al 10%  
en carbón y se deja que la mezcla resultante absorba hidróge-  
no (alrededor de 1100 ml). Una vez completada la reacción, la  
mezcla resultante se filtra a través de un lecho de kiesel-  
guhr y el filtrado se evapora a vacío para dar 12,3 g de  
10 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-  
diona, p.f. 80-81°.

Análisis para  $C_{11}H_{19}N_3O_4$ :

Encontrado: C, 51,12; H, 7,71; N, 16,38 %

Calculado : C, 51,35; H, 7,44; N, 16,33 %.

15 RMN ( $CDCl_3$ )  $\tau$ : 6,39 s, 6,48 m, 5H,  $-CO_2CH_3$ ,  $-N-CH_2-$ , 6,97 s,  
3H,  $N-CH_3$ , 7,73 m, 2H,  $-CH_2CO_2Me$ , 9,07-9,78  
m ancho,  $-(CH_2)_4$ , 8H.

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 1660-1780,  $\begin{matrix} O \\ || \\ N-C- \end{matrix}$ ,  $CO_2Me$ .

20 Espectro de masas: masa medida, 257,1377; masa calculada,  
257,1375.

EJEMPLO 12

Preparación de 1-(p-toluensulfonil)-3-ciclohexilbutan-3-ol

25 A una suspensión de 33 g (0,5 moles) de cinc en 50 ml  
de benceno que contiene un pequeño cristal de yodo, hervido a  
reflujo, se añaden cuidadosamente 40 ml de una mezcla de  
37 g (0,294 moles) de ciclohexilmetilcetona, 84 g (0,5 moles)  
de bromoacetato de etilo y 50 ml de benceno. Una vez inicia-  
da la reacción, se agrega el resto de la mezcla a una veloci-  
30

1       dad tal que se mantiene el reflujo. Una vez completada, la  
adición de la mezcla cetónica, la mezcla de reacción resultante  
se hierve a reflujo durante 1 hora más. Después se enfría  
5       la mezcla y se vierte sobre 200 ml de ácido sulfúrico al 20%  
enfriado con hielo y se extrae cuatro veces con 200 ml de  
éter. Los extractos combinados se lavan dos veces con 250 ml  
de agua, dos veces con 250 ml de solución de hidrógeno-carbo-  
nato sódico y una vez con una solución de cloruro sódico sa-  
turado hasta neutralidad. El extracto se seca después sobre  
10       sulfato sódico, se filtra y se evapora el filtrado a vacío  
para separar el éter y dar 97 g de un aceite. Este aceite re-  
sidual se destila después para dar 36 g de 3-ciclohexil-3-  
hidroxibutirato de etilo; p.e. 90-94°/0,05 mm.

15       A una suspensión de 6,39 g (0,168 moles) de hidruro de  
litio y aluminio en 250 ml de éter, en atmósfera de nitróge-  
no y enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota  
36 g (0,168 moles) de 3-ciclohexil-3-hidroxibutirato de eti-  
lo en 100 ml de éter. Una vez completada la adición del és-  
ter, la mezcla resultante se hierve a reflujo durante 1 hora  
20       y después se enfría en un baño de hielo. El exceso de hidruro  
de litio y aluminio se destruye mediante la adición sucesiva  
gota a gota de 7 ml de agua, 7 ml de una solución de hidróxi-  
do sódico al 10 % y 21 ml de agua. Se filtra la mezcla de  
reacción, se lava la torta del filtro dos veces con 100 ml  
25       de éter y el filtrado se lava una vez con 250 ml de solución  
saturada de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato  
sódico. Se filtra esta mezcla y el filtrado se evapora a va-  
cío para separar el éter y dar 25 g de 3-ciclohexilbutano-  
1,3-diol en forma de aceite.

30       RMN (CDCl<sub>3</sub>)<sub>2</sub> τ: 5,51, 1H, -OH, 6,26 m ancho, 3H, -OH, CH<sub>2</sub>-OH,

1

8,0-9,5 m ancho, 8,92 s, 16H,  $-(CH_2)_6-$ ,  $-CH-$ ,  
 $CH_3$ .

IR ( $cm^{-1}$ ): 3500, -OH.

5

10

15

20

25

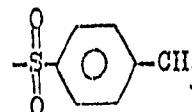
30

Se disuelven 25 g (0,145 moles) de 3-ciclohexilbutan-1,3-diol en 130 ml de piridina y se enfría a 0°C con agitación. Se añaden poco a poco 29 g (0,152 moles) de cloruro de toluensulfonilo y la mezcla de reacción resultante se agita durante 45 minutos a 0°. Después la mezcla de reacción se mantiene en un frigorífico durante 15 horas y a continuación se vierte sobre 200 ml de agua de hielo. La mezcla de reacción se extrae tres veces con 200 ml de éter y los extractos combinados se lavan dos veces con 200 ml de HCl al 10 %, y tres veces con 200 ml de solución saturada de cloruro sódico y después se secan sobre sulfato sódico. Esta mezcla se filtra y el filtrado se evapora a vacío a la temperatura ambiente para separar el éter y dar 45 g de una goma. Esta goma se mezcla con 200 ml de éter de petróleo (p.e. 60-80°), se enfría gradualmente a -78° con agitación y se decanta el éter de petróleo. El éter de petróleo residual se separa por evaporación a vacío a la temperatura ambiente para dar 40 g de 1-(p-toluensulfonil)-3-ciclohexilbutan-3-ol en forma de goma.

Análisis para  $C_{17}H_{26}SO_4$ :

Encontrado: C, 62,36; H, 7,99, S, 9,40 %

Calculado : C, 62,56; H, 8,03; S, 9,80 %.

