

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de la Propiedad Industrial con los datos que se refieren en el presente documento, en virtud de la memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

479.410

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	479.410/9	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	6 abril 1.979	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
41632/78	8 abril 1.978	Japón
49657/78	25 abril 1.978	Japón
81116/78	3 julio 1.978	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 277/06 // A61K 31/425	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO 4-TIAZOLIDINCARBOXILICO.

71 SOLICITANTE (ES)

SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

163, 2-Chome, Shimoshinjocho - Higashiyodogawa-Ku, Osaka - JAPON.

72 INVENTOR (ES)

Junichi Iwao; Masayuki Oya; Toshio Baba; Tadashi Iso y Takehisa Chiba, todos de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

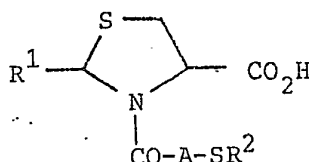
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Los derivados del ácido 4-tiazolidincarboxílico de fórmula general

5



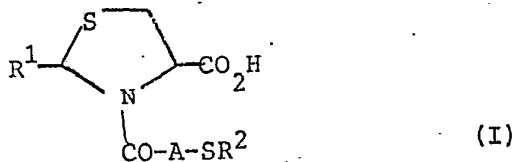
son útiles en las composiciones como agentes antihipertensores.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a derivados del ácido 4-tiazolidincarboxílico y sus sales, que son útiles como agentes antihipertensores. Estos compuestos están representados por la fórmula:

15



donde

20

R¹ es mercapto-alquilo inferior, acilmercapto-alquilo inferior, alquilo superior, cicloalquilo, aralquilo, fenilo, furilo, tienilo, piridilo, naftilo, alquilo superior sustituido, cicloalquilo sustituido, aralquilo sustituido, fenilo sustituido, furilo sustituido, tienilo sustituido, piridilo sustituido o naftilo sustituido, donde el o los sustituyentes son alquilo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, alquilen-dioxi inferior, aciloxi, acilmercapto, halógeno, nitro, amino, alquilamino inferior, acilamino o carboxi-

25

30

1 R¹ puede ser benzofurilo, benzotienilo, indolilo, ben-
zofurilo sustituido, benzotienilo sustituido o indoli-
lo sustituido, donde el o los sustituyentes son alqui-
lo inferior, hidroxilo, mercapto, alcoxi inferior, al-
5 quilendioxi inferior, aciloxi, acilmercapto, halógeno,
nitro, amino, alquilamino inferior, acilamino o carbo-
xi;

el o los sustituyentes pueden ser hidroxilo alqui-
lo inferior;

10 R² es hidrógeno o benzoilo;

A_n es una cadena alquilénica lineal o ramificada de 1 a
3 átomos de carbono (v.g. -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂-,
-CH(CH₃)CH₂-);

en la fórmula

15 alquilo o alquileo inferior representa una cadena li-
neal o ramificada, saturada o insaturada, de 1 a 6 áto-
mos de carbono;

alquilo superior representa una cadena lineal o rami-
ficada, saturada o insaturada, de 7 a 20 átomos de
20 carbono;

acilo es acetilo, pivaloilo, benzoilo sustituido o no
sustituido, benciloxicarbonilo, etc.;

aralquilo es bencilo, etc.;

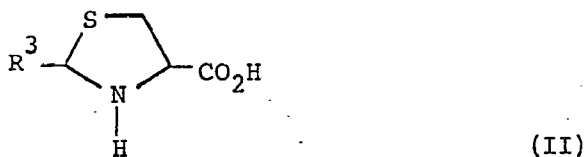
y sales del mismo. Esto mismo será aplicado más adelante.

25 Los compuestos de fórmula I de esta invención son mer-
captoacilamino-ácidos y mercaptoacilamino-ácidos S-sustitui-
dos. Los mercaptoacilamino-ácidos ejercen actividad inhibido-
ra del enzima convertidor de la angiotensina I y, por lo tan-
to, son útiles como agentes antihipertensores. Los mercapto-
30 acilaminoácidos S-sustituidos liberan mercaptoacilamino-áci-

1 do por escisión enzimática y/o química cuando se administran al hombre o a los animales.

Los compuestos de fórmula I pueden ser producidos por los siguientes métodos.

5 Se hace reaccionar un ácido de fórmula



10 con un ácido alcanoico o un haluro de alcanilo de fórmula

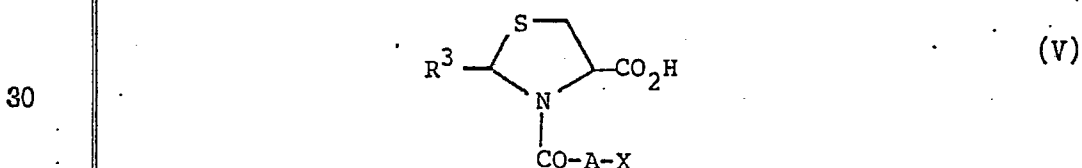


15 por uno de los procedimientos conocidos donde el compuesto III se activa antes de la reacción con el ácido II, formando un anhídrido mixto, un anhídrido simétrico, un cloruro de ácido, un éster activo, etc., para producir los compuestos de fórmula I. El compuesto resultante puede convertirse después en el compuesto de fórmula I, donde R² es hidrógeno, por hidrólisis o reducción (v.g. tratamiento con ácido clorhídrico, ácido p-toluensulfónico, etc.; tratamiento alcalino con hidróxido sódico, amoníaco, etc.; reducción catalítica con paladio en carbón, etc.; tratamiento con metales alcalinos en amoníaco líquido).

20 Asimismo, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por reacción de un ácido de fórmula II con un ácido haloalcanoico o un haluro de haloalcanoilo de fórmula



y por reacción del haloácido resultante de fórmula



1 con ácido tiobenzoico o bencilmercaptano.

El compuesto resultante puede convertirse después en el compuesto de fórmula I donde R^2 es hidrógeno, por hidrólisis o reducción en la forma antes descrita.

5 En las fórmulas:

R^3 es acilmercapto-alquilo inferior, alquilo superior, cicloalquilo, aralquilo, fenilo, furilo, tienilo, piridilo, naftilo, alquilo superior sustituido, cicloalquilo sustituido, aralquilo sustituido, fenilo sustituido, furilo sustituido, tienilo sustituido, piridilo sustituido o naftilo sustituido, donde el o los sustituyentes son alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alquilendioxi inferior, aciloxi, acilmercapto, halógeno, nitro, alquilamino inferior, acilamino o carboxi;

15 el o los sustituyentes pueden ser hidroxialquilo inferior;

R^4 es benzoilo o bencilo;

R^4 puede ser alquilcarbamoilo o fenilcarbamoilo;

X es halógeno (v.g. bromo o cloro);

Y es hidróxilo o halógeno.

20 Los compuestos de fórmula I sintetizados por los métodos anteriores pueden formar las sales convencionales para ser utilizados en general como medicamentos en forma de sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal de aluminio, sal amónica, sal de dietilamina, sal de trietanolamina, etc.

25 Los compuestos de fórmula I presentan los estereoisómeros comprendidos dentro de los límites de esta invención porque contienen uno o más átomos de carbono asimétrico. El espectro de RMN ($DMSO-d_6$) del ácido 3-(S-benzoil-3-mercapto-propanoil)-2-fenil-4-tiazolidincarboxílico (Compuesto 15)
30 a $23^\circ C$ produce una pareja de señales del protón C(4)-metino

1 a 5,45 ppm (dd, J = 4,0, 6,0 Hz) y 4,84 ppm (dd, J = 7,5,
8,0 Hz) y otra pareja de señales de un protón C(2)-metino
a 6,46 ppm (singlete) y 6,26 ppm (singlete) mientras que a
5 100°C la señal del protón C(4)metino está a 5,00 ppm (dd,
J = 5,0, 6,0 Hz) y la señal del protón C(2)-metino está a
6,32 ppm (singlete). Este compuesto tiene el mismo espectro
que el ácido (2R, 4R)-3-acetil-2-fenil-4-tiazolidincarboxí-
lico cuya configuración ha sido determinada por R. Partha-
sarathy y colaboradores [J. Am. Chem. Soc., 98, 6634 (1976)].
10 Por lo tanto, se ha demostrado que la configuración del Com-
puesto 15 es (2R, 4R). En las Tablas I y II, "a" y "b" del
Compuesto nº representan los diastereoisómeros una de cuyas
configuraciones es (2R, 4R) y la otra es (2S, 4R).

15 A continuación se incluyen algunos ejemplos, aunque es-
ta invención no se limita a los mismos.

EJEMPLO 1

Acido (4R)-3-[(2S)-S-benzoil-3-mercapto-2-metilpropanoil]-
2-(4-metilfenil)-4-tiazolidincarboxílico (Compuesto 21)

20 Se disuelven 4,5 g de ácido (4R)-2-(4-metilfenil)-4-tia-
zolidincarboxílico y 4,3 g de carbonato sódico en 25 ml de
agua y se agregan gota a gota, agitando y enfriando con hie-
lo, 4,9 g de cloruro de (2S)-S-benzoil-3-mercapto-2-metilpro-
panoilo. Una vez terminada la adición, la mezcla se agita
enfriando con hielo durante 1 hora y se acidula con ácido
25 clorhídrico diluido. El aceite producido se extrae con ace-
tato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con una
solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato
sódico anhidro y se concentra a sequedad a vacío para dar
30 un aceite. El aceite producido se purifica por cromatogra-
fía en columna de gel de sílice para dar 4,0 g (48 %) del

1 compuesto del título, p.f. 131-132°C (acetato de etilo-hexano), $[\alpha]_D^{26} + 117,6^\circ$ (c = 1,0, metanol).

IR (nujol, cm^{-1}): 1755, 1650, 1610, 915.

Análisis ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$):

5 Calculado : C, 61,52; H, 5,40; N, 3,26

Encontrado: C, 61,60; H, 5,42; N, 3,26

EJEMPLO 2

Acido (4R)-3-(S-benzoil-3-mercaptopropanoil)-2-(2-hidroxifenil)-4-tiazolidincarboxílico (Compuesto 45)

10 Se disuelven 11,3 g del ácido (4R)-2-(2-hidroxifenil)-4-tiazolidincarboxílico y 13,2 g de trietilamina en 200 ml de acetona anhidra y se agregan gota a gota, agitando y enfriando con hielo, 11,7 g de cloruro de S-benzoil-3-mercaptopropanoil. Después de la adición, la mezcla se agita y se enfría con hielo durante 1 hora. Se agrega ácido clorhídrico 15 4 N en éter a esta mezcla y el precipitado se filtra. El filtrado se concentra a vacío y el aceite obtenido se disuelve en acetato de etilo, se lava con ácido clorhídrico 2 N y solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre 20 sulfato sódico anhidro y se concentra a sequedad a vacío para dar el compuesto del título, rendimiento: 12 g (58 %), p.f. 100,5-101°C (desc.). (acetato de etilo-benceno), $[\alpha]_D^{26} + 130,8^\circ$ (c = 1,0, metanol).

IR (nujol, cm^{-1}): 3460, 1760, 1663, 1580, 910.

