

405892



9 SEP

Int. Cl.: C07F, A61K

P.- 71.712
file 15 455/1A B1

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET LEO

entidad sueca

establecida en Hälsovägen, Helsingborg, Suecia

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES
SECUNDARIOS DEL ACIDO FOSFORICO FARMACEUTICAMENTE VA-
LIOSOS"

(Clase Internacional C07c, A61k)

28-9-72

-1-

POOR
QUALITY

405892



La presente invención se refiere a nuevos ésteres secundarios de ácido fosfórico y a sales de los mismos, que tienen propiedades farmacológicas valiosas, así como a procedimientos para prepararlos. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y a métodos de tratamiento con ellas.

Todos los compuestos tienen fuerte actividad como inhibidores selectivos de prostaglandinas o de compuestos con estructuras relacionadas con las prostaglandinas presentes en la naturaleza y que tienen el mismo tipo de actividades que estas. También se oponen selectivamente a la sustancia de reacción lenta (SRL), un hidroxiaácido insaturado de naturaleza lípida relacionado con las prostaglandinas, e inhiben la formación de 3',5'-monofosfato de adenosina (MPA cíclico), componente clave de la respuesta celular a sucesos extracelulares, que está interrelacionado con la acción de la prostaglandina.

Como muchas sustancias con propiedades de bloqueo de receptor, por ejemplo ciertos agentes adrenérgicos de bloqueo en beta, los compuestos de la invención ejercen también una actividad estimulante intrínseca de los músculos lisos, en este caso.

Las prostaglandinas (abreviadas como PG en lo sucesivo) son un grupo nuevo de sustancias biológicamente activas que afectan a muchos procedimientos fisiológicos importantes,

405892



en gran parte por influencia sobre el metabolismo intracelular. Véase, por ejemplo, E.W. Horton en "Prostaglandins" ("Prostaglandinas") (Monografías, Endocrinología, vol. 7, 1972; Springer-Verlag).

5 Se hallan detalles sobre la química de las PG, por ejemplo, en un examen por P.W. Ramwell y otros, en "Progress in the chemistry of fats and other lipids" ("Avances en la química de grasas y otros lípidos), vol. IX, p. 231.

También es sabido que compuestos con estructura
10 semejante a la de las PG presentes en la naturaleza pueden tener efectos similares. Véase, por ejemplo, P.W. Ramwell y otros, Nature 221 (1959) 1251, W. Lippman, J.Pharm.Pharmacol. 22 (1970) 65, J. Fried y otros, J. Am.Chem. Soc. 97 (1971) 7319, y M.S. Crossley, Tetrahedron Letters (1971),
15 3327.

La evidencia de que las PG están implicadas en gran número de procedimientos fisiológicos y patológicos está acumulándose rápidamente. Dos áreas principales en las que estos compuestos desempeñan un importante papel fisiológico son el control de la fertilidad y la regulación de
20 la circulación de la sangre. Además, las PG tienen potentes acciones farmacológicas sobre el músculo liso en otros órganos diversos, tales como los conductos gastrointestinal y respiratorio. También están implicadas en los sucesos siguientes al estímulo de nervios, tanto centralmente como en la
25

405892



periferia, así como en el procedimientos de lipólisis. También hay indicaciones de que las PG desempeñan un papel importante en diferentes desórdenes oftálmicos.

En el área de la reproducción, las PG están implicadas de varias maneras. Es sabido, por ejemplo, que unas cantidades de PG suficientes para afectar a los músculos lisos del conducto genital femenino son introducidas con el semen, y así promueven probablemente la concepción. Al final del embarazo aumentan los niveles de PG en el plasma y el fluido amniótico, lo que a su vez inicia el comienzo de los dolores del parto. Este último efecto de las PG está siendo usado actualmente en terapéutica.

Los efectos circulatorios de las PG son en general vasodepresores, aunque en algunos casos la PGF puede causar un aumento de la tensión sanguínea. No se ha aclarado aún la forma en que las PG contribuyen normalmente a la regulación de la circulación de la sangre.

En el conducto gastrointestinal las PG causan generalmente la contracción del músculo liso. Se cree que ciertas clases de diarrea son causadas por altos niveles de PG en el plasma. En los pulmones, la PGF causa broncoconstricción, mientras que la PGE tiene el efecto opuesto. En el estímulo de los nervios se desprenden PG y, al menos en los nervios periféricos, parecen contrarrestar el resultado del estímulo.

405892



Los efectos de las PG se obtienen en general con cantidades muy pequeñas de los compuestos, y esta observación, junto con el hecho de que las PG estén ampliamente distribuidas en el organismo, apuntan a un papel importante de estos compuestos en mecanismos homeostáticos. Sin embargo, aunque se conocen tantos efectos farmacológicos importantes de las PG, la naturaleza exacta de sus implicaciones fisiológicas se entiende pobremente. Ello es debido en parte al hecho de que no se ha dispuesto hasta ahora de compuesto inhibitorio adecuado.

Por tener efectos fisiológicos y farmacológicos muy pronunciados, se podría prever sin riesgo que las PG desempeñarían también un papel importante en los estados patológicos. Por tanto, hay ahora evidencia rápidamente creciente de ello, hecho que da más énfasis a la necesidad de disponer de agentes inhibidores de prostaglandina. Así, las PG están implicadas en procedimientos inflamatorios de diversas clases, tales como quemaduras, dermatitis de contacto y reacciones anafilácticas. En estos casos, se ha sugerido que las PG son mediadoras de la reacción. Un estado importante, por ejemplo, en el que se considera que las PG tienen significado etiológico, es el asma bronquial. En relación con ello es interesante mencionar que también se produce durante la anafilaxis, por ejemplo en el asma bronquial, una sustancia muy parecida química y farmacológicamente a

405892



las prostaglandinas, concretamente la Sustancia de reacción lenta (SRL, véase Strandberg, K. y Uvnäs, B., en Acta Physiol. Scand. 82 (1971) p. 358). Por tanto, la posibilidad de contrarrestar el efecto de esta sustancia es también muy deseable.

5 Frente al fundamento de la anterior información, es evidente que el uso de sustancias inhibidoras de la prostaglandina puede tener como resultado importantes avances terapéuticos. La inhibición de diversas reacciones inflamatorias, mejora del asma bronquial, regulación de la circulación de la sangre, y el control de la hipermotilidad gastrointestinal son
10 unos pocos ejemplos de efectos terapéuticos esperados de tales compuestos. Por tanto, al aumentar el conocimiento acerca de las funciones de las PG, la utilidad de los inhibidores se hará sin duda aún más evidente. No solo se mejorarán los estados
15 caracterizados por una formación aumentada de PG, sino que también se puede influir sobre ciertos procedimientos fisiológicos normales cuando así se desee, tales como, por ejemplo, la concepción.

 Además, puede haber avances terapéuticos como resultado de la administración de ésteres de la presente invención
20 antes, al mismo tiempo o después de la administración de PG, para evitar los efectos secundarios causados por las PG, por ejemplo diarrea, náusea, vómitos, reacciones del tejido local y pirexia.

25 Con la expresión "prostaglandinas" (PG) según se usa

405892



en la presente exposición se pretenden cubrir las prostaglandinas y estructuras semejantes, según se ha indicado antes, de origen natural así como sintético.