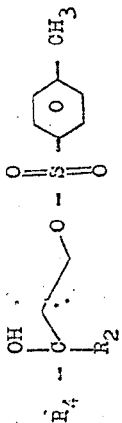
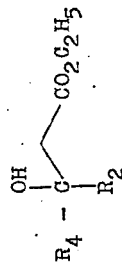
IR ( $cm^{-1}$ ): 3600, OH, 1190-1180, 

Los hidroxísteros etílicos y los tosilatos correspondientes dados en la Tabla I se preparan de forma similar.

TABLA V

Datos característicos de los 3-alkil(aril)-3-hidroxi-alcóxidos de etilo (4) y 1-(p-toluensulfonil)-3-alkil(aril)-

alcan-3-oles (3)



R <sub>4</sub>	R <sub>2</sub>	Ester (28)	Análisis, encontrado (calculado)		I.R. cm <sup>-1</sup>		
			C	H	-OH	-OHS	
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	84,88/0,1	62,39(62,18)	8,89(8,59)	9,27(9,76)	3550	1180 ancho
	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	92,96/0,1	63,64(63,74)	6,37(6,29)	9,78(9,99)	3580	1185, 1195
	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	102-106/0,5	64,66(64,66)	7,11(6,63)	8,94(9,57)	3600	1190 ancho
	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	84-86/0,1	62,05(62,18)	9,04(8,59)	9,31(9,76)	3600	1180, 1190
	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	90-94/0,05	62,36(62,56)	7,99(8,03)	9,40(9,80)	3600	1185, 1195
	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	116-118/0,07	64,95(64,66)	6,65(6,63)	-	3550	1185, 1195
	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	50-54/0,05	61,55(59,14)	7,61(7,09)	10,95(11,25)	3550	1185, 1190
C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub>	132-134/0,05	64,82(64,8)	9,57(9,25)	8,6(8,64)	3550	1180, 1190
	CH <sub>3</sub> <sup>-2</sup>	67,26(67,32)	8,19(8,22) <sup>1</sup>	-	-	3400	1180, 1190
	CH <sub>3</sub> <sup>-3</sup>					3550	1180, 1190
	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	102-104/0,05				3600	1185, 1195
	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	goma <sup>4</sup>				3550	1180 ancho

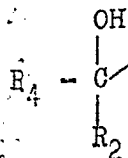
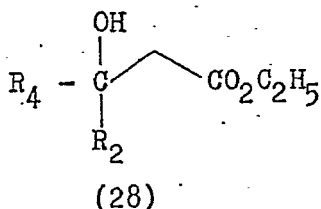
1 = Etal analizado debido a la descomposición del tosilato; 2 = no especificado debido a que se descompone; 3 = Etal analizado debido a la descomposición del tosilato; 4 = determinado por extractometría.


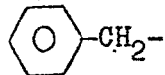
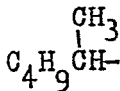

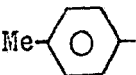

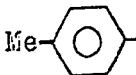
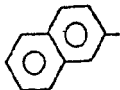

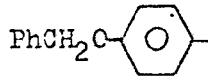
POOR QUALITY

TABLA V

Datos característicos de los 3-alkil(aril)-3-hidroxiálcanatos de etilo (4)

alcan-3-oles (3)



	Ester (28)			Análisis, encontrado (calculado)		Tos
	R <sub>4</sub>	R <sub>2</sub>	p.e. <sup>o</sup> /mm Hg	C	H	
	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	CH <sub>3</sub> -	84,88/0,1	62,39(62,18)	8,89(8,59)	9,27
		CH <sub>3</sub> -	92,96/0,1	63,64(63,74)	6,37(6,29)	9,78
15		CH <sub>3</sub> -	102-106/0,5	64,66(64,66)	7,11(6,63)	8,94
		CH <sub>3</sub> -	84-86/0,1	62,05(62,18)	9,04(8,59)	9,31
		CH <sub>3</sub> -	90-94/0,05	62,36(62,56)	7,99(8,03)	9,41
20		CH <sub>3</sub> -	116-118/0,07	64,95(64,66)	6,65(6,63)	
		CH <sub>3</sub> -	50-54/0,05	61,55(59,14)	7,61(7,09)	10,91
	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -	CH <sub>3</sub>	132-134/0,05	64,82(64,8)	9,57(9,25)	8,6
25		CH <sub>3</sub> <sup>-2</sup>		67,26(67,32)	8,19(8,22) <sup>1</sup>	
		CH <sub>3</sub> <sup>-3</sup>				
		CH <sub>3</sub> -	102-104/0,05			
30		CH <sub>3</sub> -	goma <sup>4</sup>			

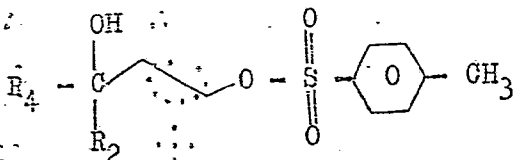
1 - Diol analizado debido a la descomposición del tosilato; 2 - no purificado; 3 - Diol purificado por cromatografía; 4 - purificado por cromatografía.