25 Análisis ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$):

Calculado : C, 63,01; H, 5,08; N, 2,83

Encontrado: C, 63,01; H, 5,07; N, 2,61

EJEMPLO 3

Acido (4R)-3-(S-benzoil-3-mercaptopropanoil)-2-(2-tienil)-4-tiazolidincarboxílico (Compuesto 88)

Se disuelven 10,8 g de ácido (4R)-2-(2-tienil)-4-tiazolidincarboxílico y 10,6 g de carbonato sódico en 100 ml de agua y se agregan gota a gota, agitando y enfriando con hielo, 8,6 g de cloruro de 3-bromopropanoil. Después de la adición, la mezcla se agita y se enfría con hielo durante 2 horas. A esta solución reaccionante se agregan 8,8 g de tiobenzoato potásico y se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se acidula con ácido clorhídrico diluido y el aceite producido se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío para dar el compuesto del título, rendimiento: 11,6 g (57 %), p.f. 141-143°C (benceno), $[\alpha]_D^{25} + 107,7^\circ$ (c = 1,0, metanol).

IR (nujol, cm^{-1}): 1745, 1645, 1610, 917.

Análisis ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_3$):

Calculado : C, 53,05; H, 4,20; N, 3,44

Encontrado: C, 52,93; H, 4,01; N, 3,31

EJEMPLO 4

Acido (4R)-3-[(2S)-S-benzoil-3-mercapto-2-metilpropanoil]-2-(2-tienil)-4-tiazolidincarboxílico (Compuesto 90)

Se disuelven 11,2 g de ácido (2S)-S-benzoil-3-mercapto-2-metilpropanoico y 5,1 g de trietilamina en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro. A esta solución se agregan gota a gota 6,8 g de cloroformiato de isobutilo mientras se agita y se mantiene la temperatura a -5°C . Después de la adición, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 10 mi-

1 nutos. A esta solución se añaden 10,8 g de ácido (4R)-2-(2-
2-tienil)-4-tiazolidincarboxílico y 5,1 g de trietilamina di-
sueitos en una mezcla disolvente de 5 ml de tetrahidrofuran
5 te durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se agregan
200 ml de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo.
La capa acuosa se acidula con ácido clorhídrico diluído y el
aceite producido se extrae con acetato de etilo. La capa de
acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato só-
10 dico anhidro y se concentra a vacío para dar el compuesto
del título, rendimiento: 10,3 g (49 %), p.f. 136-137°C (ben-
ceno), $[\alpha]_D^{25} + 79,6^\circ$ (c = 1,0, metanol).

IR (nujol, cm^{-1}): 1750, 1650, 1620, 920.

Análisis ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}_3$):

15 Calculado : C, 54,14; H, 4,54; N, 3,32

Encontrado: C, 54,19; H, 4,36; N, 3,26

EJEMPLO 5

Acido (4R)-2-(2-hidroxifenil)-3-(3-mercaptopropanoil)-4-tia-
zolidincarboxílico (Compuesto 46)

20 A 4,2 g de ácido (4R)-3-(S-benzoil-3-mercaptopropanoil)-
2-(2-hidroxifenil)-4-tiazolidincarboxílico se agregan 40 ml
de amoníaco concentrado y esta solución se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 1 hora. El exceso de amoníaco se
25 separa a vacío y el subproducto, benzamida, se extrae con
acetato de etilo. La capa acuosa se acidula con ácido clor-
hídrico diluído y el aceite producido se extrae con acetato
de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se
seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a seque-
30 dad a vacío para dar el compuesto del título, rendimiento:

1 2,2 g (70 %), p.f. 146-148°C (acetato de etilo), $[\alpha]_D^{26} + 176^\circ$ (c = 1,0, metanol).

IR (nujol, cm^{-1}): 3390, 1724, 1626.

Análisis ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$):

5 Calculado : C, 49,82; H, 4,82; N, 4,47

Encontrado: C, 49,74; H, 4,88; N, 4,32.

Las Tablas I, II y III muestran diversos compuestos y las constantes físicas entre los que se encuentran los compuestos indicados en los ejemplos.

10

15

20

25

30

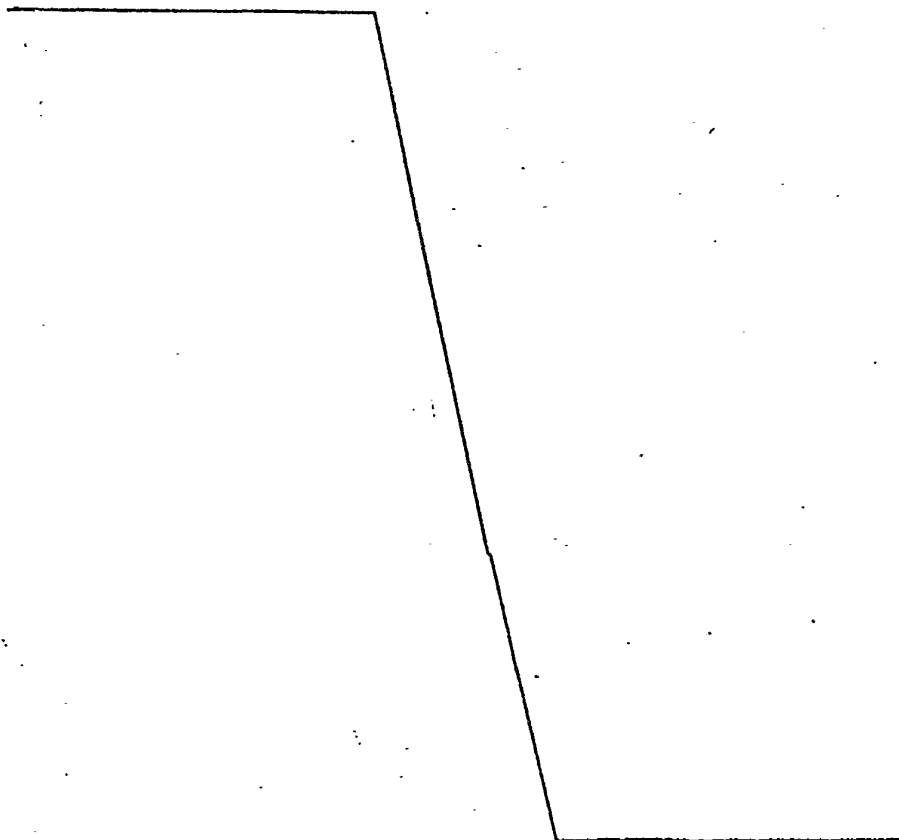
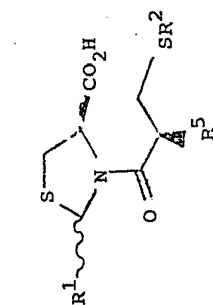
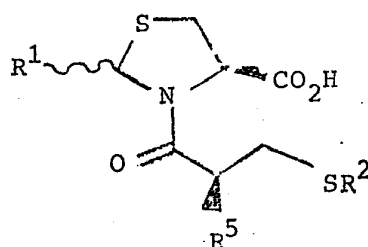


TABLA I



Compuesto no.	R ¹	R ²	R ⁵	Método de preparación (Ej. no)	Rendimiento (%)	Disolvente [α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encuadrado)		
								C	H	N
1		COPh	Me	2	84	aceite (1,0, MeOH, 25)	C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ S ₂	67,04	8,75	4,34
2		H	Me	5	66	aceite (1,0, MeOH, 25)	C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ S ₂ · C ₁₂ H ₂₃ N*	67,21	8,84	4,31
3		COPh	Me	2	81	aceite etanol- (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₇ NO ₄ S ₂	65,74	8,36	4,65
4		H	Me	5	76	amorfo (1,0, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂	65,85	8,41	4,59
5a	(CH ₂) ₂ Sac	COPh	H	2	27	186-188 etanol (1,0, MeOH, 25)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ S ₃ · C ₁₂ H ₂₃ N*	59,18	7,28	4,60
5b	(CH ₂) ₂ Sac	COPh	H	2	23	112-114 EtOAc (1,0, MeOH, 25)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ S ₃	59,01	7,25	4,53
6a	(CH ₂) ₂ SH	H	H	5	63	138-141,5 EtOAc (1,0, MeOH, 25)	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S ₃	38,41	5,37	4,98
6b	(CH ₂) ₂ SH	H	H	5	52	97,5-102,5 aceite (1,0, MeOH, 25)	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S ₃	38,57	5,32	4,92
7a	(CH ₂) ₂ Sac	COPh	Me	2	21	178,5-189 aceite (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₅ S ₃ · C ₁₂ H ₂₃ N*	59,78	7,44	4,50
7b	(CH ₂) ₂ Sac	COPh	Me	2	157-158	etanol- éter (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₅ S ₃ · C ₁₂ H ₂₃ N*	59,78	7,44	4,50

TABLA I



1

5

10

15

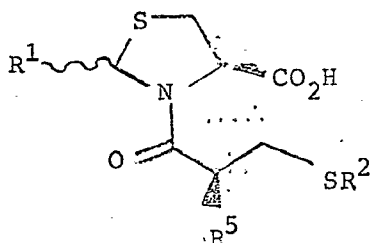
20

25

30

Compuesto n°	R ¹	R ⁵	R ²	Método de preparación (Ej. n°)	Rendimiento (%)	p.f. de recristalización °C	Disolvente	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	
1		Me	COPh	2	84	aceite		-104,3 (1,0,MeOH,25)	C ₂₄ F
2		Me	H	5	66	aceite	ciclohexano	-61,1 (1,0,MeOH,25)	C ₂₄ F
3		Me	COPh	2	81	aceite	etanol-éter	-56,5 (1,0,MeOH,25)	C ₂₁ F C ₂₁ F
4		Me	H	5	76	amorfo		-72,2 (1,0,MeOH,25)	C ₁₄ F
5a	(CH ₂) ₂ SAc	H	COPh	2		aceite			C ₁₈
					27	186-188	etanol	-79,1 (1,0,MeOH,25)	C ₁₈
5b	(CH ₂) ₂ SAc	H	COPh	2		aceite			C ₁₈
					23	112-114	EtOAc	-33,3 (1,0,MeOH,25)	C ₁₈
6a	(CH ₂) ₂ SH	H	H	5	63	138-141,5	EtOAc	-166,3 (1,0,MeOH,25)	C ₉ H
6b	(CH ₂) ₂ SH	H	H	5	52	97,5-102,5		-52,6 (1,0,MeOH,25)	C ₉ F
7a	(CH ₂) ₂ SAc	Me	COPh	2		aceite			C ₁
					21	178,5-189		-99,3 (1,0,MeOH,25)	C ₁
7b	(CH ₂) ₂ SAc	Me	COPh	2		aceite			C ₁
						157-158	etanol-éter	-70,6 (1,0,MeOH,25)	C ₁

TABLA I



Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p.f. de recristalización °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
						C	H	N
2	84	aceite		-104,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ S ₂			
		119-120	ciclohexano	-61,1 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ S ₂ · C ₁₂ H ₂₃ N*	67,04 (67,21)	8,75 (8,84)	4,34 (4,31)
5	66	aceite		-68,5 (1,1, MeOH, 25)	C ₁₇ H ₂₉ NO ₃ S ₂			
2	81	aceite	etanol-éter	-56,5 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₇ NO ₄ S ₂	65,74 (65,85)	8,36 (8,41)	4,65 (4,59)
5	76	amorfo		-72,2 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ S ₂			
2		aceite			C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ S ₃			
	27	186-188	etanol	-79,1 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ S ₃ · C ₁₂ H ₂₃ N*	59,18 (59,05)	7,28 (7,28)	4,60 (4,56)
2		aceite			C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ S ₃			
	23	112-114	EtOAc	-33,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ S ₃ · C ₁₂ H ₂₃ N*	59,18 (59,01)	7,28 (7,25)	4,60 (4,53)
5	63	138-141,5	EtOAc	-166,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S ₃	38,41 (38,57)	5,37 (5,32)	4,98 (4,92)
5	52	97,5-102,5		-52,6 (1,0, MeOH, 25)	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S ₃			
2		aceite			C ₁₉ H ₂₃ NO ₅ S ₃			
	21	178,5-189		-99,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₅ S ₃ · C ₁₂ H ₂₃ N*	59,78 (59,72)	7,44 (7,43)	4,50 (4,45)
2		aceite			C ₁₉ H ₂₃ NO ₅ S ₃			
	157-158	etanol-éter		-70,6 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₅ S ₃ · C ₁₂ H ₂₃ N*	59,78 (59,66)	7,44 (7,45)	4,50 (4,43)