Además, los ésteres de la invención ejercen una acción
5 inhibidora sobre la formación, estimulada por hormonas, de 3',5'-
monofosfato de adenosina (MPA cíclico). El MPA cíclico se forma a partir de ácido adenosin-5'-trifosfórico (ATP) por acción de adenilciclase, sistema enzimático contenido en la membrana
de plasma. Las hormonas tienen influencia sobre este complejo
10 de enzima, y por ello sobre la concentración intracelular del
MPA cíclico. Las células responden a los cambios de niveles de
MPA cíclico por cualquiera que sea el mecanismo disponible para las diferentes células. Parece probable que los compuestos
que influyen en la formación de MPA cíclico tengan valor tera-
15 péutico, cuando se disponga de un conocimiento en aumento sobre la mala función celular en diferentes estados patológicos. Véase, por ejemplo, G.A. Robinson y otros, en "Cyclic
AMP" (MPA cíclico), Academic Press, 1971.

Se ha hallado ahora, sorprendentemente, que ciertos
20 ésteres de ácido fosfórico secundarios sintéticos simples,
de la estructura que se muestra más adelante, son muy buenos
inhibidores selectivos de las PG y de los compuestos con actividad de prostaglandina, y que también se oponen selectivamente a la Sustancia de reacción lenta (SRL). Estos efectos
25 se muestran en los ejemplos nº 33-38.

405892



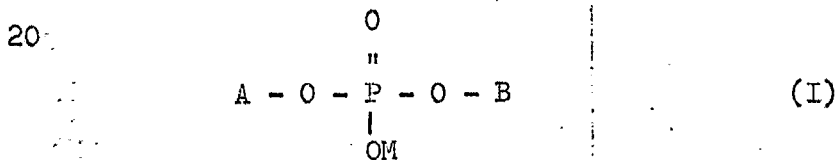
El efecto inhibidor de los ésteres de la invención sobre la formación de NFA cíclico se describe en el ejemplo nº 39.

Además, los ésteres de la invención ejercen una actividad estimulante de los músculos lisos, como se demuestra en los ejemplos nº 40-42.

Dado que los compuestos de la invención se producen sintéticamente, tienen una estructura definitiva, y, desde luego, están sustancialmente exentos de impurezas inactivas o menos activas, y de materiales de composición y estructura similares y/o indefinidas.

Algunos de los compuestos según la invención, por ejemplo el hidrogenofosfato de bis-(dietilestilbestrol), pueden poseer un cierto efecto estrógeno. Tales compuestos pueden ser usados primordialmente en los casos en que tal efecto adicional es deseable o no tiene importancia.

Según la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos que tienen la fórmula general:



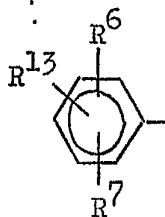
o derivados funcionales de ellos, donde M es hidrógeno o un catión inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, y

405892



donde A y B, independientemente el uno del otro, son:

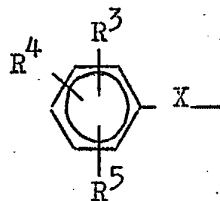
5



donde uno y solo uno de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R¹³ re-
presenta siempre un grupo R situado en posición orto, meta
o para en relación al grupo éster de ácido fosfórico, tenien-
do el grupo R la fórmula:

10

15



donde X de R es un enlace covalente; o una cadena hidrocar-
bonada recta que tiene de uno a cuatro átomos de carbono,
y que es saturada o contiene un doble enlace;
donde la anterior X puede estar sustituida con como máximo
dos sustituyentes elegidos de entre:

alcohilo inferior; alquenilo inferior; oxo; hidro-
xilo; alcoxi inferior; -OCOR¹⁴; ciclopentilo; ciclohexilo; fe-
nilo; bencilo; alcoholideno inferior; y bencilideno; con la

405892

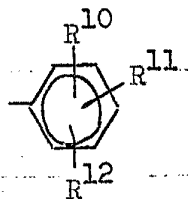


5 salvedad de que no haya más de un grupo oxo presente en X; de que no esté presente en X más de uno de los sustituyentes; hidroxilo; alcoxi inferior y $-\text{OCOR}^{14}$; de que no esté presente en X más de uno de los sustituyentes: ciclo-
pentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y bencilideno; y de que el sustituyente oxo, si está presente, esté situado siempre en cualquiera de los extremos de X, cuando X tiene más de un átomo de carbono.

10 En los anteriores sustituyentes de X, el fenilo, bencilo y bencilideno pueden estar sustituidos en posición m- ó p-, con un sustituyente elegido de entre; alcoholo inferior, alcoxi inferior; -F, -Cl, -Br y $-\text{CF}_3$;

15 El grupo oxo de X puede estar también en forma de cetal de un alcohol alifático inferior; donde B en la anterior fórmula general (I) puede ser también:

20 alcoholo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono inclusive; cicloalcoholo, es decir, ciclopentilo o ciclohexilo; 1- ó 2-naftilo; todos los cuales, bajo esta definición de B, están opcionalmente mono- o disustituidos con alcoholo inferior, alcoxi inferior, -F, -Cl, -Br ó $-\text{CF}_3$; o



405892



donde los anteriores R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12}
y R^{13} son iguales o diferentes, y son:

5 hidrógeno; alcoholo inferior; alquienilo infe-
rior; alcoxi inferior; hidroxilo; $-O-CO-R^{14}$; $-O-P(OH)_2$;
 $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-CF_3$; $-CN$; $-NO_2$; $-COOR^9$; $-CH_2COOR^9$;
 $-OCH_2COOR^9$; $-CO-R^{14}$; $-CONR^8$; $-CH_2CONR^8$; $-OCH_2CONR^8$; $-NR^8$;
 $-NR^8-CO-R^{14}$; $-CH_2NR^8$ 6 $-CH_2NR^8-CO-R^{14}$;

con la salvedad de que siempre uno, y solo uno,
de los sustituyentes R^6 , R^7 y R^{13} sea R;

10 donde R^8 es hidrógeno o alcoholo inferior;

donde R^9 es alcoholo inferior o M, donde M tiene el signi-
ficado anterior; y donde R^{14} es alcoholo inferior.

15 Cuando $B = A$, lo que tiene como resultado éste-
res de ácido fosfórico secundarios simétricos, y X es un
enlace covalente, al menos dos de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y
 R^{13} son sustituyentes distintos del hidrógeno.

 Cuando X de R en A lleva un sustituyente oxo
y tiene más de dos átomos de carbono en la cadena hidrocar-
bonada recta, B es entonces;

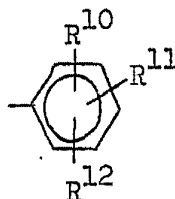
20 alcoholo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono
inclusive; cicloalcoholo, es decir, ciclopentilo o ciclo-
hexilo; 1- ó 2-naftilo; 2-, 3- ó 4-bifenililo; todos los
cuales, en esta definición de B, están opcionalmente mono-
ó disustituídos con alcoholo inferior, alcoxi inferior,

25 $-F$, $-Cl$, $-Br$ ó $-CF_3$; ó

405892



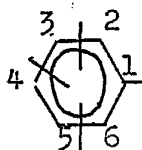
5



donde R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen el significado anterior.

10

En esta exposición, con la presentación estructural de un núcleo de benceno sustituido según la fórmula básica:



15

se pretenden cubrir todas las variantes respecto a las posiciones de los tres sustituyentes no fijos, es decir, sustitución 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- y 3,4,5-.

20

En esta exposición, la expresión "inferior" significa que el grupo mencionado contiene de uno a cuatro átomos de carbono, inclusive. Así, alcohol inferior, alqueno inferior y alcoxi inferior incluyen, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, vinilo, isopropenilo,

25



l-propenilo, alilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario y butoxi terciario.

Entre los cationes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables bajo la anterior definición de N se pueden mencionar los derivados de los siguientes metales y aminos:

metales: calcio, potasio y sodio

aminas: monoetanolamina, dietanolamina, dimetilaminoetanol, N-metilglucamina, trishidroximetilmetilamina, norfolina o similares.