POOR QUALITY

TABLA V

11)-3-hidroxiálcanatos de etilo (4) y 1-(p-toluensulfonil)-3-alcil(aryl)

alcen-3-oles (3)



(27)

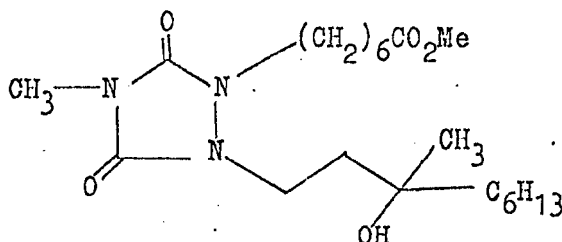
Tosilato (27)

Hg	Análisis, encontrado (calculado)			I.R. cm-1	
	C	H	S	-OH	-OTS
	62,39(62,18)	8,89(8,59)	9,27(9,76)	3550	1180 ancho
	63,64(63,74)	6,37(6,29)	9,78(9,99)	3580	1185, 1195
,5	64,66(64,66)	7,11(6,63)	8,94(9,57)	3600	1190 ancho
1	62,05(62,18)	9,04(8,59)	9,31(9,76)	3600	1180, 1190
05	62,36(62,56)	7,99(8,03)	9,40(9,80)	3600	1185, 1195
,07	64,95(64,66)	6,65(6,63)	-	3550	1185, 1195
,05	61,55(59,14)	7,61(7,09)	10,95(11,25)	3550	1185, 1190
,05	64,82(64,8)	9,57(9,25)	8,6(8,64)	3550	1180, 1190
	67,26(67,32)	8,19(8,22) <sup>1</sup>	-	3400	1180, 1190
				3550	1180, 1190
0,05				3600	1185, 1195
				3550	1180 ancho

posición del tosilato; 2 - no purificado debido a que se descompone;  
 4 - purificado por cromatografía.

EJEMPLO 13

(a) Preparación de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (29)  
(por el procedimiento 1)



A una solución de 6,428 g (0,025 moles) de 1-(6'-metoxi-carbonil-n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (26) en 40 ml de hexametilfosforamida se añaden 3,18 g (0,03 moles) de carbonato sódico; 1 g (0,007 moles) de yoduro sódico y 8,204 g (0,025 moles) de 1-(p-toluensulfonil)-3-metilnonan-3-ol en 30 ml de hexametilfosforamida y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 70 horas. Después la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua, se acidula con ácido clorhídrico al 10 % y se extrae tres veces con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan tres veces con 250 ml de agua y tres veces con 250 ml de solución saturada de cloruro sódico y después se secan sobre sulfato sódico. Se filtra esta mezcla y el filtrado se evapora a vacío para separar el acetato de etilo y dar 9,54 g de una goma. Esta goma se cromatografía en gel de sílice (Merck Kieselgel 60) (500 g), empleando cloroformo/metanol como eluyente (0-2 % de metanol) para dar 2,95 g de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (29) en forma de goma.

Análisis para C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Encontrado: C, 60,51; H, 9,72; N, 10,05 %

1      Calculado: C, 60,99; H, 9,51; N, 10,16 %.  
RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\tau$ : 6,35 s, 6,36 m, 7H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $(\text{N}-\text{CH}_2)_2$ ; 6,96  
s, 3H,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ , 7,46-7,84, 3H,  $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$ ,  
-OH, 8,01-8,90 m, 8,81 s, 9,11 m, 26H,  
5       $-(\text{CH}_2)_{10}$ ,  $\text{CH}_3-\text{C}-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, -OH, 1770,  $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ , 1680-1740  $-\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ .

Espectro de masas: encontrado,  $\text{M}^+$  413,2829. Calculado,  $\text{M}^+$   
413,2769.

10      **(b) Preparación de 1-(6'-metoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hi-**  
**droxi-3"-ciclopropil-n-butyl)-4-metil-1,2,4-triazolidin-**  
**3,5-diona (35) (por el procedimiento 2)**

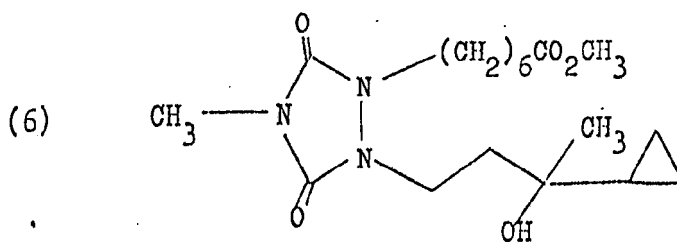
A una solución de 2,0 g (0,0078 moles) de 1-(6'-metoxi-  
carbonil-n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona en  
15      20 ml de N,N-dimetilformamida, agitada a la temperatura am-  
biente, se añaden poco a poco 0,26 g (0,0087 moles) de hidru-  
ro sódico como dispersión al 80 % en aceite mineral y la mez-  
cla se agita durante media hora a la temperatura ambiente.  
A esta solución se añaden 2,3 g (0,017 moles) de yoduro de  
20      litio anhidro y la mezcla resultante se agita durante media  
hora más a la temperatura ambiente. A esta solución resultan-  
te se añaden 2,22 g (0,0078 moles) de 1-(p-toluensulfonil)-  
3-ciclopropilbutan-3-ol en 20 ml de N,N-dimetilformamida y la  
mezcla de reacción se agita durante 24 horas a 50°. Después  
25      la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de agua, se acidula  
con ácido clorhídrico al 3 % y se extrae tres veces con  
250 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados  
se lavan tres veces con 250 ml de agua y dos veces con 250 ml  
de solución saturada de cloruro sódico y después se secan so-  
30      bre sulfato sódico, se filtran y el filtrado se evapora a

1 vacío para separar el acetato de etilo y dar 3,51 g de una  
goma. Esta goma se cromatografía sobre gel de sílice (Merck  
Kieselgel 60, 200 g) empleando cloroformo/metanol como elu-  
yente (0-2 % de metanol) para dar 558 mg de 1-(6'-metoxicar-  
5 bonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-ciclopropil-n-butil)-4-metil-  
1,2,4-triazolidin-3,5-diona (35) en forma de goma.