TABLA I (continuación)

Compuesto	R ¹	R ⁵	R ²	Método de preparación (Ej. n°)	Rendimiento (%)	P.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%)		
										Calculado	Encontrado	N
8a	(CH ₂) ₂ SH	Me	H	5	75	141-142	EtOAc	(1,0, MeOH, 25)	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃ S ₃	41,62	6,03	4,41
8b	(CH ₂) ₂ SH	Me	H	5	71	aceite	EtOAc	(1,0, MeOH, 25)	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃ S ₃	41,31	5,82	4,71
9a	CH ₂ Ph	Me	OPh	2	38	190 des.	EtOAc	(1,3, MeOH, 28)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄ S ₂			
9b	CH ₂ Ph	Me	OPh	2	30	148,5-149,5	EtOAc-ciclohexano	(1,2, MeOH, 28)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄ S ₂	61,52	5,40	3,26
10a	CH ₂ Ph	Me	H	5	85	159-161	EtOAc	(0,5, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ S ₂	(61,55)	(5,42)	(3,27)
10b	CH ₂ Ph	Me	H	5	74	amorfo	EtOAc	(1,0, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ S ₂			

C₁₂H₂₃N es dicitiohexilamina

C₄H₈O₂ es acetato de etilo

TABLA I (continuación)

Compuesto nº	R ¹	R ⁵	R ²	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D grados (c, disolvente, °C)
8a	(CH ₂) ₂ SH	Me	H	5	75	141-142	EtOAc	-175,4 (1,0, MeOH, 25)
8b	(CH ₂) ₂ SH	Me	H	5	71	aceite		-117,5 (1,0, MeOH, 25)
9a	CH ₂ Ph	Me	COPh	2	38	190 des.	EtOAc	-113,2 (1,3, MeOH, 28)
9b	CH ₂ Ph	Me	COPh	2	30	148,5-149,5	EtOAc-ciclohexano	-147,8 (1,2, MeOH, 28)
10a	CH ₂ Ph	Me	H	5	85	159-161	EtOAc	-97,6 (0,5, MeOH, 25)
10b	CH ₂ Ph	Me	H	5	74	amorfo		-151,0 (1,0, MeOH, 25)

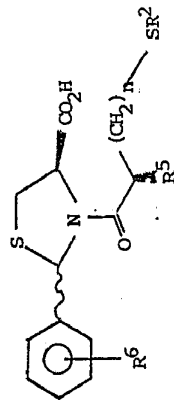
C₁₂H₂₃N es dicitclohexilamina

C₄H₈O₂ es acetato de etilo

TABLA I (continuación)

Método de separación Ej. nº)	Rendi- miento (%)	p.f. °C	Disolvente de recris- talización	[α] _D grados (c, disol- venta, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
						C	H	N
5	75	141-142	EtOAc	-175,4 (1,0, MeOH, 25)	$C_{10}H_{17}NO_3S_3 \cdot \frac{1}{4}C_4H_8O_2^{**}$	41,62 (41,31)	6,03 (5,82)	4,41 (4,71)
5	71	aceite	-117,5 (1,0, MeOH, 25)	$C_{10}H_{17}NO_3S_3$			
2	38	190 des.	EtOAc	-113,2 (1,3, MeOH, 28)	$C_{22}H_{23}NO_4S_2$			
2	30	148,5-149,5	EtOAc- ciclo- hexano	-147,8 (1,2, MeOH, 28)	$C_{22}H_{23}NO_4S_2$	61,52 (61,55)	5,40 (5,42)	3,26 (3,27)
5	85	159-161	EtOAc	-97,6 (0,5, MeOH, 25)	$C_{15}H_{19}NO_3S_2$			
5	74	amorfo	-151,0 (1,0, MeOH, 25)	$C_{15}H_{19}NO_3S_2$			

TABLA II



Compu- to n°	R6	R5	R2	Método de preparación (Ej. n°)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente [α] _D , grados de reeris- talización (C, disol- venta, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
									C	H	N
11	H	H	COPh	1	78	134-135,5	THF-éster (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃ S ₂	58,90 (59,14)	4,42 (4,38)	3,61 (3,56)
12	H	H	H	5	85	142-143,5	EtOAc (1,2, MeOH, 25)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ S ₂	50,87 (51,11)	4,62 (4,58)	4,94 (4,80)
13a	H	Me	COPh	1	33	186-186,5	EtOAc (1,0, DMF, 25)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S ₂	59,83 (59,77)	4,77 (4,80)	3,49 (3,50)
13b	H	Me	COPh	1	31	106-116	EtOAc-ci- clohexano (1,0, DMF, 25)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S ₂	59,83 (59,99)	4,77 (4,75)	3,49 (3,41)
14a	H	Me	H	5	85	173-175	EtOAc (1,0, DMF, 25)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ S ₂	52,51 (52,77)	5,08 (5,03)	4,71 (4,65)
15	H	H	COPh	1	98	126-131	EtOAc (1,0, MeOH, 25)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S ₂ ·H ₂ O	57,26 (57,21)	5,04 (5,08)	3,34 (3,36)
16	H	H	H	5	81	amorfo	+104,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ S ₂	60,70 (60,93)	5,09 (5,01)	3,37 (3,27)
17	H	Me	COPh	4	58	150-151,5	benceno- ciclohexano (1,3, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄ S ₂	58,18 (58,20)	5,35 (5,33)	3,23 (3,28)
18	H	Me	H	5	54	aceite	+72,2 (0,5, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S ₂	54,00 (53,81)	5,50 (5,51)	4,50 (4,28)
19	4-Me	H	COPh	1	55	122-129	EtOAc (1,0, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄ S ₂ ·H ₂ O	61,52 (61,60)	5,40 (5,42)	3,26 (3,26)
20	4-Me	H	H	5	74	amorfo	+125,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S ₂	55,36 (55,23)	5,88 (5,92)	4,30 (4,22)
21	4-Me	Me	COPh	1	48	131-132	EtOAc-n-he- xano (1,0, MeOH, 26)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄ S ₂			
22	4-Me	Me	H	5	83	154-156	EtOAc-ci- clohexano (1,0, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ S ₂			
23	2-Cl	H	COPh	2	28	160-161	EtOAc-ci- clohexano (1,0, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₄ S ₂			
24	2-Cl	H	H	5	86	133-134	EtOAc (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₃ S ₂			

1

5

10

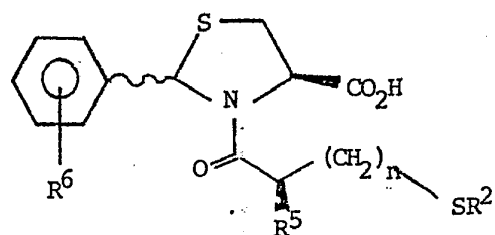
15

20

25

30

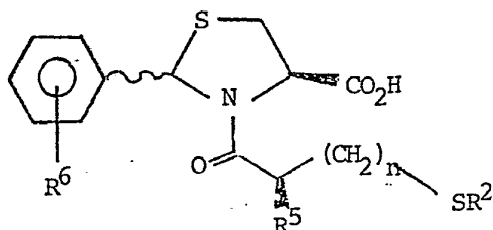
TABLA II



1
5
10
15
20
25
30

Compues to nº	R ⁶	R ⁵	R ²	n	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	
11	H	H	COPh	0	1	78	134-135,5	THF-éter	+126,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉
12	H	H	H	0	5	85	142-143,5	EtOAc	+121,0 (1,2, MeOH, 25)	C ₁₂
13a	H	Me	COPh	0	1	33	186-186,5	EtOAc	+162,1 (1,0, DMF, 25)	C ₂₀
13b	H	Me	COPh	0	1	31	106-116	EtOAc-ciclohexano	+104,9 (1,0, DMF, 25)	C ₂₀
14a	H	Me	H	0	5	85	173-175	EtOAc	+106,8 (1,0, DMF, 25)	C ₁₃
15	H	H	COPh	1	1	98	126-131	EtOAc	+110,5 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₀
16	H	H	H	1	5	81	amorfo		+104,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₃
17	H	Me	COPh	1	2 4	68 58	150-151,5	benceno-ciclohexano	+ 89,1 (1,3, MeOH, 25)	C ₂₁
18	H	Me	H	1	5	54	aceite		+ 72,2 (0,5, MeOH, 25)	C ₁₄
19	4-Me	H	COPh	1	1	55	122-129	EtOAc	+131,4 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₁
20	4-Me	H	H	1	5	74	amorfo		+125,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄
21	4-Me	Me	COPh	1	1	48	131-132	EtOAc-n-hexano	+117,6 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₂
22	4-Me	Me	H	1	5	83	154-156	EtOAc-ciclohexano	+112,9 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₅
23	2-Cl	H	COPh	1	2	28	160-161	EtOAc-ciclohexano	-58,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₀
24	2-Cl	H	H	1	5	86	133-134	EtOAc	-64,6 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃

TABLA II



Número de identificación	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
						C	H	N
1	78	134-135,5	THF-éter	+126,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄ S ₂	58,90 (59,14)	4,42 (4,38)	3,61 (3,56)
5	85	142-143,5	EtOAc	+121,0 (1,2, MeOH, 25)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ S ₂	50,87 (51,11)	4,62 (4,58)	4,94 (4,80)
1	33	186-186,5	EtOAc	+162,1 (1,0, DMF, 25)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S ₂	59,83 (59,77)	4,77 (4,80)	3,49 (3,50)
1	31	106-116	EtOAc-ciclohexano	+104,9 (1,0, DMF, 25)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S ₂	59,83 (59,99)	4,77 (4,75)	3,49 (3,41)
5	85	173-175	EtOAc	+106,8 (1,0, DMF, 25)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ S ₂	52,51 (52,77)	5,08 (5,03)	4,71 (4,65)
1	98	126-131	EtOAc	+110,5 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄ S ₂ ·H ₂ O	57,26 (57,21)	5,04 (5,08)	3,34 (3,36)
5	81	amorfo		+104,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ S ₂			
2 4	68 58	150-151,5	benceno-ciclohexano	+ 89,1 (1,3, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄ S ₂	60,70 (60,93)	5,09 (5,01)	3,37 (3,27)
5	54	aceite		+ 72,2 (0,5, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S ₂			
1	55	122-129	EtOAc	+131,4 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄ S ₂ ·H ₂ O	58,18 (58,20)	5,35 (5,33)	3,23 (3,28)
5	74	amorfo		+125,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S ₂	54,00 (53,81)	5,50 (5,51)	4,50 (4,28)
1	48	131-132	EtOAc-n-hexano	+117,6 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₄ S ₂	61,52 (61,60)	5,40 (5,42)	3,26 (3,26)
5	83	154-156	EtOAc-ciclohexano	+112,9 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ S ₂	55,36 (55,23)	5,88 (5,92)	4,30 (4,22)
2	28	160-161	EtOAc-ciclohexano	-58,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₈ ClNO ₄ S ₂			
5	86	133-134	EtOAc	-64,6 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₃ S ₂			

TABLA II (continuación)