Entre los compuestos cubiertos por la anterior fórmula general (I), se prefieren aquellos en los que B es igual que A, o en los que B es arilo sustituido o no sustituido, particularmente fenilo sustituido según la definición anterior, o fenilo no sustituido.

Cuando B es un grupo alcoholo sustituido o no sustituido, se prefieren aquellos compuestos en los que este grupo alcoholo contiene al menos cuatro átomos de carbono.

Respecto a los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{13} , se prefiere que al menos dos de dichos sustituyentes, además del que es R, sean hidrógeno.

Respecto a los sustituyentes R^{10} , R^{11} y R^{12} , se prefiere que al menos uno de dichos sustituyentes sea

405892



hidrógeno.

También se prefiere que, además del que es R, al menos uno de los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} sea diferente del hidrógeno.

5 Respecto al sustituyente R, se prefieren aquellos compuestos en los que R está situado en una de las posiciones m- y p- respecto al grupo éster de ácido fosfórico secundario.

10 Si todos los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son hidrógeno excepto el que es R, se prefiere que X sea una cadena hidrocarbonada sustituida recta.

15 Cuando X es una cadena hidrocarbonada recta, se obtienen compuestos preferidos si X está sin sustituir o lleva uno o dos sustituyentes elegidos de entre alcoholo inferior y alqueno inferior.

20 También se obtienen compuestos preferidos si X es una cadena hidrocarbonada recta que lleve un sustituyente elegido de entre hidroxilo, alcoxi inferior, y $-O-CO-R^{14}$; y/o un sustituyente elegido de entre ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, alcoholideno inferior, bencilideno y bencilideno sustituido.

25 Cuando X es una cadena hidrocarbonada recta sustituida con un grupo oxo, se obtienen compuestos preferidos si X no tiene más sustituyentes, o si lleva un susti-



tuyente elegido de entre alcoholo inferior, alqueno inferior, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido, bencilideno y bencilideno sustituido.

5 Cuando, X es una cadena hidrocarbonada recta que tiene al menos dos átomos de carbono y está sustituida con un grupo oxo, se obtienen compuestos preferidos si el grupo carbonilo de X está unido al núcleo de benceno de R.

10 Respecto a X, se prefieren aquellos compuestos en los que X es una cadena hidrocarbonada recta que tiene como máximo tres átomos de carbono.

Otro grupo de compuestos preferidos son aquellos en los que los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} , excepto el que es R, se eligen de entre hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, $-O-CO-R^{14}$,
 15 $-O-P(OM)_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$ y $-CF_3$.

20 Se prefiere que como máximo uno de los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} consista en el grupo $-O-P(OM)_2$, y que dicho grupo, que confiere

solubilidad en agua a los compuestos así obtenidos, esté situado preferiblemente en R o en B, cuando B es un grupo fenilo sustituido, y esté situado en posición m- ó p-
 25 respecto a X o respecto al grupo éster de ácido fosfórico secundario, respectivamente.

405892



5 Si se eligen de entre $-\text{COCR}^9$, $-\text{CH}_2\text{COCR}^9$,
 $-\text{OCH}_2\text{COCR}^9$, $-\text{CONR}_2^8$, $-\text{CH}_2\text{CONR}_2^8$, $-\text{CCH}_2\text{CONR}_2^8$, $-\text{NR}_2^8$,
 $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{R}^{14}$, $-\text{CH}_2\text{NR}_2^8$ y $-\text{CH}_2\text{NR}^8-\text{CO}-\text{R}^{14}$, preferiblemente
solo uno de los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} ,
y solo uno de los sustituyentes R^{10} , R^{11} y R^{12} constitu-
yen un sustituyente de dicho grupo.

10 Si se elige de entre $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ y $-\text{CF}_3$,
preferiblemente como máximo dos de los sustituyentes
 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} constituyen un
sustituyente de dicho grupo.

También se obtienen compuestos preferidos
cuando al menos dos de los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ,
 R^7 y R^{13} , excepto el que es R, se eligen de entre alcohilo
inferior, alcoxi inferior, hidroxilo y $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{14}$.

15 Cuando B es un grupo fenilo sustituido, los
sustituyentes R^{10} , R^{11} y R^{12} se eligen preferiblemente
de entre alcohilo inferior, alcoxi inferior, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, y
 $-\text{CF}_3$.

20 Otro grupo de compuestos preferidos son aquellos
en los que al menos dos de los sustituyentes R^3 , R^4 y R^5
se eligen del grupo que consta de alcoxi inferior, hidró-
xilo y $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{14}$, y el tercer sustituyente, si no se elige
de dicho grupo, es hidrógeno o alcohilo inferior; donde
los sustituyentes R^6 , R^7 y R^{13} , excepto el que es R, se
25 eligen de entre hidrógeno, alcohilo inferior y alcoxi in-



ferior; y donde el grupo B, si no es igual que A, se elige de entre alcoholo que tiene al menos cuatro átomos de carbono, y fenilo sustituido, donde los sustituyentes R¹⁰, R¹¹ y R¹² se eligen de entre hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, -F, -Cl, y -CF₃.

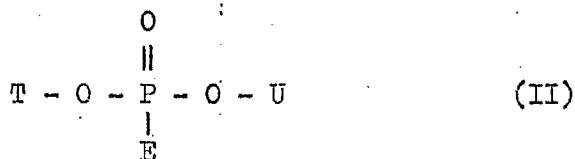
5

El siguiente es un procedimiento general (Método 1) para preparar los compuestos que tienen la anterior fórmula (I).

10

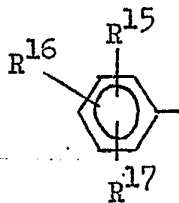
Método 1. Haciendo reaccionar en una o más etapas, comprendiendo opcionalmente una oxidación, un compuesto T-OH, o un derivado funcional del mismo, y un compuesto U-CH, o un derivado funcional del mismo, con un derivado reactivo de ácido fosfórico o fosforoso, para formar un compuesto

15



20

donde T y U, el uno independientemente del otro, son



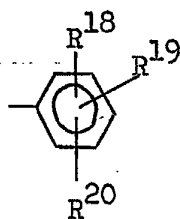
25

405892



donde R^{15} , R^{16} y R^{17} representan o pueden ser convertidos por métodos conocidos en R^6 , R^{13} y R^7 , respectivamente; y donde U puede ser también: alcoholito que tiene de uno a ocho átomos de carbono, inclusive, cicloalcoholito, es decir, ciclopentilo o ciclohexilo, 1- ó 2-naftilo, todos los cuales, bajo esta definición de U, están opcionalmente mono- o disustituídos con alcoholito inferior, alcoxi inferior, -F, -Cl, -Br ó CF_3 ; ó

10



15

donde R^{18} , R^{19} y R^{20} representan o pueden ser convertidos por métodos conocidos en R^{10} , R^{11} y R^{12} , respectivamente; y donde E es igual a OH, o puede ser convertido en OH por métodos conocidos, siendo convertidos los grupos R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y E, si se requiere, por métodos usuales, en R^6 , R^{13} , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y OH, respectivamente, de tal manera que cada grupo de los compuestos implicados sea compatible con el procedimiento en cuestión y esté protegido si es necesario, para formar dicho compuesto que tiene la fórmula general (I).

25



El anterior método general 1 se ilustra mediante los siguientes procedimientos (Métodos 2 - 7).