Las 1,2,4-triazolidin-3,5-dionas 1,2,4-trisustituídas  
de la Tabla VI se preparan de forma similar empleando el pro-  
cedimiento (1) ó (2) con las siguientes excepciones: (i) los  
10 ácidos (donde  $R_1 = H$ ) que se preparan por el procedimiento  
ilustrado en el Ejemplo 14 y (ii) los análogos olefínicos  
insaturados (donde Y es  $CH = CH$ ) que se preparan por el pro-  
cedimiento ilustrado en el Ejemplo 15.

Los datos característicos de estos compuestos se encuen-  
15 tran en una sección separada.

20

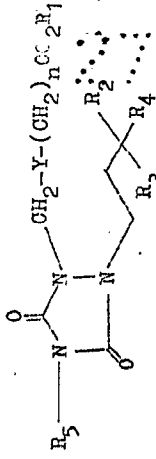


25

30

MAPA VI

1,2,4-triazolidin-3,5-dionas 1,2,4-trisustituidas



nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Y	n	Procedimiento
29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
33	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
34	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
35	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	2
36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
38	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>	CH = CH	3	1
39	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
40	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
41	H	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	-
42	H	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	-
43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	CH = CH	3	1
44	H	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	CH = CH	3	-
45	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
46	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	1
48	H	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3	-
49	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		CH = CH	3	1

1

5

10

15

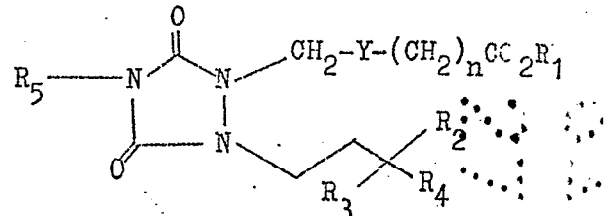
20

25

30

TABLE VI.

1,2,4-Triazolidin-3,5-dionas 1,2,4-trisu



1

5

10

15

20

25

30


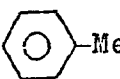


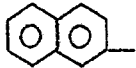




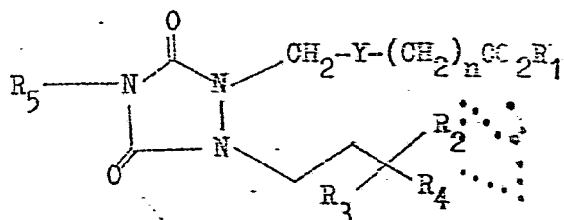
nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>		
29	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>	•••••	CH <sub>2</sub>
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	•••••	CH <sub>2</sub>
31	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	•••••	CH <sub>2</sub>
32	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>3</sub>	•••••	CH <sub>2</sub>
33	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>	•••••	CH <sub>2</sub>
34	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>	•••••	CH <sub>2</sub>
35	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub>
36	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub>
37	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	MeO- 	CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub>
38	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH		CH <sub>3</sub>		CH
39	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	F- 	CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub>
40	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub>
41	H	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub>
42	H	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>2</sub>
43	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>		CH
44	H	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>3</sub>		CH
45	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>			CH <sub>2</sub>
46	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Ph		CH <sub>2</sub>
47	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>			CH <sub>2</sub>
48	H	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>			CH <sub>2</sub>
49	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	PhCH <sub>2</sub>		CH

TABLE VI

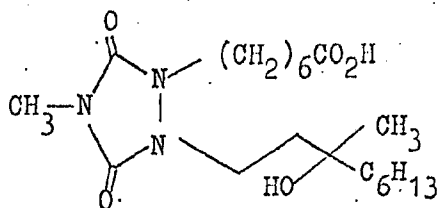
2,4-Triazolidin-3,5-diones 1,2,4-trisustituídas



R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Y	n	Procedimiento
3	CH <sub>3</sub>		3	1
	CH <sub>3</sub>		3	1
CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		3	1
CH <sub>3</sub>				
CH-	CH <sub>3</sub>		3	1
	CH <sub>3</sub>		3	1
	CH <sub>3</sub>		3	1
-	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	2
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	1
19				
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	1
	CH <sub>3</sub>	CH = CH	3	1
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	1
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	1
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	-
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	-
5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	-
13	CH <sub>3</sub>	CH = CH	3	1
13	CH <sub>3</sub>	CH = CH	3	-
13		CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	1
13	Ph	CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	1
13		CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	1
13		CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub>	3	-
H <sub>13</sub>	PhCH <sub>2</sub>	CH = CH	3	1

EJEMPLO 14

Preparación de 1-(6'-carboxi-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (41)



A una solución de 2,423 g (0,006 moles) de 1-(6'-metoxycarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (5) en 100 ml de metanol se añaden 30 ml de una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico y la mezcla se hierve a reflujo durante 18 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se evapora a vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de agua y se extrae tres veces con 100 ml de éter cada vez. Después se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico al 10 % y se extrae de nuevo tres veces con 200 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan dos veces con 200 ml cada vez de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y el filtrado se evapora a vacío para separar el acetato de etilo y dar 2,404 g de 1-(6'-carboxi-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (41) en forma de goma.

EJEMPLO 15

La preparación de la 1-(6'-metoxycarbonil-n-hex-2-enil)-2-(3"-hidroxi-3"-metil-n-nonil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (43) se realiza por el procedimiento (1) del Ejemplo 13, empleando 1-(6'-metoxycarbonil-n-hex-2-enil)-4-metil-

1 1,2,4-triazolidin-3,5-diona en lugar de 1-(6'-metoxicarbonil-  
n-hexil)-4-metil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona.

DATOS CARACTERISTICOS DE LOS COMPUESTOS DADOS EN LA

TABLA II

5 Compuesto 30

RMN (CDCl<sub>3</sub>) $\tau$ : 2,45-2,82 m ancho, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 6,295, 6,30-  
6,77 m ancho, 7H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 7,015,  
N-CH<sub>3</sub>, 3H, 7,25 s, 1H, -OH (intercambiado con  
D<sub>2</sub>O), 7,51-8,09 m, 8,41 s, 8,69 s ancho, 15 H.