Compuesto no	R6	R5	R2	n	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	P.f. °C	Disolvente de re cristalización	[α] _D , grados (c. disolvente, 20°C)	Fórmula	Análisis (%). Cálculo del encontrado		
											C	H	N
25	4-Cl	H	COPh	1	2	51	119-131	EtOAc	+110,0 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ ·H ₂ O	52,92 (52,84)	4,44 (4,42)	3,09 (3,09)
26	4-Cl	H	H	1	5	90	amorfo		+77,1 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₃ S ₂			
27	2,4-Cl ₂	H	COPh	0	2	16	amorfo		-187,8 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ S ₂			
28	2,4-Cl ₂	H	H	0	5	29	amorfo		-303,8 (0,3, MeOH, 25)	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃ S ₂			
29a	4-F	Me	COPh	0	2	32	178-180	EtOAc	+155,3 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₆ FO ₄ S ₂			
29b	4-F	Me	COPh	0	2	18	amorfo		+98,6 (1,1, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₆ FO ₄ S ₂			
30a	4-F	Me	H	0	5	95	199-200	EtOAc	+92,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₄ FO ₃ S ₂	49,51 (49,56)	4,47 (4,43)	4,44 (4,47)
31	2-NO ₂	Me	COPh	1	2	69	amorfo		-257,0 (0,4, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂			
32	2-NO ₂	Me	H	1	5	65	118-121	EtOAc-benceno	-158,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂ ·C ₁₂ H ₂ N ₂	61,75 (61,42)	6,75 (6,69)	6,55 (6,41)
33	3-NO ₂	Me	COPh	1	2	43	128-130	Benceno	-284,7 (0,4, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂ ·1/2C ₆ H ₆	51,63 (51,47)	4,84 (4,77)	7,08 (7,00)
34	3-NO ₂	Me	H	1	5	55	153-154	EtOAc	+34,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂			
35	4-NO ₂	Me	COPh	1	2	60	aceite		+94,9 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂	47,18 (46,82)	4,52 (4,46)	7,86 (7,52)
36	4-NMe ₂	Me	COPh	1	1	90	138-142 (desc.)	MeOH	-234,0 (0,6, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂ ·C ₁₂ H ₂₃ N [*]			
37	4-NMe ₂	Me	H	1	5	65	amorfo		+4,2 (0,5, MeOH, 25)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂			
38	4-NHAc	Me	COPh	1	2	87	aceite		+121,6 (0,9, MeOH, 25)	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅ S ₂			
39	4-NHAc	Me	H	1	5	25	169-173	EtOAc	+126,0 (1,1, MeOH, 25)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂			
40	4-NHCC ₂ H ₅ Ph	Me	COPh	1	2	53	aceite		+114,3 (0,5, MeOH, 25)	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₂	60,76	4,70	2,78
41	2-CC ₂ H ₅	H	COPh	1	1	72	115-120	EtOAc-benceno	+171,8 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₁₅ NO ₆ S ₂ ·3/4C ₆ H ₆	(60,87)	(4,74)	(2,80)
42	2-CC ₂ H ₅	H	H	1	5	81	207-208 (desc.)	EtOAc-MeOH	+236,5 (0,6, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ S ₂	49,25 (49,41)	4,43 (4,45)	4,10 (4,13)

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II (continuación)

Compuesto nº	R ⁶	R ⁵	R ²	n	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p. f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c. disolvente, °C)	
1	25	4-Cl	H	COPh	1	2	51	119-131	EtOAc	+110,0 (1,0, MeOH, 26)
5	26	4-Cl	H	H	1	5	90	amorfo		+ 77,1 (1,0, MeOH, 26)
	27	2,4-Cl ₂	H	COPh	0	2	16	amorfo		-187,8 (1,0, MeOH, 26)
	28	2,4-Cl ₂	H	H	0	5	29	amorfo		-303,8 (0,3, MeOH, 25)
	29a	4-F	Me	COPh	0	2	32	178-180	EtOAc	+155,3 (1,0, MeOH, 26)
10	29b	4-F	Me	COPh	0	2	18	amorfo		+ 98,6 (1,1, MeOH, 26)
	30a	4-F	Me	H	0	5	95	199-200	EtOAc	+ 92,2 (1,0, MeOH, 26)
	31	2-NO ₂	Me	COPh	1	2	69	amorfo		-257,0 (0,4, MeOH, 25)
								225-226	MeOH	-158,0 (1,0, MeOH, 25)
15	32	2-NO ₂	Me	H	1	5	65	118-121	EtOAc-benceno	-284,7 (0,4, MeOH, 26)
	33	3-NO ₂	Me	COPh	1	2	43	128-130	Benceno	+ 34,0 (1,0, MeOH, 25)
	34	3-NO ₂	Me	H	1	5	55	153-154	EtOAc	+ 94,9 (1,0, MeOH, 25)
								aceite		
20	35	4-NO ₂	Me	COPh	1	2	60	223-228	MeOH	-234,0 (0,6, MeOH, 26)
	36	4-NMe ₂	Me	COPh	1	1	90	138-142 (desc.)		
	37	4-NMe ₂	Me	H	1	5	65	amorfo		+ 4,2 (0,5, MeOH, 25)
	38	4-NHAc	Me	COPh	1	2	87	aceite		+ 121,6 (0,9, MeOH, 25)
25	39	4-NHAc	Me	H	1	5	25	169-173	EtOAc	+ 126,0 (1,1, MeOH, 25)
	40	4-NHCC ₂ H ₅	Me	COPh	1	2	53	aceite		+ 114,3 (0,5, MeOH, 25)
	41	2-CC ₂ H ₅	H	COPh	1	1	72	115-120	EtOAc-benceno	+ 171,8 (1,0, MeOH, 25)
30	42	2-CC ₂ H ₅	H	H	1	5	81	207-208 (desc.)	EtOAc-MeOH	+ 236,5 (0,6, MeOH, 25)

TABLA II (continuación)

Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c. disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
						C	H	N
2	51	119-131	EtOAc	+ 110,0 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₈ FNO ₄ S ₂ ·H ₂ O	52,92 (52,84)	4,44 (4,42)	3,09 (3,09)
5	90	amorfo		+ 77,1 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₃ S ₂			
2	16	amorfo		-187,8 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ NO ₄ S ₂			
5	29	amorfo		-303,8 (0,3, MeOH, 25)	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ NO ₃ S ₂			
2	32	178-180	EtOAc	+155,3 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₈ FNO ₄ S ₂			
2	18	amorfo		+ 98,6 (1,1, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₈ FNO ₄ S ₂			
5	95	199-200	EtOAc	+ 92,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₄ FNO ₃ S ₂	49,51 (49,56)	4,47 (4,43)	4,44 (4,47)
2	69	amorfo		-257,0 (0,4, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂			
		225-226	MeOH	-158,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂ ·C ₁₂ H ₂₃ N*	61,75 (61,42)	6,75 (6,69)	6,55 (6,41)
5	65	118-121	EtOAc-benceno	-284,7 (0,4, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₆ F ₂ O ₅ S ₂ ·1/2C ₆ H ₆	51,63 (51,47)	4,84 (4,77)	7,08 (7,00)
2	43	128-130	Benceno	+ 34,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂			
5	55	153-154	EtOAc	+ 94,9 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂	47,18 (46,82)	4,52 (4,46)	7,86 (7,52)
2	60	aceite			C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂			
		223-228	MeOH	-234,0 (0,6, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂ ·C ₁₂ H ₂₃ N*			
1	90	138-142 (desc.)			C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂			
5	65	amorfo		+ 4,2 (0,5, MeOH, 25)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂			
2	87	aceite		+ 121,6 (0,9, MeOH, 25)	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅ S ₂			
5	25	169-173	EtOAc	+ 126,0 (1,1, MeOH, 25)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂			
2	53	aceite		+ 114,3 (0,5, MeOH, 25)	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₂	60,76 (60,87)	4,70 (4,74)	2,78 (2,80)
1	72	115-120	EtOAc-benceno	+ 171,8 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₁₉ NO ₆ S ₂ ·3/4C ₆ H ₆			
5	81	207-208 (desc.)	EtOAc-MeOH	+ 236,5 (0,6, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ S ₂	49,25 (49,41)	4,43 (4,45)	4,10 (4,13)

TABLA II (continuación)

Compuesto n°	R ₆	R ₅	R ₂	n	Método de preparación (E. núm)	Rendimiento (%)	p.f. OC	Disolvente [α] _D , grados de rotación (c, disolución), OC	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
										C	H	N
43	2-OH	H	COPh	0	2	46	amorfo	+126,9 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅ S ₂	48,15 (47,75)	4,38 (4,19)	4,68 (4,53)
44	2-OH	H	H	0	5	67	156-158 (desc.)	+193,4 EtOAc-MeOH (1,0, MeOH, 26)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S ₂	63,01 (63,01)	5,08 (5,07)	2,83 (2,61)
45	2-OH	H	COPh	1	2	58	100,5-101 (desc.)	+130,8 EtOAc-ben- (1,0, MeOH, 26) ceno	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ S ₂ · C ₆ H ₆	49,82 (49,74)	4,82 (4,88)	4,47 (4,32)
46	2-OH	H	H	1	5	70	146-148	+176,0 EtOAc (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S ₂	61,92 (62,15)	6,11 (6,08)	2,83 (2,59)
47	2-OH	H	COPh	2	2	48	111-113 (desc.)	+112,1 EtOAc-ci- (1,0, MeOH, 26) ciclohexano	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂ · 3/4 C ₆ H ₁₂ **	49,82 (49,74)	4,82 (4,88)	4,47 (4,32)
48	2-OH	H	H	2	5	62	amorfo	+138,4 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂			
49	2-OH	Me	COPh	1	2	76	amorfo	+118,1 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂			
50	2-OH	Me	H	1	5	84	167-168 (desc.)	+160,6 EtOAc (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂			
51	3-OCCOPh	H	COPh	1	2	52	amorfo	+85,1 (1,0, MeOH, 27)	C ₂₆ H ₂₃ NO ₆ S ₂			
52	3-OH	H	H	1	5	69	156-157	+122,4 EtOAc-MeOH- (1,0, MeOH, 26) ciclohexano	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S ₂	49,82 (49,66)	4,82 (4,72)	4,47 (4,35)
53	3-OCCOPh	Me	COPh	1	2	66	131,5-132 (desc.)	+86,1 Acetona (1,0, MeOH, 26)	C ₂₇ H ₂₅ NO ₆ S ₂	61,93 (62,32)	4,81 (4,45)	2,67 (2,60)
54	3-OH	Me	H	1	5	62	amorfo	+73,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂			
55	4-OCCO ₂ CH ₂ Ph	H	COPh	1	1	69	101-104	+98,3 EtOAc (1,0, MeOH, 26)	C ₂₇ H ₂₅ NO ₇ S ₂			
56	4-OH	H	H	1	5	67	amorfo	+78,5 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S ₂			
57	3,4-(OH) ₂	H	COPh	1	1	67	amorfo	+117,6 (1,0, MeOH, 27)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₆ S ₂			
58	3,4-(OH) ₂	H	H	1	5	82	amorfo	+104,5 (1,0, MeOH, 27)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₅ S ₂			
59	2-OH, 5-Cl	Me	COPh	1	2	60	amorfo	+108,2 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₅ S ₂			

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II (continuación)