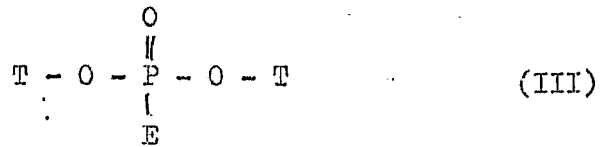
5 Método 2. Procedimiento según el anterior método (1), caracterizado por hacer reaccionar el compuesto T-OH, o un derivado funcional del mismo, con un derivado reactivo de ácido fosfórico, para formar un éster de ácido fosfórico primario, T-O-P(O)(OH)₂, o un derivado reactivo del mismo, y hacer reaccionar luego dicho éster de ácido fosfórico o derivado reactivo del mismo con el compuesto U-OH, o un derivado funcional del mismo, para formar el compuesto (II);

10 Método 3. Procedimiento según el anterior método 1, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto U-OH, o un derivado funcional del mismo, con un derivado reactivo de ácido fosfórico, para formar un éster de ácido fosfórico primario, U-O-P(O)(OH)₂, o un derivado reactivo del mismo, y hacer reaccionar luego dicho éster de ácido fosfórico o derivado reactivo del mismo con el compuesto T-OH, o un derivado funcional del mismo, para formar el compuesto (II);

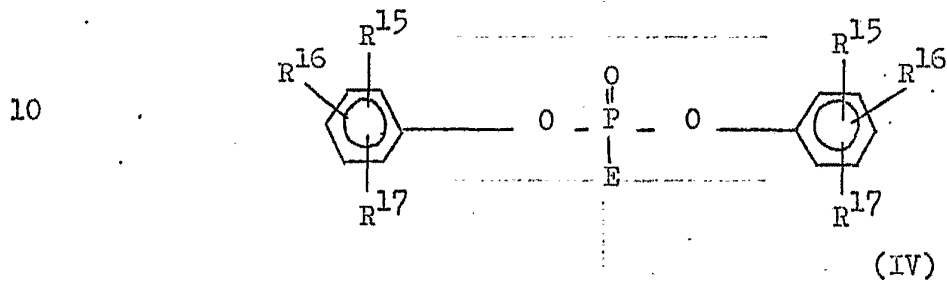
15 Método 4. Procedimiento según el anterior método 1, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto T-OH, o un derivado funcional del mismo, con un derivado reactivo de ácido fosfórico, para formar el compuesto:

20

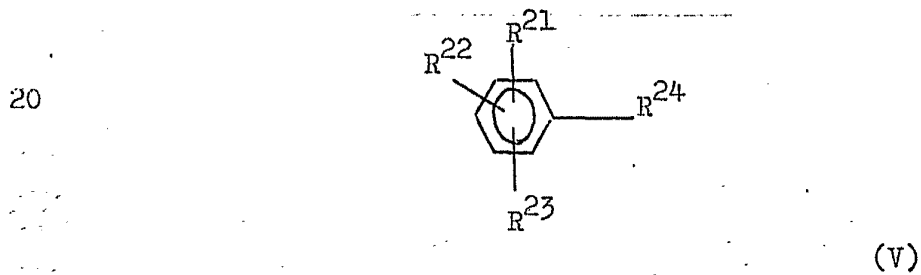
405892



5 Método 5. Procedimiento según el anterior método 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



15 donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son diferentes de R, con un compuesto de fórmula general

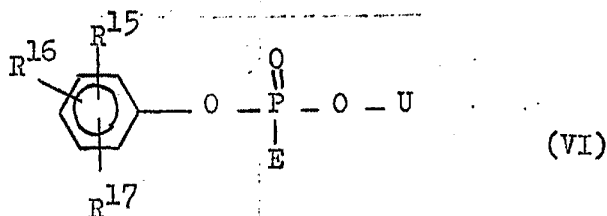


25

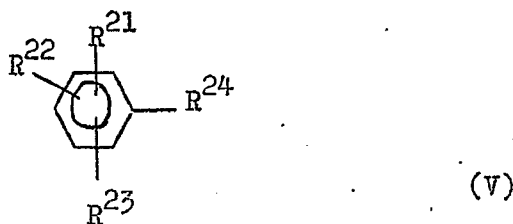


donde R_{21} , R_{22} y R_{23} representan o pueden ser convertidos por métodos conocidos en R^3 , R^4 y R^5 , respectivamente, y R^{24} es un grupo que cuando reacciona con el anterior R^{16} forma un grupo $-R^{25}-$ que representa o puede ser convertido por métodos conocidos en el grupo $-X-$. Teniendo R , R^3 , R^4 , R^5 y X el significado dado en la anterior fórmula general (I).

Método 6. Procedimiento según el anterior método 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son diferentes de R , con un compuesto de fórmula general

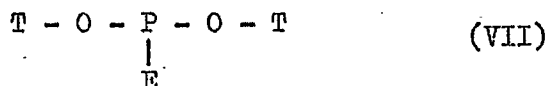


405892



donde R^{21} , R^{22} y R^{23} representan o pueden ser convertidos por métodos conocidos en R^3 , R^4 y R^5 , respectivamente, y R^{24} es un grupo que cuando reacciona con el anterior R^{16} forma un grupo $-R^{25}-$ que representa o puede ser convertido por métodos conocidos en el grupo $-X-$. Teniendo R , R^3 , R^4 , R^5 y X el significado dado en la anterior fórmula general (I).

Método 7. Procedimiento según el anterior método 1, caracterizado por hacer reaccionar el compuesto T-OH, o un derivado funcional del mismo, con un derivado reactivo de ácido fosforoso, para formar un compuesto



que luego, en una o más etapas, incluyendo una oxidación, es transformado en el compuesto (III).

En los anteriores métodos 2 - 7, los símbolos T, U y E tienen el significado dado en el método I.

Los ésteres de ácido fosfórico primarios T-O-P(O)(OH)₂ y U-O-P(O)(OH)₂, o sus derivados reactivos, antes usados en los métodos 2 y 3 respectivamente, se preparan según métodos conocidos.

Los métodos 1 - 7 antes dados se ilustran más mediante los siguientes procedimientos (Métodos 8 - 10),



donde los símbolos T, U y E tienen el significado antes dado en el método 1.

Método 8. Procedimiento según el método 2 o 3 anterior, caracterizado por hacer reaccionar un éster de ácido fosfórico primario, de fórmula general $T-O-P(O)(OH)_2$, con un compuesto de fórmula general $U-OH$, o un éster de ácido fosfórico primario de fórmula general $U-O-P(O)(OH)_2$ con un compuesto de fórmula general $T-OH$, en presencia de un agente activador que tenga la capacidad de transformar a dichos ésteres en derivados activos de los mismos, para formar el compuesto (II).

Entre los agentes activadores concebibles se pueden mencionar los siguientes: carbodiimidas, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida o di-4-tolilcarbodiimida; cloruros de sulfonilo orgánicos, por ejemplo cloruro de 4-toluensulfonilo, cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo o cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo; 1,1'-carbonil-bis-imidazol; cloruro cianúrico; compuestos de N-alcohol-5-fenilisoxazolio; éster bis-2-piridílico del ácido carbónico; derivados de ácidos carboxílicos, por ejemplo anhídridos y cloruros de ácido; derivados de ácido diarilfosfórico, por ejemplo difenilfosforocloridato; tricloroacetitrilo; y etoxiacetileno.

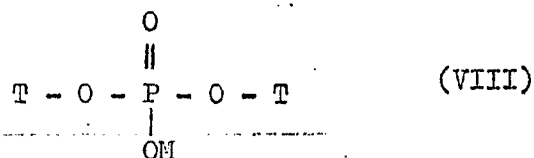
Método 9. Procedimiento según el anterior método 4, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de

405892



fórmula general T-OH con un compuesto de fórmula general E-P(O)(Hal)₂, donde E es diferente de OH y Hal es halógeno, para formar el compuesto (II), donde E es diferente de OH, y luego, por métodos conocidos, convertir dicho compuesto en el compuesto

5



10

Entre los compuestos concebibles de fórmula general E-P(O)(Hal)₂ se pueden mencionar los siguientes: oxiclорuro de fósforo; fosforodichloridato de bencilo; fosforodichloridatos de alcoholo; dichloridatos fosforamídicos, por ejemplo dichloruro N-metilfosforamídico; fosforodichloridatos de alcoholo en los que el grupo alcoholo está sustituido con uno o más grupos que retiran electrones, por ejemplo fosforodichloridato de trichloroetilo, fosforodichloridato de 2-cianetilo y fosforodichloridato de fenacilo; fosforodichloridatos de arilo en los que el núcleo de benceno tiene uno o más grupos que retiran electrones, situados en posición o- y/o p- respecto al resto de ácido fosfórico, por ejemplo fosforodichloridatos de 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo o 2-clorometil-4-nitrofenilo.