10

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1660-1770, N-C(=O)-, CO<sub>2</sub>Me, N-C(=O)-.

Espectro de masas: encontrado, M<sup>+</sup> 405,2258. Calculado para  
C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 405,2252.

Compuesto 31

15

Análisis para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Encontrado: C, 62,51; H, 8,23; N, 9,96 %

Calculado : C, 62,99; H, 7,93; N, 10,02 %.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) $\tau$ : 2,75 s, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 6,32 m, 6,36 s, 7H, (N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,  
CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6,96 s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>, 7,23 s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-  
CH<sub>2</sub>-, 7,54 s, 7,70 t, 3H, -OH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me,  
8,09-9,08 m, 8,81 s, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, CH<sub>3</sub>-COH, 13H.

20

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1765, N-C(=O)-, 1680-1745, N-C(=O)-,  
CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

25

Espectro de masas: Encontrado, M<sup>+</sup> 419,2429. Calculado para  
C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 419,2420.

30

1 Compuesto 32

RMN (CDCl<sub>3</sub>) τ: 6,32 m, 6,34 s, 7H, (n-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6,95 s,  
N-CH<sub>3</sub>, 3H, 7,75 m, 3H, -OH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, 8,1-  
9,4 m, 8,88 s, 26H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-, CH-CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-C-OH,  
5 CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1765,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ N-C-, 1740, CO<sub>2</sub>Me; 1685-  
1710,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ N-C.

Espectro de masas: Encontrado, M<sup>+</sup> 413,2959. Calculado para  
10 C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 413,2889.

Compuesto 33

RMN (CDCl<sub>3</sub>) τ: 6,31 s, 6,37 m, 7H, CO<sub>2</sub>Me, -(N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, 6,93 s,  
3H, N-CH<sub>3</sub>, 7,67 m, 3H, -OH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, 7,98-  
15 9,30 m, 8,86 s, 24H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-, CH-CH<sub>2</sub>,  
CH<sub>3</sub>-C-OH.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1760,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ N-C-, 1680-1740,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ N-C-,  
CO<sub>2</sub>Me.

Espectro de masas: Encontrado, M<sup>+</sup> 411,2690. Calculado para  
20 C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 411,2647.

Compuesto 34

Análisis para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Encontrado: C, 63,34; H, 7,71; N, 10,08 %

Calculado: C, 62,99; H, 7,93; N, 10,02 %.

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>) τ: 2,60-2,93 m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 6,33 s, 3H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
6,58 t ancho, 4H, (-NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 7,04 s, 3H,  
-N-CH<sub>3</sub>, 7,66 s, 7,50-8,68 m ancho, 8,45 s,  
19H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>, -OH, (-CH<sub>2</sub>-)<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>-.

1

IR (cm<sup>-1</sup>): 3550, -OH, 1680-1770, N-C(=O)-, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N-C(=O)-.

Espectro de masas: Encontrado: M<sup>+</sup> 419,2446. Calculado para

C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 419,2420.

5

Compuesto 35

RMN (CDCl<sub>3</sub>) τ: 6,00-6,77 m ancho, 6,35 s, 7H, (N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6,96 s, 3H, N-CH<sub>3</sub>, 7,69 t ancho, 3H,

-OH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, 8,0-9,37 m ancho, 8,82 s, 14H,

(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<, 9,4-9,8 m ancho, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

10

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1760, -N-C(=O)-, 1720, -CO<sub>2</sub>Me, 1690-  
-N-C(=O)-.

Espectro de masas: Masa encontrada, 369,2246; masa calculada, 369,2247.

15

Compuesto 36

Análisis para C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Encontrado: C, 62,90; H, 9,74; N, 9,26 %

Calculado : C, 63,27; H, 9,95; N, 9,22 %.

20

RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) τ: 6,0-6,45 m, 6,35 s, (N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
6,95 s, 3H, N-CH<sub>3</sub>, 7,5-7,85 m, 3H,  
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, 8,0-8,8 m ancho, 29H,  
9,1 t ancho, 3H, -CH<sub>3</sub>.

25

IR (cm<sup>-1</sup>) 3550, -OH, 1680-1780, N-C(=O)-, -CO<sub>2</sub>Me,  
N-C(=O)-.

Compuesto 37

Análisis para C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>:

Encontrado: C, 60,49; H, 7,92; N, 9,52 %

30

Calculado : C, 60,67; H, 7,64; N, 9,65 %.

1 RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) τ: 2,6-3,25 m, 4H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 6,2 s, 3H,  
-OCH<sub>3</sub>, 6,35 s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6,4-6,8 m,  
4H, (N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 7,05 s, 3H, N-CH<sub>3</sub>, 7,45  
5 s ancho, 1H, -OH, 7,6-8,2 m ancho,  
CH<sub>2</sub>-C(OH), CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, 8,2-8,9 m ancho,  
8,46 s, 11H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>-C-OH.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1660-1780, N-C(=O), CO<sub>2</sub>Me,  
N-C(=O).

10

Compuesto 38

RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) τ: 2,0-2,62 m, 7H, -C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, 4,62 q: ancho,  
2H, -CH=CH, 5,93-6,13 m ancho, 2H,  
-CH<sub>2</sub>-CH=CH, 6,34 s, 6,23-6,60 m ancho,  
15 6H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>2</sub>, -OH, 7,18 s, 3H,  
-NCH<sub>3</sub>, 7,62-8,50 m ancho, 8,34 s, 11H.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1660-1780, N-C(=O), CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
N-C(=O).