1

5

10

15

20

25

30

Compuesto nº	R ⁶	R ⁵	R ²	n	Método de preparación (Ej. núm)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente [α] _D , grado de recristalización (c, disolvente, °C)
43	2-OH	H	COPh	0	2	46	amorfo	+126,9 (1,0, MeOH)
44	2-OH	H	H	0	5	67	156-158 (desc.)	+193,4 EtOAc-MeOH (1,0, MeOH)
45	2-OH	H	COPh	1	2	58	100,5-101 (desc.)	+130,8 EtOAc-ben- ceno (1,0, MeOH)
46	2-OH	H	H	1	5	70	146-148	+176,0 EtOAc (1,0, MeOH)
47	2-OH	H	COPh	2	2	48	111-113 (desc.)	+112,1 EtOAc-ci- clohexano (1,0, MeOH)
48	2-OH	H	H	2	5	62	amorfo	+138,4 (1,0, MeOH)
49	2-OH	Me	COPh	1	2	76	amorfo	+118,1 (1,0, MeOH)
50	2-OH	Me	H	1	5	84	167-168 (desc.)	+160,6 EtOAc (1,0, MeOH)
51	3-OCOPh	H	COPh	1	2	52	amorfo	+85,1 (1,0, MeOH)
52	3-OH	H	H	1	5	69	156-157	+122,4 EtOAc-MeOH- ciclohexano (1,0, MeOH)
53	3-OCOPh	Me	COPh	1	2	66	131,5-132 (desc.)	+86,1 Acetona (1,0, MeOH)
54	3-OH	Me	H	1	5	62	amorfo	+73,2 (1,0, MeOH)
55	4-OCO ₂ CH ₂ Ph	H	COPh	1	1	69	101-104	+98,3 EtOAc (1,0, MeOH)
56	4-OH	H	H	1	5	67	amorfo	+78,5 (1,0, MeOH)
57	3,4-(OH) ₂	H	COPh	1	1	67	amorfo	+117,6 (1,0, MeOH)
58	3,4-(OH) ₂	H	H	1	5	82	amorfo	+104,5 (1,0, MeOH)
59	2-OH, 5-Cl	Me	COPh	1	2	60	amorfo	+108,2 (1,0, MeOH)

TABLA II (continuación)

Método de preparación (Ej. núm)	Rendimiento (%)	p. f. °C	Disolvente [α] _D , grados de recristalización (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%) Calculado (Encontrado)		
					C	H	N
2	46	amorfo	+126,9 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅ S ₂			
5	67	156-158 (desc.)	+193,4 EtOAc-MeOH (1,0, MeOH, 26)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S ₂	48,15 (47,75)	4,38 (4,19)	4,68 (4,53)
2	58	100,5-101 (desc.)	+130,8 EtOAc-ben- ceno (1,0, MeOH, 26)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ S ₂ · C ₆ H ₆	63,01 (63,01)	5,08 (5,07)	2,83 (2,61)
5	70	146-148	+176,0 EtOAc (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S ₂	49,82 (49,74)	4,82 (4,88)	4,47 (4,32)
2	48	111-113 (desc.)	+112,1 EtOAc-ci- clohexano (1,0, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂ · ³ / ₄ C ₆ H ₁₂ **	61,92 (62,15)	6,11 (6,08)	2,83 (2,59)
5	62	amorfo	+138,4 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂			
2	76	amorfo	+118,1 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂			
5	84	167-168 (desc.)	+160,6 EtOAc (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂			
2	52	amorfo	+ 85,1 (1,0, MeOH, 27)	C ₂₆ H ₂₃ NO ₆ S ₂			
5	69	156-157	+ 122,4 EtOAc-MeOH- ciclohexano (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S ₂	49,82 (49,66)	4,82 (4,72)	4,47 (4,35)
2	66	131,5-132 (desc.)	+ 86,1 Acetona (1,0, MeOH, 26)	C ₂₇ H ₂₅ NO ₆ S ₂	61,93 (62,32)	4,81 (4,45)	2,67 (2,60)
5	62	amorfo	+ 73,2 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂			
1	69	101-104	+ 98,3 EtOAc (1,0, MeOH, 26)	C ₂₇ H ₂₅ NO ₇ S ₂			
5	67	amorfo	+ 78,5 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S ₂			
1	67	amorfo	+ 117,6 (1,0, MeOH, 27)	C ₂₀ H ₁₉ NO ₆ S ₂			
5	82	amorfo	+ 104,5 (1,0, MeOH, 27)	C ₁₃ H ₁₅ NO ₅ S ₂			
2	60	amorfo	+ 108,2 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₅ S ₂			

TABLA II (continuación)

Compuesto nº	R ⁶	R ⁵	R ²	n	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	P.f. (desc.)	Disolvente de recristalización	[α] _D 20 (c, disolvente)	Fórmula	Análisis (%)		
											Calc. (Encontrado)	C H N	
60	2-OH, 5-O	Me	H	1	5	62	159-160 (desc.)	EtOAc-benceno	+ 170,7 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₆ ClNO ₄ S ₂ ·2/5C ₆ H ₆	50,11 (50,09)	4,72 (4,69)	3,56 (3,35)
61	2-OMe	H	COPh	1	2	63	85-89	EtOAc	+ 139,5 (1,1, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂	58,45 (58,24)	4,90 (5,21)	3,25 (2,96)
62	2-OMe	H	H	1	5	73	138-139	EtOAc	+ 186,6 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂	51,36 (51,02)	5,23 (5,16)	4,28 (4,22)
63	2-OMe	Me	COPh	1	2	72	169-170	EtOAc	+ 130,0 (1,1, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S ₂	59,31 (59,26)	5,20 (5,18)	3,14 (3,16)
64	2-OMe	Me	H	1	5	41	145-146	EtOAc	+ 173,8 (1,1, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S ₂	52,77 (52,51)	5,61 (5,59)	4,10 (4,12)
65	4-OMe	H	COPh	1	2	88	114-115	EtOAc	+ 128,3 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂ ·3/2H ₂ O	55,01 (55,21)	5,28 (4,98)	3,05 (3,04)
66	4-OMe	H	H	1	5	88	aceite		+ 92,3 (0,9, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂			
67	4-OMe	Me	COPh	1	2	81	aceite		+ 109,8 (0,8, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S ₂			
68	4-OMe	Me	H	1	5	85	139-140	EtOAc	+ 120,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S ₂	52,77 (52,44)	5,61 (5,51)	4,10 (4,03)
69	3,4-(OMe) ₂	H	COPh	1	2	55	aceite		+ 154,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S ₂			
70	3,4,5-(OMe) ₃	Me	COPh	1	2	89	amorfo		+ 130,5 (1,0, MeOH, 24)	C ₂₄ H ₂₇ NO ₇ S ₂			
71	3,4,5-(OMe) ₃	Me	H	1	5	31	amorfo		+ 115,0 (1,5, MeOH, 24)	C ₁₇ H ₂₃ NO ₆ S ₂			
72	2-OH, 3-OMe	H	COPh	1	2	55	135-137	benceno	+ 132,2 (1,0, MeOH, 28)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆ S ₂ ·1/5C ₆ H ₆	57,57 (57,36)	4,83 (4,81)	3,02 (2,82)
73	2-OH, 3-OMe	H	H	1	5	78	amorfo		+ 144,5 (1,0, MeOH, 28)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ S ₂			
74	2-OH, 4-OMe	H	COPh	1	2	72	amorfo		+ 54,6 (1,1, MeOH, 24)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆ S ₂			
75	2-OH, 4-OMe	H	H	1	5	82	134-135	acetona-benceno	+ 179,0 (1,1, MeOH, 24)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ S ₂			
76	2-OH, 4-OMe	Me	COPh	1	2	82	152 (desc.)	benceno-éter	+ 163,2 (0,9, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆ S ₂			
77	2-OH, 4-OMe	Me	H	1	5	68	147-148	EtOAc	+ 146,2 (1,0, MeOH, 24)	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅ S ₂	50,40 (50,68)	5,36 (5,69)	3,92 (3,53)

1

5

10

15

20

25

30

TABLA II (continuación)

Compuesto n°	R ⁶	R ⁵	R ²	n	Método de preparación (Ej. n°)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de re cristalización	[α] _D , g/100 ml (c, d, e)
60	2-OH, 5-Cl	Me	H	1	5	62	159-160 (desc.)	EtOAc-benceno	+ 170, (1,0,Me)
61	2-OMe	H	COPh	1	2	63	85-89	EtOAc	+ 139, (1,1,Me)
62	2-OMe	H	H	1	5	73	138-139	EtOAc	+ 186, (1,0,Me)
63	2-OMe	Me	COPh	1	2	72	169-170	EtOAc	+ 130, (1,1,Me)
64	2-OMe	Me	H	1	5	41	145-146	EtOAc	+ 173, (1,1,Me)
65	4-OMe	H	COPh	1	2	88	114-116	EtOAc	+ 128, (1,0,Me)
66	4-OMe	H	H	1	5	88	aceite		+ 92, (0,9,Me)
67	4-OMe	Me	COPh	1	2	81	aceite 168-170	acetona-éter	+ 109, (0,8,Me) + 85, (1,1,Me)
68	4-OMe	Me	H	1	5	85	139-140	EtOAc	+ 120, (1,0,Me)
69	3,4-(OMe) ₂	H	COPh	1	2	55	aceite		+ 154, (1,0,Me)
70	3,4,5-(OMe) ₃	Me	COPh	1	2	89	amorfo		+ 130, (1,0,Me)
71	3,4,5-(OMe) ₃	Me	H	1	5	31	amorfo		+ 115, (1,5,Me)
72	2-OH, 3-OMe	H	COPh	1	2	55	135-137	benceno	+ 132,2 (1,0,Me)
73	2-OH, 3-OMe	H	H	1	5	78	amorfo		+ 144,5 (1,0,Me)
74	2-OH, 4-OMe	H	COPh	1	2	72	amorfo		+ 54,6 (1,1,Me)
75	2-OH, 4-OMe	H	H	1	5	82	134-135	acetona-benceno	+ 179,0 (1,1,Me)
76	2-OH, 4-OMe	Me	COPh	1	2	82	152(desc.)	benceno-éter	+ 163,2 (0,9,Me)
77	2-OH, 4-OMe	Me	H	1	5	68	147-148	EtOAc	+ 146, (1,0,Me)

TABLA II (continuación)

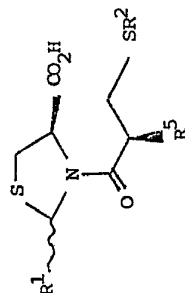
n	Método de preparación (Ej. n°)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Cálculo (Encontrado)		
							C	H	N
1	5	62	159-160 (desc.)	EtOAc-benceno	+ 170,7 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₆ ClNO ₄ S ₂ · 2/5C ₆ H ₆	50,11 (50,09)	4,72 (4,69)	3,56 (3,35)
1	2	63	85-89	EtOAc	+ 139,5 (1,1, MeOH, 25)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂	58,45 (58,24)	4,90 (5,21)	3,25 (2,96)
1	5	73	138-139	EtOAc	+ 186,6 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂	51,36 (51,02)	5,23 (5,16)	4,28 (4,22)
1	2	72	169-170	EtOAc	+ 130,0 (1,1, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S ₂	59,31 (59,26)	5,20 (5,18)	3,14 (3,16)
1	5	41	145-146	EtOAc	+ 173,8 (1,1, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S ₂	52,77 (52,51)	5,61 (5,59)	4,10 (4,12)
1	2	88	114-116	EtOAc	+ 128,3 (1,0, MeOH, 26)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S ₂ · 3/2H ₂ O	55,01 (55,21)	5,28 (4,98)	3,05 (3,04)
1	5	88	aceite		+ 92,3 (0,9, MeOH, 25)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S ₂			
1	2	81	aceite		+ 109,8 (0,8, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S ₂			
			168-170	acetona-éter	+ 85,6 (1,1, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S ₂ · C ₁₂ H ₂₃ N*			
1	5	85	139-140	EtOAc	+ 120,3 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S ₂	52,77 (52,44)	5,61 (5,51)	4,10 (4,03)
1	2	55	aceite		+ 154,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆ S ₂			
1	2	89	amorfo		+ 130,5 (1,0, MeOH, 24)	C ₂₄ H ₂₇ NO ₇ S ₂			
1	5	31	amorfo		+ 115,0 (1,5, MeOH, 24)	C ₁₇ H ₂₃ NO ₆ S ₂			
1	2	55	135-137	benceno	+ 132,2 (1,0, MeOH, 28)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆ S ₂ · 1/5C ₆ H ₆	57,57 (57,36)	4,83 (4,81)	3,02 (2,82)
1	5	78	amorfo		+ 144,5 (1,0, MeOH, 28)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ S ₂			
1	2	72	amorfo		+ 54,6 (1,1, MeOH, 24)	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆ S ₂			
1	5	82	134-135	acetona-benceno	+ 179,0 (1,1, MeOH, 24)	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅ S ₂			
1	2	82	152 (desc.)	benceno-éter	+ 163,2 (0,9, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆ S ₂			
1	5	68	147-148	EtOAc	+ 146,2 (1,0, MeOH, 24)	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅ S ₂	50,40 (50,68)	5,36 (5,69)	3,92 (3,53)