15

20

25



Método 10. Procedimiento según el anterior método 5 o 6, donde entre las reacciones concebibles para formar el grupo X en el anterior compuesto (II) o (III), o para formar un grupo R²⁵ que pueda ser convertido en X por métodos usuales, se pueden mencionar las siguientes reacciones con nombre: síntesis de éster acetoacético, condensación de benzoina, síntesis cetónica de Blaise, reacción de Buchner-Curtius-Schlotterbeck, condensación de Claisen-Schmidt, reacción de Friedel-Crafts, redistribución de Fries, reacción de Grignard, reacción de Houben-Hoesch, condensación de Knoevenagel, síntesis de éster malónico, reacción de Nencki y reacción de Wittig. Se hallan referencias a estos tipos de reacciones, por ejemplo, en The Merck Index (Indice Merck), 8ª ed., 1968, en el artículo "Organic name reactions" (Reacciones orgánicas con nombre), p. 1137.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar pero no a limitar el ámbito de la invención.

20

Ejemplo 1

Una solución de 5,12 g de 1-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)-etano (Ej. 8) en 20 ml de piridina seca es añadida lentamente (20 min.) con agitación, a una solución de 0,46 ml de oxiclóruo de fósforo en 10 ml de piridina seca, a una temperatura de -15°C.

405892



La mezcla de reacción es mantenida luego a 0°C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente durante 50 horas. Luego se añade agua, y la solución resultante es vertida en un embudo separador que contiene 150 ml de ácido clorhídrico 5 M y 150 ml de acetato de etilo. La fase orgánica es separada y lavada con agua y solución saturada de sulfato disódico, y finalmente es secada con sulfato disódico anhidro. El disolvente es eliminado por evaporación bajo vacío, y el residuo es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo - metanol). El éster de ácido fosfórico secundario obtenido de tal manera es puro por cromatografía en capa delgada (CCD), y tras evaporación a sequedad bajo vacío el ácido libre es transferido a la sal sódica por disolución del mismo en acetona - agua y adición de hidróxido sódico hasta un valor del pH de aproximadamente 5. La mayoría de la acetona es eliminada bajo vacío, y el residuo es liofilizado.

El éster obtenido es el bis(4-(2-(4-metoxifenil)-etil)-2,6-dimetilfenil)fosfato sódico, y su estructura se confirma por RMN.

Los siguientes compuestos se preparan sustancialmente de la misma manera:

bis(4-(2-(4-butoxifenil)-1-etil-1-butenil)fenil)fosfato sódico a partir de 3-(4-n-butoxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-3-hexeno (que se obtiene según C.A. 40 177²)



bis(4-(3-(2,4-dimetoxifenil)propil)fenil)fosfato sódico,
a partir de 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxife-
nil)propano

5 bis(4-(3-(2,4,6-trimetoxifenil)propil)fenil)fosfato sódico,
a partir de 1-(4-hidroxifenil)-3-(2,4,6-tri-
metoxifenil)propano

(Los dos últimos fenoles se preparan por hidrogena-
ción de las cetonas correspondientes, que se ob-
tienen por reacción de Hoesch entre 3-(4-hidroxi-
10 fenil)propionitrilo y 1,3-dimetoxibenceno y
1,3,5-trimetoxibenceno, respectivamente.

bis(3,5-dimetoxi-4-(4-metoxifenil-acetil)fenil)fosfato
sódico, a partir de 2,4',6'-trimetoxi-4-hidroxides
15 oxibenzoína (que se obtiene por reacción de
Hoeben-Hoesch entre p-metoxibenzonitrilo y 3,5-
dimetoxifenol)

bis(3-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil)fosfato sódico, a par-
tir de 3-hidroxi-2',4',6'-trimetoxi-benzofenona
(que se obtiene por reacción de Hoesch entre
20 1,3,5-trimetoxibenceno y m-hidroxibenzonitrilo)

bis(4-(2,4,6-trimetoxibenzoilmetil)fenil)fosfato sódico,
a partir de 4'-hidroxi-2,4,6-trimetoxi-desoxiben-
zoína (que se obtiene por reacción de Hoesch en-
tre 1,3,5-trimetoxibenceno y cianuro de p-hidroxi-
25 bencilo)

405892



bis(etilén-cetal) de bis(4-fenilacetil)fenil)fosfato
sódico, a partir de 4-hidroxibenzoína en forma
de su etilén-cetal (que se prepara a partir de
4-hidroxidesoxibenzoína y etilenglicol en benceno,
5 con destilación azeotrópica de agua).

bis(2-alil-4-benzoilfenil)fosfato sódico, a partir de
3-alil-4-hidroxibenzofenona

bis(2-acetilaminometil-4-benzoil-6-metilfenil)fosfato
sódico, a partir de 3-acetilaminometil-4-hidroxi-
10 -5-metil-benzofenona.

bis(2-dietilaminometil-4-benzoil-6-metilfenil)fosfato
sódico, a partir de 3-dietilaminometil-4-hidroxi-
-5-metilbenzofenona.

bis(4-(2,4-dimetilbenzoil)-2,6-dimetoxifenil)fosfato sódico,
15 a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetoxi-2',4'-dimetil-
benzofenona (que se obtiene directamente por reac-
ción de Friedel-Craft entre m-xileno y cloruro de
3,4,5-trimetoxi-benzoílo).

bis(4-(3,5-dimetoxibenzoil)fenil)fosfato sódico, a partir
20 de 4-hidroxi-3',5'-dimetoxi-benzofenona (que se
obtiene por reacción de Friedel-Craft entre fenol
y cloruro de 3,5-dimetoxi-benzoílo)

bis(4-benzoil-2-bromofenil)fosfato sódico, a partir de
3-bromo-4-hidroxibenzofenona

25



bis(4-(4-metoxifenil-acetil)fenil)fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-4'-metoxi-desoxibenzoína (que se obtiene por desmetilación parcial de 4,4'-dimetildesoxibenzoína con ácido bromhídrico).

5 Sustancialmente de la misma manera, los siguientes ésteres de ácido fosfórico secundarios simétricos son preparados y aislados como ácidos libres.

hidrogenofosfato de bis(4-(2-metoxicarbonilbenzoil)fenilo), a partir de 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoato de metilo.

10 hidrogenofosfato de bis(4-benzoil-3-metoxicarbonilmetilfenilo), a partir de 2-benzoil-5-hidroxifenil-acetato de metilo (que se obtiene por reacción de Friedel-Craft entre 3-hidroxifenilacetato de metilo y cloruro de benzoílo).

15 hidrogenofosfato de bis(4-benzoil-3-metoxicarbonilmetoxifenilo), a partir de 2-benzoil-5-hidroxifenoxiacetato de metilo (que se obtiene por reacción de Friedel-Craft entre 3-hidroxifenoxiacetato de metilo y cloruro de benzoílo).

20 hidrogenofosfato de bis(4-(2-butoxicarbonilbenzoil)fenilo), a partir de 2'-butoxicarbonil-4-hidroxibenzofenona, que se obtiene de 2'-carboxi-4-hidroxibenzofenona por esterificación de alcohol n-butílico.