20

Compuesto 39

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) τ: 2,47-3,15 m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 6,36 s, 6,36-  
6,74 m ancho, 6,90 s ancho, 7,04 s,  
11H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -N-CH<sub>3</sub>,  
7,55-8,15 m ancho, 8,30-8,90 m ancho,  
25 8,50 s, 15H, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, -CH<sub>3</sub>.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, -OH, 1660-1780, N-C(=O), CO<sub>2</sub>Me,  
N-C(=O), 1602, aromático.

30

1 Espectro de masas: Masa medida, 423,2198; masa calculada,  
 $M^+$ , 423,2170.

Compuesto 40

5 RMN ( $CDCl_3$ , 60 MHz)  $\tau$ : 6,12-6,58 m ancho, 6,30 s, 7H ( $N-CH_2$ ),  
- $CO_2CH_3$ , 6,91 s, 3H, - $N-CH_3$ , 7,50-  
8,90 m ancho, 8,70 s, 19H.

IR ( $cm^{-1}$ ): 3500, -OH, 1760,  $N-\overset{O}{\parallel}C$ , 1680-1740,  $N-\overset{O}{\parallel}C$ ,  
 $CO_2Me$ .

10 Espectro de masas: Masa medida, 343,2097; masa calculada,  
 $M^+$  343,2107.

Compuesto 41

Análisis para  $C_{20}H_{37}O_5N_3$ :

15 Encontrado: C, 59,61; H, 9,57; N, 10,38 %

Calculado : C, 60,13; H, 9,33; N, 10,52 %

20 RMN (60 MHz, DMSO)  $\tau$ : 6,2-6,7 m ancho, 4H, ( $N-CH_2$ )<sub>2</sub>, 7,09 s,  
3H,  $N-CH_3$ , 7,81 t ancho, 2H,  $CH_2CO_2H$ ,  
8,2-9,4 m ancho, 9,93 s, 9,12 t ancho,  
26H,  $-(CH_2)_{10}$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ .

IR ( $cm^{-1}$ ): 2500-3500, OH, 1770,  $N-\overset{O}{\parallel}C$ , 1660-1760,  
 $N-\overset{O}{\parallel}C$ ,  $C=O$ .

25 Espectro de masas: Masa medida, 399,2688; masa calculada  
399,2734.

Compuesto 42

Análisis para  $C_{20}H_{29}N_3O_5$ :

30 Encontrado: C, 60,93; H, 7,62; N, 10,72 %

Calculado : C, 61,36; H, 7,47; N, 10,73 %.

1 RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) τ: 2,5-2,85 m ancho, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 3,72 s  
5 ancho, 2H, CO<sub>2</sub>H, OH, 6,15-6,85 m ancho,  
4H, (N-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 7,05 s, 3H, N-CH<sub>3</sub>,  
7,50-8,15 m ancho, 8,44 s, 8,72 s ancho,  
15H.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2500-3500, -OH, 1660-1780, N-C(=O), C(=O)  
N-C(=O)

10 Espectro de masas: Masa medida M<sup>+</sup> 391,2116; masa calculada,  
391,2107.

Compuesto 43

15 RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) τ: 3,92-4,92 m, 2H, CH=CH, 5,84 d, 2H,  
J = 5 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH-, 6,26 m, 6,30 s,  
5H, -N-CH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6,91 s, 3H, N-CH<sub>3</sub>,  
7,55-8,82 m, 8,76 s, 9,06 m, 25H.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3600, OH, 1770, N-C(=O), 1770-1750, N-C(=O),  
CO<sub>2</sub>Me.

20 Espectro de masas: Masa medida (para M<sup>+</sup> -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 326,1700;  
masa calculada, 326,1716, no M<sup>+</sup>.

Compuesto 44

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) τ: 4,20-4,60 m ancho, 2H, CH=CH, 4,90 s  
ancho, 2H, -CO<sub>2</sub>H, -OH, 5,85 d ancho,  
2H, N-CH<sub>2</sub>, 6,10-6,45 m, 2H, N-CH<sub>2</sub>,  
6,91 s, 3H, N-CH<sub>3</sub>, 7,50-9,20 m ancho,  
8,77 s, 9,08 t ancho.

30 IR (cm<sup>-1</sup>): 2600-3500, -OH, 1760, N-C(=O), 1660-1750,  
N-C(=O), C-O<sub>2</sub>

1 Espectro de masas: Masa medida, 397,2573; masa calculada,  
397,2577.

Compuesto 45

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\tau$ : 5,5-5,7 t ancho, 1H, CH-N, 6,1-6,65 t  
ancho, 4H, (-NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 6,35 s, 3H,  
CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7,55-7,85 m, 3H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
OH, 7,85-9,0 m, 33H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,  
10 C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-CH-N, (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>, 9,1 m, 3H,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, OH, 1660-1780, (N-C)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Espectro de masas: Masa medida, M<sup>+</sup> 481,3539; masa calculada,  
M<sup>+</sup> 481,3516.

Compuesto 46

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)  $\tau$ : 2,55-2,65 m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 6,05-6,5 t an-  
cho, 4H, (-NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 6,33 s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
7,55-7,85 m, 3H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, 7,85-  
20 9,0 m, 23H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>-C(OH)(CH<sub>3</sub>)-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>,  
9,1 m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, OH, 1680-1780, (N-C)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

25 Espectro de masas: Masa medida, M<sup>+</sup> 475,3027; masa calculada,  
M<sup>+</sup> 475,3008.

Compuesto 47

Análisis para C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:

Encontrado: C, 65,96; H, 8,56; N, 8,26 %

Calculado : C, 66,23; H, 8,85; N, 8,58 %.