TABLA II (continuación)

Compuesto n°	R ⁶	R ⁵	R ²	n	Método de preparación (Ej. n°)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
											C	H	N
78	4-OH, 3-OMe	Me	COPh	1	2	63	amorfo	(1,1,MeOH,26)	+96,0	C ₂₇ H ₃₁ NO ₅ S ₂	56,28 (56,39)	4,72 (4,57)	3,45 (3,36)
79	4-OH, 3-OMe	Me	H	1	5	62	amorfo	(1,0,MeOH,26)	+104,7	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S ₂			
80	3,4-OCH ₂ O-	Me	COPh	1	2	98	amorfo	(1,0,MeOH,25)	+98,8	C ₂₂ H ₂₁ NO ₆ S ₂			
81	3,4-OCH ₂ O-	Me	H	1	5	82	amorfo	(1,0,MeOH,25)	+105,2	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ S ₂			

C₁₂H₂₃N es dicitclohexilamina
C₆H₁₂ es ciclohexano

TABLA III



Compuesto n°	R ¹	R ⁵	R ²	Método de preparación (Ej. n°)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
										C	H	N
82		Me	COPh	2	75	amorfo	(1,5,MeOH,26)	-101,0	C ₂₅ H ₂₃ NO ₄ S ₂			
83		Me	H	5	69	amorfo	(0,6,MeOH,26)	-202,0	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ S ₂			
84		Me	COPh	2	82	122-123	benceno-n-hexano	+45,5 (1,0,MeOH,25)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅ S ₂	56,28 (56,39)	4,72 (4,57)	3,45 (3,36)
85		Me	H	5	85	aceite	(1,0,MeOH,25)	+48,8	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ S ₂			
86		Me	COPh	1	81	125-126	benceno-n-hexano	+79,9 (1,0,MeOH,25)	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ S ₂	57,26 (57,62)	5,05 (5,04)	3,34 (3,30)
87		Me	H	5	79	aceite	(1,0,MeOH,25)	+78,1	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S ₂			

1

5

10

15

20

25

30

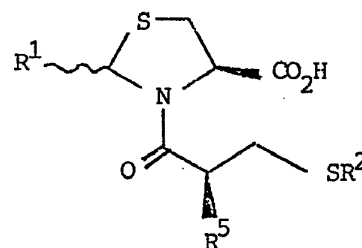
TABLA II (continuación)

Compuesto nº	R ⁶	R ⁵	R ²	n	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p. f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , (c, disolvente, °C)
78	4-OH, 3-OMe	Me	COPh	1	2	63	amorfo		+9 (1,1,
79	4-OH, 3-OMe	Me	H	1	5	62	amorfo		+10 (1,0,
80	3,4-OCH ₂ O-	Me	COPh	1	2	98	amorfo		+9 (1,0,
81	3,4-OCH ₂ O-	Me	H	1	5	82	amorfo		+10 (1,0,

C₁₂H₂₃N es dicitohexilamina

C₆H₁₂ es ciclohexano

TABLA III

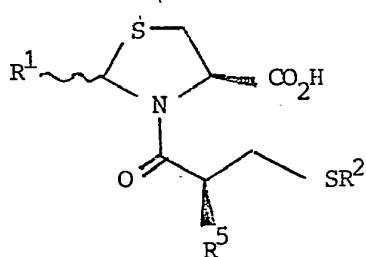


Compuesto nº	R ¹	R ⁵	R ²	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p. f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , (c, disolvente, °C)
82		Me	COPh	2	75	amorfo		-101,0 (1,5, MeOH,
83		Me	H	5	69	amorfo		-202,0 (0,6, MeOH,
84		Me	COPh	2	82	122-123	benceno-n-hexano	+45,5 (1,0, MeOH,
85		Me	H	5	85	aceite		+48,8 (1,0, MeOH,
86		Me	COPh	1	81	125-126	benceno-n-hexano	+79,9 (1,0, MeOH,
87		Me	H	5	79	aceite		+78,1 (1,0, MeOH,

TABLA II (continuación)

n	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p. f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
							C	H	N
1	2	63	amorfo		+96,0 (1,1, MeOH, 26)	C ₂₇ H ₃₁ NO ₇ S ₂			
1	5	62	amorfo		+104,7 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S ₂			
1	2	98	amorfo		+ 98,8 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₂ H ₂₁ NO ₆ S ₂			
1	5	82	amorfo		+ 105,2 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ S ₂			

TABLA III



Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p. f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c, disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
						C	H	N
2	75	amorfo		-101,0 (1,5, MeOH, 26)	C ₂₅ H ₂₃ NO ₄ S ₂			
5	69	amorfo		-202,0 (0,6, MeOH, 26)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ S ₂			
2	82	122-123	benceno-n-hexano	+ 45,5 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅ S ₂	56,28 (56,39)	4,72 (4,57)	3,45 (3,36)
5	85	aceite		+ 48,8 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ S ₂			
1	81	125-126	benceno-n-hexano	+ 79,9 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ S ₂	57,26 (57,62)	5,05 (5,04)	3,34 (3,30)
5	79	aceite		+ 78,1 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S ₂			

Tabla III (continuación)

















Compuesto nº	R ¹	R ²	R ³	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	P.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grados (c. disolvente, °C)	Fórmula	Análisis (%)		
										Calc.	Encontrado	Calculado
88		H	COPh	3	57	141-143	benceno	+107,7 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ S ₃	53,05 (52,93)	4,20 (4,01)	3,44 (3,31)
89		H	H	5	56	amorfo		+ 87,5 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S ₃			
90		Me	COPh	4	49	136-137	benceno	+ 79,6 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ S ₃	54,14 (54,19)	4,54 (4,36)	3,32 (3,26)
91		Me	H	5	42	amorfo		+ 55,7 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S ₃			
92		Me	COPh	2	79	amorfo		-59,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	57,67 (57,29)	4,84 (5,49)	6,73 (6,46)
93		Me	H	5	83	amorfo		-13,5 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂			
94		Me	COPh	2	60	amorfo		-4,4 (1,1, MeOH, 25)	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂			
95		Me	H	5	61	amorfo		+64,0 (1,0, MeOH, 23)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂			

TABLA III (continuación)

Compuesto nº	R ¹	R ⁵	R ²	Método de preparación (Ej. nº)	Rendimiento (%)	p.f. °C	Disolvente de recristalización	[α] _D , grado (c, disolvente, °C)
88		H	COPh	3	57	141-143	benceno	+107,7 (1,0, MeOH, 2)
89		H	H	5	56	amorfo		+ 87,5 (1,0, MeOH, 2)
90		Me	COPh	4	49	136-137	benceno	+ 79,6 (1,0, MeOH, 2)
91		Me	H	5	42	amorfo		+ 55,7 (1,0, MeOH, 2)
92		Me	COPh	2	79	amorfo		-59,0 (1,0, MeOH, 2)
93		Me	H	5	83	amorfo		-13,5 (1,0, MeOH, 2)
94		Me	COPh	2	60	amorfo		-4,4 (1,1, MeOH, 2)
95		Me	H	5	61	amorfo		+ 64,0 (1,0, MeOH, 2)

1

5

10

15

20

25

30

TABLA III (continuación)

Método de reparación (Ej. nº)	Rendi- miento (%)	p. f. °C	Disolvente de recrís- talización	[α] _D , grados (c, disol- vente, °C)	Fórmula	Análisis (%). Calculado (Encontrado)		
						C	H	N
3	57	141-143	benceno	+107,7 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ S ₃	53,05 (52,93)	4,20 (4,01)	3,44 (3,31)
5	56	amorfo	..	+ 87,5 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ S ₃			
4	49	136-137	benceno	+ 79,6 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ S ₃	54,14 (54,19)	4,54 (4,36)	3,32 (3,26)
5	42	amorfo	..	+ 55,7 (1,0, MeOH, 26)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S ₃			
2	79	amorfo	..	-59,0 (1,0, MeOH, 25)	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	57,67 (57,29)	4,84 (5,49)	6,73 (6,46)
5	83	amorfo	..	-13,5 (1,0, MeOH, 25)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂			
2	60	amorfo	..	-4,4 (1,1, MeOH, 25)	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂			
5	61	amorfo	..	+ 64,0 (1,0, MeOH, 23)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂			

1 El intenso efecto antihipertensor de los compuestos de
fórmula I y de sus sales es evidente cuando se compara con
el de ciertos compuestos antihipertensores, como se explica
a continuación. El inhibidor de la enzima convertidora de
5 angiotensina I, que convierte el decapeptido biológicamente
inactivo angiotensina I en un octapeptido activo, angiotensi-
na II, ha resultado útil como medicina antihipertensora [R.I.
Soffer, Annual Review of Biochemistry, 45, 73 (1976); M.A.
Ondetti y colaboradores, Science, 196, 441 (1977)]. A la vis-
10 ta de lo que antecede, hemos investigado las actividades far-
macológicas de los compuestos de esta invención teniendo en
cuenta la actividad inhibidora frente a la enzima.

Ensayo farmacológico 1

15 Como método de medida de la actividad de la enzima
convertidora de angiotensina I, son conocidos la biodetermi-
nación de la respuesta contráctil del músculo liso aislado
o la respuesta prensil de los animales normales y el análi-
sis bioquímico de la enzima aislada de los pulmones y otros
órganos de los animales. Se ha encontrado que el primero es
20 más ventajoso que el último para el examen de la conversión
de la angiotensina I en angiotensina II en vivo.

Por lo tanto, en el presente estudio, hemos adoptado
la biodeterminación de la respuesta contráctil del hilo de
cobaya aislado a la angiotensina I.

Medida de la actividad inhibidora de la enzima convertidora de la angiotensina I

25 El íleo aislado de cobaya se suspende en el baño pa-
ra órganos que contiene 20 ml de solución de Tyrode a 30°C,
gasificada con 95 % O₂ + 5 % CO₂. La contracción inducida
30 por la adición de angiotensina I (0,1 µg/ml) a intervalos

1 de 10 minutos fue registrada en un recticorder (Nihon Kodon)
durante 90 segundos, utilizando un captor FD (ST-1T-H, Nihon
Koden).

5 Los compuestos de ensayo se agregaron al baño 5 minutos
antes de la adición de la angiotensina I.

La actividad inhibidora de la enzima convertidora de la
angiotensina I fue calculada mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{A - B}{A} \times 100$$

10 A: intensidad contráctil de la angiotensina I antes de
la adición del compuesto

B: intensidad contráctil de la angiotensina I después
de la adición del compuesto.