25 hidrogenofosfato de bis(4-benzoil-3-butoxicarbonilmetilfenilo), a partir de 2-butoxicarbonilmetil-4-hidroxifenil-

405892



benzofenona (que se obtiene por esterificación de ácido 3-hidroxifenilacético con alcohol n-butílico, seguida por reacción de Friedel-Craft del éster obtenido con cloruro de benzoílo).

5 hidrogenofosfato de bis(4-benzoil-3-butoxicarbonilmetoxi-
fenilo), a partir de 2-butoxicarbonilmetoxi-4-hidro-
xi-benzofenona (que se obtiene por esterificación
de ácido 3-hidroxi-fenoxiacético con n-butanol, se-
guida por reacción de Friedel-Craft del éster obteni-
do con cloruro de benzoílo).

10

Ejemplo 2

El monobenzoato de dietilestilbestrol (25,5 g) obtenido según el ejemplo 29 es disuelto en piridina seca
15 (90 ml). A una temperatura de aproximadamente -10°C , esta
solución es añadida con agitación, durante media hora,
a una solución de oxiclорuro de fósforo (3 ml, 0,033 moles)
en piridina seca (25 ml). La mezcla de reacción resultante
es mantenida a -10°C durante una hora adicional, y luego
20 se deja que suba hasta la temperatura ambiente. Al día
siguiente, la solución transparente es vertida sobre hie-
lo machacado (100 g), y luego se elimina bajo vacío la ma-
yoría de la piridina. Se disuelve el residuo en etanol en
un baño de vapor de agua, y se vierte en una mezcla de áci-
do clorhídrico 2M (250 ml) y hielo (100 g). El precipitado
25



resultante (27 g) es recogido con filtración, lavado con
agua y secado bajo vacío. Este producto es disuelto en
éter (300 ml) y dejado en un refrigerador hasta el día
siguiente, en que una pequeña precipitación es separada
5 por filtración, tras lo cual el éter es eliminado bajo
vacío. El residuo es disuelto en etanol (250 ml), y se
añade hidróxido sódico 5 M (100 ml). La solución resultan-
te es dejada a temperatura ambiente durante 24 horas (hi-
drólisis de los grupos benzoato). Luego se elimina bajo
10 vacío la mayor parte del etanol, se añade agua (200 ml),
y se ajusta el pH a 5 con ácido clorhídrico 5 N. Tras aña-
dir tampón de acetato (0,4 M, pH 5, 100 ml), la mezcla de
reacción resultante es hervida durante 15 horas (hidróli-
15 sis de los ésteres de ácido fosfónico primarios de dietiles-
tilbestrol). Tras enfriar, el precipitado resultante (15 g)
es recogido por filtración, lavado con agua y secado. Lue-
go es disuelto en acetato de etilo (200 ml) y se añade
ciclohexilamina (3 ml). El bis(dietilestilbestrol)fosfato
de ciclohexilamonio obtenido (9 g) es recristalizado con
20 acetona-éter (1:1, 400 ml).

Este compuesto es puro por cromatografía de
capa delgada (CCD) usando butanol saturado de agua.

Se añaden acetato de etilo y ácido clorhídrico
5 M a la sal de ciclohexilamina, y se agita enérgicamente
25 la mezcla. Cuando se disuelve el compuesto, la solución

405892



5 en acetato de etilo es separada, lavada con agua, y el disolvente es eliminado bajo vacío. El residuo es disuelto en acetona-agua con hidróxido sódico hasta un valor del pH de aproximadamente 5. La mayoría de la acetona es eliminada bajo vacío, y la solución acuosa restante es liofilizada.

El bis(dietilestilbestrol) fosfato sódico obtenido es puro por CCD, y su estructura se confirma por RMN.

10 Sustancialmente de la misma manera, partiendo de los monobenzoatos (véanse Ej. 29 y 30), se preparan los siguientes compuestos:

bis-dienestrol-fosfato sódico

bis(4-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metiletil)-2,6-dimetilfenil)fosfato sódico

15 bis(4-(1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)fenil)fosfato sódico

bis(4-(1-etil-3-(4-hidroxifenil)pentil)fenil)fosfato sódico

bis(4-(1-(3-alil-4-hidroxifenil)-1-metiletil)fenil)fosfato sódico

20 bis(4-(1-(3-butil-4-hidroxifenil)-1-metiletil)fenil)fosfato sódico

25 El bis(4-(2-(4-hidroxifenil)butinil)fenil)fosfato sódico se prepara también de manera similar a partir de 4'-acetoxi- α -etil-4-hidroxi-desoxi-benzoína (obtenida de α -etil-4,4'-dihidroxi-desoxi-benzoína por monacetilación con anhídrido acético).



bis(dietilestilbestrol)fosfato sódico.

Sustancialmente de la misma manera se obtienen los siguientes ésteres de ácido fosfórico secundarios simétricos.

5 bis(4-(4-metoxifenilacetil)-3-hidroxi-fenil)fosfato sódico,

a partir de 2-benzoiloxi-4-hidroxi-4'-metoxidesoxibenzoína, que se prepara a partir de 2,4-dihidroxi-4'-metoxidesoxibenzoína a través de 2-hidroxi-4-metoximetoxi-4'-metoxi-desoxibenzoína y 2-benzoiloxi-4-metoxi-metoxi-desoxibenzoína.

10

bis(4-(2-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropionil)fenil)fosfato

sódico; a partir de 4'-acetoxi- α -butil-4-hidroxi-desoxibenzoína (que se obtiene por monoacetilación con anhídrido acético de α -butil-4,4'-dihidroxidesoxibenzoína. Este último compuesto se obtiene a partir de 4,4'-dimetoxidesoxibenzoína por monoalcoholación con bromuro de n-butilo, seguida por desmetilación con bromhidrato de piridina.

15

bis(3-hidroxi-4-(4-metoxifenilacetil)-2-metilfenil)fosfato

sódico, a partir de α -bencil-4'-acetoxi-4-hidroxi-desoxibenzoína (que se obtiene por monoacetilación con anhídrido acético de α -bencil-4,4'-dihidroxidesoxibenzoína. Este último compuesto se obtiene de 4,4'-dimetoxidesoxibenzoína por monobencilación con bromuro de bencilo, seguida por desmetilación con

20

25

405892



bromhidrato de piridina.

5 bis(4-benzoil-3-hidroxiifenil)fosfato sódico, a partir de 2-benzoiloxi-4-hidroxi-benzofenona (que se obtiene a partir de 2,4-dihidroxi-benzofenona a través de 2-hidroxi-4-metoximetoxibenzofenona y 2-benzoiloxi-4-metoximetoxibenzofenona)

10 bis(4-(2-(4-hidroxiifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenil)fosfato sódico, a partir de 2-(4-benzoiloxifenil)-1-(4-hidroxiifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (que se prepara a partir de 1,2-bis(4-hidroxiifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona. Este último compuesto se obtiene por condensación de 4,4'-dimetoxidesoxibenzoína y benzaldehído, y desmetilación del producto de reacción con bromhidrato de piridina).

15 bis(4-(4-metoxifenilacetil)-3-hidroxi-2-metil)fenil)fosfato sódico, a partir de 2-benzoiloxi-4-hidroxi-4'-metoxi-3-metil-desoxibenzoína (que se obtiene a partir de 2,4-dihidroxi-4'-metoxi-3-metildesoxibenzoína a través de 2-hidroxi-4-metoximetoxi-4'-metoxi-3-metildesoxibenzoína y 2-benzoiloxi-4-metoximetoxi-4'-metoxi-3-metildesoxibenzoína).