30

1 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) τ: 2,6-2,9 m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 6,0-6,45 t ancho.  
4H, -(NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 6,35 s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
5 7,5-7,8 m, 3H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, 7,6 s,  
3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, 7,8-9,0 m, 23H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,  
OH  
CH<sub>2</sub>-C-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>, 9,1 m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.  
|  
CH<sub>3</sub>

IR (cm<sup>-1</sup>): 3500, OH; 1680-1780, (N-C)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Espectro de masas: Masa medida, M<sup>+</sup> 489,3237; masa calculada,  
10 M<sup>+</sup>, 489,3203.

Compuesto 48

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) τ: 2,6-2,9 m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4,1 s, 1H, CO<sub>2</sub>H,  
6,05-6,4 t ancho, 4H, -(NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 7,65  
s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, 7,65-7,8, 3H,  
CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, 7,8-9,0 m, 23H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,  
OH  
CH<sub>2</sub>-C-C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>, 9,1 m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.  
|  
CH<sub>3</sub>

20 IR (cm<sup>-1</sup>): 3400, OH, CO<sub>2</sub>H, 1680-1780, (N-C)<sub>2</sub>,  
CO<sub>2</sub>H.

Espectro de masas: Masa medida, M<sup>+</sup> 475,3046; masa calculada,  
M<sup>+</sup> 475,3046.

Compuesto 49

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) τ: 2,68 s ancho, 5H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4,02-5,04 m  
ancho, 2H, CH=CH, 5,34 s ancho, 2H,  
CH<sub>2</sub>Ph, 5,62-6,05 m ancho, 2H, N-CH<sub>2</sub>,  
6,18-6,44 m ancho, 6,35 s, 5H, N-CH<sub>2</sub>,  
-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 7,50-9,30 m ancho, 8,82 s,  
30 25H.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3550, -OH, 1660-1770, N-C=O, CO<sub>2</sub>Me, N-C=O.  
Espectro de masas: Masa medida, 487,3071; masa calculada,  
M<sup>+</sup> 487,3046.

RESULTADOS FARMACOLOGICOS

Actividad broncodilatadora

Se estudió la capacidad de los compuestos de inhibir la broncoconstricción inducida por 5-hidroxitriptamina o histamina en cobayas anestesiados con respiración artificial (Preparación Konzett-Rossler).

Los valores de la DE<sub>50</sub> (µg/kg, i.v.) para la inhibición de la broncoconstricción para diversas triazolidin-3,5-dionas, se encuentran en la Tabla VII.

TABLA VII

<u>Compuesto</u>	<u>DE<sub>50</sub>, g/kg, i.v.</u>
29	2,6
31	37
32	0,74
33	2,6
43	1,9
21	3,4
24	4,0

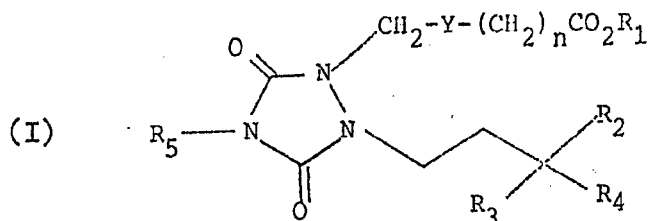
Actividad anti-agregadora de plaquetas

La 1-(6'-etoxicarbonil-n-hexil)-2-(3"-hidroxi-n-octil)-4-fenil-1,2,4-triazolidin-3,5-diona (21) induce la agregación inducida por el colágeno del plasma humano rico en plaquetas.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de 1,2,4-triazolidin-3,5-dionas de fórmula (I):



donde

n es 1 a 5;

Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> o -CH=CH-;

R<sub>1</sub> es hidrógeno o bien CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub> representa un grupo éster en el que el radical R<sub>1</sub> contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo;

R<sub>3</sub> es hidroxilo o hidroxilo protegido;

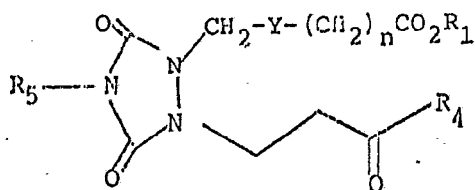
R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil(C<sub>3-8</sub>)-alquilo(C<sub>1-6</sub>), fenilo, fenil-alquilo(C<sub>1-6</sub>), naftilo o naftil-alquilo (C<sub>1-6</sub>), donde cualquiera de los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenil-alcoxi (C<sub>1-6</sub>) o nitro;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>5-8</sub>, fenilo, fenil-alquilo(C<sub>1-6</sub>) o fenil-cicloalquilo(C<sub>3-6</sub>), donde cualquiera de los radicales fenilo puede estar sustituido con uno o más grupos halógeno, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o nitro; o

R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> unidos junto con el átomo de carbono al que están enlazados representan un grupo cicloalquilo C<sub>5-8</sub>

o una sal del mismo; cuyo procedimiento consiste en:

1 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

5 donde Y, n, R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son los definidos en la fórmula (I),  
con un reactivo nucleófilo seleccionado entre el grupo for-  
mado por un agente reductor (para formar el correspondiente  
10 compuesto de fórmula (I) donde R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>3</sub> es hi-  
droxi) y un reactivo de alquil(C<sub>1-4</sub>) - o fenil-Grignard o  
un complejo alquil(C<sub>1-4</sub>)- o fenil-metálico(para formar el  
correspondiente compuesto de fórmula (I) donde R<sub>2</sub> es alquilo  
15 C<sub>1-4</sub> o fenilo y R<sub>3</sub> es hidroxilo) y después proteger ópticamen-  
te el radical hidroxilo R<sub>3</sub>.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde:

n es 1 a 5;

Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> o -CH=CH-;