15 Teniendo en cuenta el hecho de que se cree que la kini-
nasa II, que destruye la bradikina con acción contráctil
sobre el íleo de cobaya aislado, es idéntica a la enzima
convertidora de la angiotensina I, se estudió el aumento de
la respuesta contráctil a la bradikina causada por los com-
puestos de ensayo utilizando bradikina (0,005 µg/ml) en
20 lugar de angiotensina I, de acuerdo con el método antes men-
cionado.

Los resultados se encuentran en la Tabla IV. Todos los
compuestos de ensayo inhibieron la respuesta contráctil a
la angiotensina I al mismo tiempo que aumentaron la respues-
25 ta a la bradikina.

Ensayo farmacológico 2

La actividad de la enzima convertidora de la angioten-
sina I se midió por espectrofotometría de acuerdo con el mé-
todo de D.W. Cushman y H.S. Cheung [Biochem. Pharmacol., 20,
30 1637 (1971)]. Así, se midió la absorbancia del ácido hipúri-

1 co, que se libera incubando hipuril-L-histidil-L-leucina
(HHL) como sustrato en presencia de la enzima convertidora
de la angiotensina I, extraída del pulmón de conejo.

5 Medida de la actividad inhibidora de la enzima convertidora
de la angiotensina I

La mezcla de reacción es la siguiente:

Tampón fosfato 100 mM (pH 8,3)

Cloruro sódico 300 mM

HHL 5 mM

10 Inhibidor de la enzima 10^{-3} - 10^{-9} M

Enzima 5 mU

15 Se incuban a 37°C, durante 30 minutos, 0,25 ml de la
mezcla anterior y la reacción se interrumpe agregando 0,25
ml de ácido clorhídrico 1 N. A esta solución se añaden 1,5 ml
de acetato de etilo para extraer el ácido hipúrico. Se reco-
gen 1,0 ml de la capa de acetato de etilo y se evapora a se-
quedad; el residuo obtenido se disuelve en 1,0 ml de agua.
La absorbancia de esta solución se mide a 228 nm.

20 La actividad inhibidora de la enzima convertidora de
la angiotensina I se calcula mediante la siguiente fórmu-
la:

$$\text{Porcentaje de inhibición} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

25 A: absorbancia de la solución reaccionante antes de la
adición del compuesto

B: absorbancia de la solución reaccionante después de
la adición del compuesto.

Concentración del compuesto que produce una inhibición del
50 % de la enzima convertidora de la angiotensina I (CI₅₀)

30 Se incubó la solución que contenía los compuestos a una

1 concentración de $1 \times 10^{-3}M$ a $1 \times 10^{-9}M$ y se calculó el porcentaje de inhibición de cada concentración de acuerdo con la fórmula anterior y después se determinó la CI_{50} , concentración del compuesto que produce una inhibición del 50 %
5 de la actividad de la enzima.

Los resultados se encuentran en la Tabla IV.

Ensayo farmacológico 3

Se utilizaron ratas macho de la variedad Wistar, con un peso de unos 200-300 g.

10 Se insertaron unas cánulas de polietileno en la arteria carótida y en la vena yugular de ratas anestesiadas con éter. La cánula de la arteria carótida se conectó a un transductor eléctrico mientras que la cánula de la arteria yugular se conectó a un aparato de infusión continua. Después de haberse recuperado por completo de la anestesia, se infundió
15 angiotensina I intravenosamente a una dosis de 300 ng/kg mediante el aparato de infusión continua y se registró la respuesta presora mediante el polígrafo (Nihon Kodan, RM-150).

20 Los compuestos de esta invención suspendidos en una solución de tragacanto al 0,5 % se administraron por vía oral a una dosis de 0,3 ml por 100 g de peso corporal y se midió la respuesta presora a la angiotensina I infundida intravenosamente, en función del tiempo.

25 La actividad inhibidora de los compuestos frente a la enzima convertidora de la angiotensina I se expresa como porcentaje de inhibición de la respuesta presora a la angiotensina I.

30 La Tabla V muestra las variaciones del porcentaje de inhibición de los compuestos de esta invención con el tiempo.

1 po.

Ensayo de toxicidad

La toxicidad aguda de los compuestos de esta invención se encuentran en la Tabla VI.

5 Animales experimentales

Unas ratas macho de la variedad ddy-SLC (4 semanas de edad, 19-21 g de peso) se introducen en un recinto de crianza a temperatura y humedad constantes ($23 \pm 1^\circ\text{C}$, $55 \pm 5\%$) y se alimentan libremente con una dieta granulada (CE-2, Clea Japan Inc.) y agua a placer durante una semana. Las ratas que presentan un crecimiento normal son las seleccionadas para el experimento.

10

Método de administración

15 Los compuestos de ensayo se suspenden en una solución de tragacanto al 0,5 % (p.o.) o se disuelven en agua destilada (i.v., i.p.) y se administran a una dosis de 0,5 ml/20 g de peso corporal.

15

TABLA IV

Actividad inhibidora de los compuestos frente a la enzima convertidora de la angiotensina I

20

Compuesto nº	Angiotensina I $CI_{50}^* [M]$	Enzima convertidora de angiotensina I, $CI_{50}^{**} [M]$	Bradikinina $CA_{50}^{***} [M]$
2	$4,8 \times 10^{-7}$	$3,2 \times 10^{-6}$	$1,9 \times 10^{-8}$
4	$5,0 \times 10^{-8}$	$1,2 \times 10^{-7}$	$2,0 \times 10^{-9}$
6a	$4,1 \times 10^{-7}$	$6,5 \times 10^{-7}$	$1,5 \times 10^{-8}$
6b	$3,0 \times 10^{-7}$	$3,7 \times 10^{-7}$	$3,7 \times 10^{-9}$
8a	$8,5 \times 10^{-8}$	$2,5 \times 10^{-7}$	$1,4 \times 10^{-9}$
8b	$1,4 \times 10^{-7}$	$2,9 \times 10^{-7}$	$1,1 \times 10^{-9}$
10a	$8,1 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-6}$	$1,3 \times 10^{-8}$

25

30

TABLA IV (continuación)

Compuesto nº	Angiotensina I CI ₅₀ * [M]	Enzima convertidora de angiotensina I, CI ₅₀ ** [M]	Bradikina CA ₅₀ *** [M]	
1	10b	5,8 x 10 ⁻⁷	3,1 x 10 ⁻⁷	1,0 x 10 ⁻⁸
5	12	9,0 x 10 ⁻⁷	1,3 x 10 ⁻⁵	1,9 x 10 ⁻⁸
	16	2,4 x 10 ⁻⁷	4,5 x 10 ⁻⁷	2,6 x 10 ⁻⁹
	18	1,9 x 10 ⁻⁷	6,0 x 10 ⁻⁸	3,1 x 10 ⁻⁹
	22	1,7 x 10 ⁻⁷	5,4 x 10 ⁻⁷	3,9 x 10 ⁻⁹
	24	7,0 x 10 ⁻⁷	3,6 x 10 ⁻⁶	1,6 x 10 ⁻⁸
10	34	1,8 x 10 ⁻⁷	4,0 x 10 ⁻⁷	2,5 x 10 ⁻⁹
	44	5,6 x 10 ⁻⁷	2,2 x 10 ⁻⁶	5,0 x 10 ⁻⁹
	46	1,9 x 10 ⁻⁸	7,0 x 10 ⁻⁸	3,0 x 10 ⁻¹⁰
	50	5,6 x 10 ⁻⁸	2,2 x 10 ⁻⁷	7,0 x 10 ⁻¹⁰
	52	7,1 x 10 ⁻⁸	2,1 x 10 ⁻⁷	1,5 x 10 ⁻⁹
15	54	1,5 x 10 ⁻⁷	2,3 x 10 ⁻⁷	1,7 x 10 ⁻⁹
	56	4,6 x 10 ⁻⁷	1,2 x 10 ⁻⁶	5,5 x 10 ⁻⁹
	58	5,2 x 10 ⁻⁷	2,6 x 10 ⁻⁶	5,8 x 10 ⁻⁹
	60	9,2 x 10 ⁻⁸	7,5 x 10 ⁻⁸	2,0 x 10 ⁻⁹
20	64	5,0 x 10 ⁻⁷	4,2 x 10 ⁻⁷	8,0 x 10 ⁻⁹
	68	8,8 x 10 ⁻⁸	7,5 x 10 ⁻⁷	2,1 x 10 ⁻⁹
	71	4,1 x 10 ⁻⁷	3,9 x 10 ⁻⁷	9,4 x 10 ⁻⁹
	73	3,6 x 10 ⁻⁸	9,3 x 10 ⁻⁸	1,1 x 10 ⁻⁹
	75	1,4 x 10 ⁻⁷	2,0 x 10 ⁻⁷	3,1 x 10 ⁻⁹
25	77	1,2 x 10 ⁻⁷	1,9 x 10 ⁻⁷	1,3 x 10 ⁻⁹
	79	2,1 x 10 ⁻⁷	1,3 x 10 ⁻⁶	3,2 x 10 ⁻⁹
	81	1,4 x 10 ⁻⁷	2,4 x 10 ⁻⁷	9,4 x 10 ⁻¹⁰
	83	3,6 x 10 ⁻⁷	1,3 x 10 ⁻⁶	1,3 x 10 ⁻⁸
	85	2,4 x 10 ⁻⁷	3,4 x 10 ⁻⁷	3,7 x 10 ⁻⁹
30	87	4,6 x 10 ⁻⁷	7,3 x 10 ⁻⁷	2,6 x 10 ⁻⁹

1 TABLA IV (continuación)

Compuesto nº	Angiotensina I CI ₅₀ * [M]	Enzima convertidora de angiotensina I, CI ₅₀ ** [M]	Bradikinina CA ₅₀ *** [M]
5 91	7,0 x 10 ⁻⁷	3,7 x 10 ⁻⁷	1,0 x 10 ⁻⁸
93	1,4 x 10 ⁻⁷	8,4 x 10 ⁻⁷	2,9 x 10 ⁻⁹
95	8,3 x 10 ⁻⁸	1,1 x 10 ⁻⁷	3,1 x 10 ⁻⁹
96****	1,7 x 10 ⁻⁷	2,6 x 10 ⁻⁷	2,6 x 10 ⁻⁹

10 * Concentración de compuesto que produce una inhibición del 50 % de la actividad de la angiotensina I que induce la contracción del íleo de cobaya.

** Concentración de compuesto que produce una inhibición del 50 % de la enzima convertidora de la angiotensina I.

*** Concentración de compuesto que produce un aumento del 50 % de la actividad de la bradikinina que induce la contracción del íleo de cobaya.

15 **** Acido (4R)-3- [(2S)-3-mercapto-2-metilpropanoil]-4-tiazolidincarboxílico.