25 bis(4-(2-hidroxi-1-oxo-2-feniletal)fenil)fosfato sódico, que se obtiene a partir de 1-(4-hidroxi-fenil)-2-acetoxi-2-feniletanona. Este último compuesto se obtiene a partir de 1-(4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-

405892

19



-2-feniletanona a través de 1-(4-metoximetoxifenil)-2-hidroxi-2-feniletanona y 1-(4-metoximetoxifenil)-2-acetoxi-2-feniletanona.

5

Ejemplo 3

A una solución de 5,16 g de 2',4'-dimetoxi-4-hidroxibenzofenona (que se obtiene por reacción de Friedel-Crafts de 1,3-dimetoxibenceno y ácido p-hidroxibenzoico en ácido polifosfórico), en piridina seca (20 ml), se añaden 2,66 g de fosforodichloridato de tricloroetilo recientemente destilado, con agitación, a una temperatura de aproximadamente -15°C. Luego se deja que la temperatura de la mezcla de reacción resultante se eleve hasta la temperatura ambiente y se mantiene a ese nivel durante otras 70 horas. Luego se añade agua, y la mezcla resultante es vertida en una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La solución en acetato de etilo es lavada luego con ácido clorhídrico 0,5 M, agua, solución de bicarbonato sódico 0,5 M, y finalmente con agua. Tras secar sobre sulfato sódico anhidro, el acetato de etilo es eliminado bajo vacío. El aceite resultante es disuelto en 50 ml de una mezcla de piridina - ácido acético (8:2). A una temperatura de 0°C se añade con agitación Zn activado (J.Bio.Chem. 230 (1953) 447; J.Org.Chem. 29 (1964) 2048. Tras 1/2 hora a

405892



ORC, se deja que la temperatura se eleve hasta la temperatura ambiente. Al día siguiente la mezcla de reacción es filtrada, y la solución transparente obtenida es vertida en ácido clorhídrico 2 M. Se añade acetato de etilo, y se desprecia la solución acuosa. La solución en acetato de etilo es lavada con agua. Se añade agua, y se ajusta el pH a 4 con hidróxido sódico. Por liofilización de la solución acuosa obtenida, se obtiene bis(4-(2,4-dimetoxibenzoil)fenil)fosfato sódico, en forma de polvo ligeramente amarillo.

Ejemplo 4

Se disuelven en benceno seco (20 ml) 1-(4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetil)-4-metoxifenil)etano (5,1 g) y dicloruro N-metilfosforamídico (1,5 g). La solución es tratada a reflujo, y se añade gota a gota, con agitación trietilanina (2 g) disuelta en benceno seco (10 ml). La mezcla de reacción es tratada a reflujo durante 3 horas.

La solución en benceno es enfriada, lavada con ácido clorhídrico 0,5 M, agua, y bicarbonato sódico 0,5 M. La fase orgánica es secada con sulfato de magnesio, es filtrada, y el benceno es evaporado. El residuo es disuelto en 200 ml de una mezcla de 1 parte de ácido sulfúrico 1 M y 3 partes de acetona, y es tratado a reflujo durante 4 horas.

405892

9 277



La acetona es evaporada bajo vacío, y el residuo acuoso es sometido a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua y secada con sulfato de magnesio, y luego es evaporada bajo vacío. El residuo es disuelto en metanol, y el pH es ajustado a 7 con hidróxido sódico 2 M. El metanol es evaporado bajo vacío, y la sustancia que queda es disuelta en acetona y precipitada con éter. El precipitado (4 g) es: bis(4-(2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)etil)fenil)fosfato sódico, que muestra una mancha por CCD (gel de sílice, n-butanol - agua), y su estructura se confirma por RMN.

Ejemplo 5

2,64 g del dihidrogenofosfato de 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenilo obtenido según el ejemplo 31 son disueltos en piridina seca (20 ml), y la piridina es evaporada luego bajo vacío. Este procedimiento de secado es repetido dos veces, y el residuo es disuelto luego en piridina seca (30 ml) y trietilamina (2,02 ml), y se añade cloruro de 1,3,5-triisopropilbencenosulfonilo (4,46 g). La mezcla de reacción es mantenida a temperatura ambiente durante dos horas, y tras adición de 2',4',6'-trimetoxi-4-hidroxi-benzofenona (20,8 g) es dejada durante 70 horas a la misma temperatura. Luego se añade agua, y la solución resultante es vertida en un exceso de ácido clorhídrico 2 M. El precipi-

405892



tado resultante es recogido por filtración, lavado con
agua, y disuelto luego en etanol - agua con hidróxido de
sódico hasta un valor del pH de aproximadamente 5. Se aña-
de una cantidad de tampón de acetato 0,4 M (pH 5) corres-
5 pondiente a aproximadamente la mitad del volumen de la
mezcla de reacción, y la mezcla resultante es hervida du-
rante 15 horas, de manera que se hidrolice todo el éster
monofosfato sin reaccionar. El producto no fosforilado es
eliminado por extracción con éter, y se obtiene un produc-
10 to puro (CCD) por precipitación con ácido clorhídrico y
lavado del precipitado con agua. La sustancia es disuelta
en acetona:agua con hidróxido sódico hasta un valor del
pH de aproximadamente 4. La mayoría de la acetona es elimi-
nada bajo vacío, y la solución acuosa restante es liofili-
15 zada.

La sal obtenida es bis(4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)-
fenil)fosfato sódico.

Sustancialmente de la misma manera se preparan
las sustancias siguientes:

20 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-4-benzoil-2,6-dimetilfenil-
fosfato sódico, a partir de dihidrogenofosfato de
4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenilo y 3,5-dimetil-4-
hidroxibenzofenona
bis(4-(4-metoxibenzoil)-3,5-dimetoxifenil)fosfato sódico,
25 a partir de 4-hidroxi-2,4',6-trimetoxi-benzofenona

405892



(que se obtiene por reacción de Houben-Hoesch entre p-metoxibenzonitrilo y 3,5-dimetoxifenol).

4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-propil-fosfato sódico, a partir de dihidrogenofosfato de 4-(2,4,6-trimeto-

5

xibenzoil)fenilo y n-propanol

4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de dihidrogenofosfato de 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenilo y fenol

10

Ejemplo 6

Se añaden trietilamina (2,02 g) y cloruro de 1,3,5, triisopropilbenceno-sulfonilo (4,46 g) a una solución de 3,2 g del éster de ácido fosfórico primario de monobenzoato de dietilestilbestrol (preparado según el Ej. 32 y secado por varias evaporaciones bajo vacío con piridina seca)

15

en 30 ml de piridina seca. La mezcla es mantenida durante 2 horas a temperatura ambiente, se añade el monobenzoato de dietilestilbestrol (2,7 g), y la mezcla de reacción es dejada durante 70 horas a temperatura ambiente. Luego se

20

añade agua, y la solución resultante es vertida en un exceso de ácido clorhídrico 2 M. El precipitado resultante es recogido por filtración, es lavado con agua y luego es disuelto en etanol - agua, con un exceso de hidróxido sódico.

25

Al día siguiente se ajusta el valor del pH a aproximadamente 5 con ácido clorhídrico, se añade la mitad del volumen

405892



de un tampón de acetato 0,4 M (pH 5), y la mezcla resultante es hervida durante 15 horas, de manera que se hidrolice todo el monofosfato sin reaccionar. Luego se elimina el dietilestilbestrol libre, por extracción con éter. Por precipitación con ácido clorhídrico se obtiene un producto que se disuelve en etanol y se purifica por cromatografía en capa delgada preparativa (SiO₂). El fosfato de bis-dietilestilbestrol es sometido a extracción con piridina - agua (1:1). La solución es tratada con ácido clorhídrico, y el ácido libre precipitado es disuelto luego en acetona - agua con hidróxido sódico hasta pH 5. La mayoría de la acetona es eliminada bajo vacío, y la solución restante es liofilizada. La sal sódica de fosfato de bis-dietilestilbestrol obtenida por este método es pura por CCD, y corresponde en todos los sentidos con la obtenida según el Ej. 2.