20 R<sub>1</sub> es hidrógeno o bien CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub> representa un grupo éster  
donde el radical R<sub>1</sub> contiene de 1 a 12 átomos de carbo-  
no;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> o fenilo;

R<sub>3</sub> es hidroxilo o hidroxilo protegido;

25 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-9</sub>, cicloalquilo C<sub>5-8</sub>, cicloal-  
quil(C<sub>5-8</sub>)-alquilo (C<sub>1-6</sub>), fenilo, fenil-alquilo(C<sub>1-6</sub>),  
naftilo o naftil-alquilo(C<sub>1-6</sub>), donde cualquiera de  
los radicales fenilo o naftilo puede estar sustituido  
30 con uno o más grupos halógeno, trifluormetilo, alquilo  
C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o nitro;

1  $R_5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o fenil-alquilo  
( $C_{1-6}$ ); o una sal del mismo.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1  
o 2, adaptado a la preparación de un compuesto donde  $n$  es  
5 2, 3 o 4.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1,  
2 o 3, adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R_1$   
es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ .

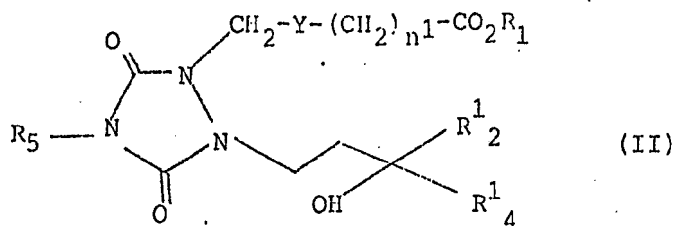
5. Un procedimiento según cualquiera de las rei-  
vindicaciones 1 a 4, adaptado a la preparación de un com-  
10 puesto donde  $R_2$  es hidrógeno, metilo o etilo.

6. Un procedimiento según cualquiera de las rei-  
vindicaciones 1 a 5, adaptado a la preparación de un com-  
puesto donde  $R_3$  es hidroxilo.

7. Un procedimiento según cualquiera de las rei-  
vindicaciones 1 a 6, adaptado a la preparación de un com-  
15 puesto donde  $R_4$  es un grupo alquilo  $C_{4-9}$ .

8. Un procedimiento según cualquiera de las rei-  
vindicaciones 1 a 7, adaptado a la preparación de un com-  
20 puesto donde  $R_5$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

9. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (II):



donde

30  $Y$ ,  $R_1$  y  $R_5$  son los definidos en la reivindicación 1;  
 $n^1$  es 2, 3 o 4;

1             $R^1_2$  es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo y  
              $R^1_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-9}$ ;  
o una sal. del mismo.

5            10. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (II)  
como el definido en la reivindicación 9 pero donde  $R_5$  es  
hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o fenil-alquilo( $C_{1-6}$ ).

10           11. Un procedimiento según las reivindicaciones  
9 o 10, adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R_5$   
es alquilo  $C_{1-6}$ .

             12. Un procedimiento según la reivindicación 11,  
adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R_5$  es metilo.

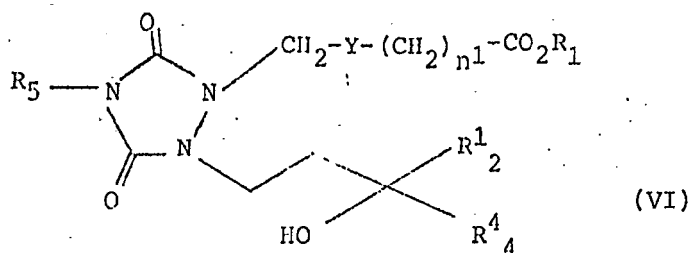
15           13. Un procedimiento según las reivindicaciones  
9, 10, 11 o 12, adaptado a la preparación de un compuesto  
donde  $n^1$  es 3.

             14. Un procedimiento según la reivindicación 13,  
adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R^1_2$  es hi-  
drógeno o metilo.

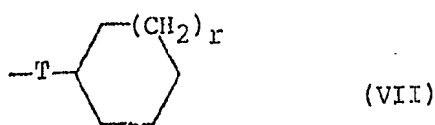
20           15. Un procedimiento según la reivindicación 14,  
adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R^1_4$  es  
n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo.

             16. Un procedimiento según la reivindicación 14,  
adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R^1_4$  es  
 $CH(CH_3)R^1_6$  y  $R^1_6$  es n-butilo, n-pentilo o n-hexilo.

25           17. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI):



donde los grupos variables son los definidos en la reivindicación 9 y  $R_4^4$  es un grupo de fórmula (VII):



15

donde T es un enlace o un grupo alquileo  $C_{1-6}$  que puede ser de cadena lineal o estar ramificado con uno o dos grupos metilo en el mismo átomo de carbono o en átomos diferentes y r es 0 a 3.

18. Un procedimiento según la reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI) como el definido en la reivindicación 17 pero donde  $R_5$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o fenil-alquilo- $(C_{1-6})$ .

20

19. Un procedimiento según las reivindicaciones 17 o 18, adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R_5$  es alquilo  $C_{1-6}$ .

25

20. Un procedimiento según la reivindicación 19, adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R_5$  es metilo.

21. Un procedimiento según las reivindicaciones 17, 18, 19 o 20, adaptado a la preparación de un compuesto donde  $n^1$  es 3.

30

22. Un procedimiento según la reivindicación 21, adaptado a la preparación de un compuesto donde  $R_2^1$  es hi-

1 drógeno o metilo.

23. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, adaptado a la preparación de un compuesto donde r es 1.

5 24. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,4-  
TRIAZOLIDIN-3,5-DIONAS.

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

Madrid, 27 octubre 1.978

BERNARDO UNGRIA

F.P.



15

20

25

30