20

25

30

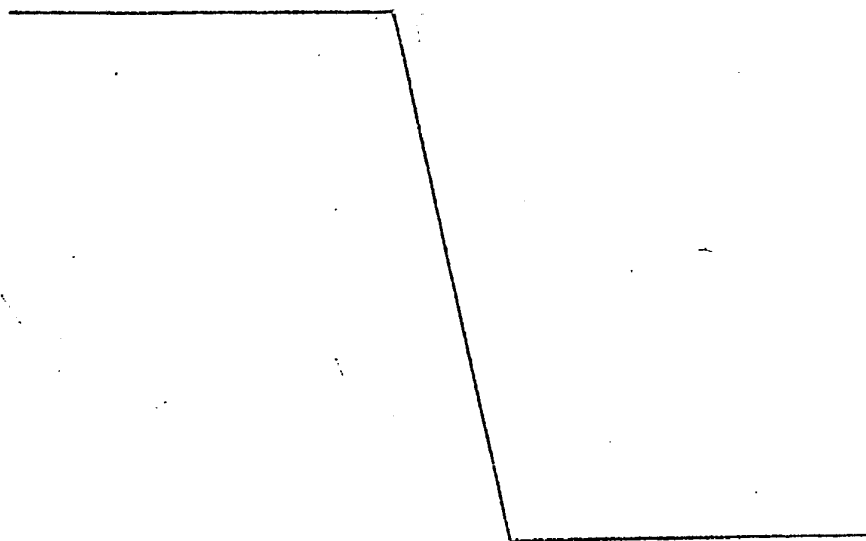


TABLA V

Compuesto nº	Dosis (mg/kg)	Inhibición (%)											
		5	15	25	35	45	55	65	75	85	95	105	115
3	1,8	35,2	40,8	26,9	17,9	14,2	14,8	6,3	9,5	5,8			
4	1,3	46,7	46,5	37,2	32,2	28,8	27,5	27,5	13,8	14,5	10,3		
45*	1,8	20,0	26,6	30,1	31,8	20,9	13,5	19,0	14,9	20,9	10,3	10,3	8,8
46	1,3	53,3	62,9	64,7	63,7	54,0	49,3	47,7	38,8	34,0	30,0	30,0	31,0
49	1,8	27,8	34,4	42,9	38,5	47,7	43,7	47,0	45,6	31,6	31,7	30,4	35,0
50	1,4	11,1	22,7	37,6	43,9	52,6	31,7	28,1	30,5	24,3	21,1	21,7	21,5
76	2,0	26,0	45,9	56,1	55,9	58,2	47,1	48,9	40,7	41,7	32,2	30,6	28,5
77	1,5	35,0	45,0	54,2	50,8	57,2	49,2	47,8	34,8	31,7	24,2	18,7	6,7

* sin disolvente

TABLA VI

Compuesto nº	p.o.		i.v.		i.p.
	DL ₅₀	DL ₅₀	DL ₅₀	DL ₅₀	
18					
46	DL ₅₀ > 10.000 mg/kg	DL ₅₀ > 1100-1300 mg/kg*	DL ₅₀ > 1000 mg/kg*		

* pH 7

1

TABLA V

Compuesto nº	Dosis (mg/kg)	Inhibición (%)						
		5	15	25	35	45	55	65
3	1,8	35,2	40,8	26,9	17,9	14,2	14,8	6,3
4	1,3	46,7	46,5	37,2	32,2	28,8	27,5	27,5
45*	1,8	20,0	26,6	30,1	31,8	20,9	13,5	19,0
46	1,3	53,3	62,9	64,7	63,7	54,0	49,3	47,7
49	1,8	27,8	34,4	42,9	38,5	47,7	43,7	47,0
50	1,4	11,1	22,7	37,6	43,9	52,6	31,7	28,1
76	2,0	26,0	45,9	56,1	55,9	58,2	47,1	48,9
77	1,5	35,0	45,0	54,2	50,8	57,2	49,2	47,8

5

10

* sin disolvente

15

TABLA VI

Compuesto nº	p.o.		i.v.	
	18			
46	DL ₅₀ > 10.000 mg/kg		DL ₅₀ > 1100-1300 mg/kg*	

20

* pH 7

25

30

TABLA V

Inhibición (%)											(min)
15	25	35	45	55	65	75	85	95	105	115	
40,8	26,9	17,9	14,2	14,8	6,3	9,5	5,8				
46,5	37,2	32,2	28,8	27,5	27,5	13,8	14,5	10,3			
26,6	30,1	31,8	20,9	13,5	19,0	14,9	20,9	10,3	10,3	8,8	
62,9	64,7	63,7	54,0	49,3	47,7	38,8	34,0	30,0	30,0	31,0	
34,4	42,9	38,5	47,7	43,7	47,0	45,6	31,6	31,7	30,4	35,0	
22,7	37,6	43,9	52,6	31,7	28,1	30,5	24,3	21,1	21,7	21,5	
45,9	56,1	55,9	58,2	47,1	48,9	40,7	41,7	32,2	30,6	28,5	
45,0	54,2	50,8	57,2	49,2	47,8	34,8	31,7	24,2	18,7	6,7	

TABLA VI

p.o.	i.v.	i.p.
ng/kg	DL ₅₀ >1100-1300 mg/kg*	DL >1000 mg/kg*

1 Los ensayos farmacológicos anteriores han permitido de-
terminar que los compuestos I de esta invención son útiles
como agentes antihipertensores. Los compuestos pueden ser ad-
ministrados con una combinación de diuréticos tales como hi-
5 droflumetiazida, furosemida, y bumetanida igual que los
otros agentes antihipertensores. Los compuestos pueden ser
administrados por vía oral o parenteral. Las dosis adoptan
las formas de tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, suposi-
10 torios, inyecciones, etc. En el tratamiento de la hiperten-
sión, estos preparados pueden contener no solamente los ex-
cipientes generales sino también otros agentes antihiperten-
sores tales como reserpina, α -metildopa, guanetidina, clo-
nidina, hidralazina, etc. La dosis se ajusta de acuerdo con
15 los síntomas, formas de administración, etc., pero habitual-
mente la dosis diaria es de 1 a 5000 mg, preferiblemente 10
a 1000 mg, en una o en varias dosis fraccionadas.

EJEMPLOS DE FORMULACION

(1) Droga oral

a. Tableta

20	Compuesto 46	30 mg
	Lactosa	150 mg
	Celulosa cristalina	50 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	7 mg
	Estearato magnésico	<u>3 mg</u>
25	Total	240 mg
	Compuesto 46	150 mg
	Lactosa	60 mg
	Celulosa cristalina	30 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	7 mg
30	Estearato magnésico	<u>3 mg</u>
	Total	250 mg

1	Compuesto 49	50 mg
	Lactosa	120 mg
	Celulosa cristalina	60 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	7 mg
5	Estearato magnésico	<u>3 mg</u>
	Total	240 mg
	Compuesto 81	100 mg
	Lactosa	95 mg
10	Celulosa cristalina	45 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	7 mg
	Estearato magnésico	<u>3 mg</u>
	Total	250 mg

Las tabletas pueden ser tratadas con el recubrimiento en película habitual y además con un recubrimiento azucarado.

b. Gránulos

	Compuesto 46	30 mg
	Polivinilpirrolidona	25 mg
	Lactosa	385 mg
20	Hidroxipropilcelulosa	50 mg
	Talco	<u>10 mg</u>
	Total	500 mg
	Compuesto 73	150 mg
	Polivinilpirrolidona	20 mg
25	Lactosa	280 mg
	Hidroxipropilcelulosa	40 mg
	Talco	<u>10 mg</u>
	Total	500 mg

30

1	c. <u>Polvo</u>	
	Compuesto 46	30 mg
	Lactosa	500 mg
	Almidón	440 mg
5	Sílice coloidal	<u>30 mg</u>
	Total	1000 mg
	Compuesto 46	300 mg
	Lactosa	230 mg
	Almidón	440 mg
10	Sílice coloidal	<u>30 mg</u>
	Total	1000 mg
	Compuesto 95	250 mg
	Lactosa	240 mg
15	Almidón	480 mg
	Sílice coloidal	<u>30 mg</u>
	Total	1000 mg
	d. <u>Cápsulas</u>	
	Compuesto 46	30 mg
20	Lactosa	102 mg
	Celulosa cristalina	56 mg
	Sílice coloidal	<u>2 mg</u>
	Total	190 mg
	Compuesto 50	100 mg
25	Lactosa	60 mg
	Celulosa cristalina	38 mg
	Sílice coloidal	<u>2 mg</u>
	Total	200 mg
30		

1	Compuesto 22	200	mg
	Glicerol	179,98	mg
	p-Hidroxibenzoato de butilo	<u>0,02</u>	mg
	Total	380,00	mg
5	Compuesto 46	30	mg
	Glicerol	349,98	mg
	p-Hidroxibenzoato de butilo	<u>0,02</u>	mg
	Total	380,00	mg

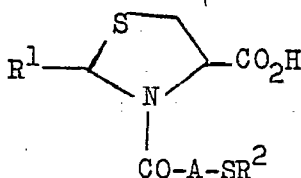
(2) Inyección

10 a. En 1 ml de una solución acuosa a pH 6,5-7,0 se disuelven de 1 a 30 mg del compuesto 46.

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de derivados del ácido 4-tiazolidincarboxílico de fórmula:



20

donde

25

R¹ es mercaptoalquilo inferior, acilmercapto-alquilo inferior, alquilo superior, cicloalquilo, aralquilo, fenilo, furilo, tienilo, piridilo, naftilo, alquilo superior sustituido, cicloalquilo sustituido, aralquilo sustituido, fenilo sustituido, furilo sustituido, tienilo sustituido, piridilo sustituido o naftilo sustituido, donde el o los sustituyentes son alquilo infe-

30

1 rior, hidroxí, mercapto, alcoxi inferior, alquilen-
 dioxí inferior, aciloxi, acilmercapto, halógeno, ni-
 tro, amino, alquilamino inferior, acilamino o carbo-
 xi;

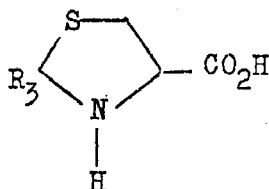
5 R² es hidrógeno o benzoilo;

A es alquílono lineal o ramificado de 1 a 3 átomos de
 carbono;

y sales del mismo, cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un ácido de fórmula(II):

10



15

donde R₃ es acilmercapto alquilo inferior, alquilo superior,
cicloalquilo, aralquilo, fenilo, furilo, tienilo, piridilo,
naftilo, alquilo superior sustituido, cicloalquilo sustitui-
do, aralquilo sustituido, fenilo sustituido, furilo susti-
tuido, tienilo sustituido, piridilo sustituido o naftilo
20 sustituido, donde el o los sustituyentes son alquilo infe-
rior, hidroxí, alcoxi inferior, alquilendioxí inferior,
aciloxi, acilmercapto, halógeno, nitro, alquilamino inferior,
acilamino o carboxi, con un compuesto de fórmula:



25

donde A es alquílono lineal o ramificado de 1 a 3 átomos de
carbono e Y es hidroxí o halógeno, Z es R⁴ - S - o halóge-
no, y R⁴ es benzoilo o bencilo;

b) cuando Z es halógeno, hacer reaccionar el producto obte-
nido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula:

30



1 donde M es bencilo o benzoilo; y

c) opcionalmente, hidrolizar o reducir los compuestos obtenidos.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R¹ es 2,6-dimetil-5-heptenilo, ciclohexilo, S-acetil-2-mercaptoetilo, 2-mercaptoetilo, bencilo, fenilo, 4-metilfenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-fluorfenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-acetaminofenilo, 4-benciloxicarbonilaminofenilo, 2-carboxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-benzoxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-benciloxicarboniloxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 5-cloro-2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3-metoxifenilo, 2-hidroxi-4-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 1-naftilo, 2-furilo, 2-(5-metil)furilo, 2-tienilo, 3-piridilo ó 4-piridilo.

15 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R² es hidrógeno o benzoilo.

20 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde A es -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂- ó -CH(CH₃)CH₂-.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
25 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO 4-TIAZOLIDINCARBOXILICO.

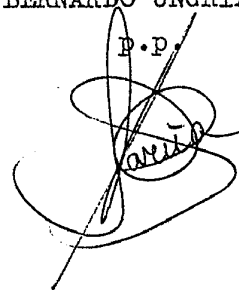
30

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

5 Madrid, 6 abril 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Bernardo Ungria', written over a circular stamp or mark. The signature is somewhat stylized and overlaps with the text 'P.P.' and the name 'BERNARDO UNGRIA' above it.

10

15

20

25

30