Sustancialmente de la misma manera, partiendo de dihidrogenofosfato de 4-(2-feniletil)fenilo y 2-(4-hidroxifenil)-2-fenil-propano, se obtiene el 4-(2-feniletil)fenil-4-(1-metil-1-fenil-etil)fenil-fosfato sódico.

20

Ejemplo 7

Se disuelven en 15 ml de piridina seca 4,9 g de dihidrogenofosfato de 4-(3-oxo-3-(2,4,6-tribenzoiloxifenil)propil)fenilo, obtenido según el ejemplo 31. Se añaden tricloroacetónitrilo (14,4 g) y etanol (0,92 g); y la mezcla

25

405892



de reacción es calentada a 90°C durante 3 horas. Tras eva-
poración bajo vacío, el residuo es disuelto en butanona ver-
tida sobre una mezcla de ácido clorhídrico diluido y aceta-
to de etilo. La capa orgánica es lavada con agua, neutraliza-
5 da hasta pH 5 y evaporada. El residuo es disuelto en 300 ml
de metanol. Se añaden 15 ml de hidróxido sódico 2 M desai-
reado, y la mezcla es mantenida a 20°C bajo nitrógeno duran-
te 10 min. El pH de la solución es ajustado a 4, y el disol-
vente es evaporado. Se añaden 150 ml de agua, y se extrae
10 con 300+150+100 ml de éter dietílico. La fase acuosa es lio-
filizada. El producto es disuelto en 100 ml de acetona, es
filtrado y evaporado. El residuo es acidificado con ácido
clorhídrico diluido y es sometido a extracción con acetato
de etilo. Se añade agua a la solución en acetato de etilo,
15 y se ajusta el pH a 5 con solución de hidróxido sódico 1 M.
La solución es liofilizada, dando etil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-tri-
hidroxifenil)propil)fenil)fosfato sódico puro por CCD, y
que da un espectro de RMN que confirma su estructura.

Reemplazando el etanol por otros alcoholes se ob-
20 tienen los compuestos siguientes.
ciclohexil 4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil)fenil)-
fosfato sódico, n-hexil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)
propil)fenil)-fosfato sódico

Sustancialmente de la misma manera, pero prescin-
25 diendo del tratamiento con metanol e hidróxido sódico, se

405892



obtiene:

1-hexil 4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico, a partir de 1-hexanol y dihidrogenofosfato de 4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenilo

5 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-n-octil-fosfato sódico, a partir de dihidrogenofosfato de 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenilo y n-octanol

4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-propil-fosfato sódico, a partir de dihidrogenofosfato de 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenilo y 1-propanol

10 2-metil-pentil-4-(2-(fenil)etil)fenil-fosfato sódico (usando 2-metilpentanol en vez de etanol)

dietilestilbestrol-etil-fosfato sódico

15 dietilestilbestrol-ciclohexil-fosfato sódico (usando ciclohexanol en vez de etanol)

n-hexil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)propil)fenil-fosfato sódico, a partir de dihidrogenofosfato de 4-(3-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)propil)fenilo y n-hexanol

20

Ejemplo 8

Una solución de 2,6 g de 1-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-etano en 50 ml de piridina es añadida lentamente (45 min), con agitación, a una solución de 12,6 g de fosforodichloridato de fenilo en 50 ml

25 de piridina seca, a una temperatura de -10°C. Tras una hora



adicional, la temperatura es mantenida a 0°C durante 1 hora, y a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción es vertida sobre hielo machacado (50 g), y la solución resultante es evaporada bajo vacío hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. Esta solución es vertida luego en una mezcla de ácido clorhídrico conc. (50 ml) y hielo machacado (100 g). El precipitado es recogido, disuelto en etanol y precipitado con agua. El precipitado es recogido por filtración, lavado con agua y disuelto en acetona:agua, 1:4, con hidróxido sódico hasta un pH de aproximadamente 5,0. La acetona es evaporada, bajo vacío, y la solución es liofilizada. El 2,6-dimetil-4-(2-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)etil)fenil)fenilfosfato sódico obtenido es puro por CCD. La estructura se confirma por RMN.

15. Sustancialmente de la misma manera se preparan los siguientes ésteres de ácido fosfórico secundarios, a partir de fosforodichloridatos de arilo sustituidos o no sustituidos, y de un compuesto monofenólico (que se da a continuación). Los diferentes fosforodichloridatos de arilo sustituidos o no sustituidos que se usan como material de partida serán entendidos claramente por los nombres de los productos finales mencionados a continuación.

20 3-(2-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 1-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-2-(3-
25 hidroxifenil)etano

405892



2,6-dimetil-4-(2-(4-metoxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato só-
dico

4-(2-(4-metoxifenil)etil)-2,6-dimetilfenil-4-terc-butilfenil-
fosfato sódico

5 4-(2-(4-metoxifenil)etil)-2,6-dimetilfenil-4-clorofenil-fos-
fato sódico

3,5-dimetilfenil-2,6-dimetil-4-(2-(4-metoxifenil)etil)fenil-
fosfato sódico

Los cuatro últimos fosfatos se preparan a partir de

10 1-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etano

2-cloro-4-bifenilil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2-cloro-
4-fenilfenol,

4-(4-(4-etoxicarbonilmetoxifenil)-3-hexen-3-il)fenil-fenil-
fosfato sódico, a partir de 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-eto-

15 xicarbonilmetoxifenil)-3-hexeno (obtenido del monobenzoa-
to de dietilestilbestrol y el éster etílico de ácido bro-
moacético)

2-nitro-4-bifenilil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2-nitro-
4-fenilfenol,

20 4-(3-(2,4-dimetoxifenil)propil)fenil-fenil-fosfato sódico, a
partir de 1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxifenil)propa-
no

3-(3-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)propil)fenil-fenil-fosfato só-
dico, a partir de 1-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-3-(3-hi-

25 droxifenil)propano (obtenido por hidrogenación de la cal-



cona correspondiente, preparada por condensación alcalina de m-hidroxibenzaldehido y 3,5-dimetil-4-metoxiacetofenona)

5 4-(2,2-difeniletetil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 1,1-difenil-2-(4-hidroxifenil)eteno (obtenido tras desmetilación del éter metílico correspondiente, con EBr_3)

4-(2,2-difeniletetil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 1,1-difenil-2-(4-hidroxifenil)etano (obtenido por hidrogenación del correspondiente derivado de eteno)

10 2-bromo-4-bifenilil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2-bromo-4-fenilfenol,

2,6-dimetoxi-3',4',5'-trimetoxi-4-bifenilil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2,6-dimetoxi-4-(3,4,5-trimetoxifenil)fenol

15 4-(1-fenil-1-metiletetil)fenil-1-naftil-fosfato sódico

4-(1-fenil-1-metiletetil)fenil-2-isopropilfenil-fosfato sódico

4-(1-fenil-1-metiletetil)fenil-2-bifenilil-fosfato sódico

Los tres últimos fosfatos se preparan a partir de 2-(4-hidroxifenil)-2-fenilpropano.

20 4-(2-cianofenilmetil)fenil-3-trifluorometilfenil-fosfato sódico, a partir de 1-(2-cianofenil)-1-(4-hidroxifenil)metano

25 4-(2-N,N-dimetilcarbamoilfenilmetil)fenil-3-nitrofenil-fosfato sódico, a partir de 1-(2,N,N-dimetilcarbamoilfenil)-1-(4-hidroxifenil)metano

405892



- 4-(2-metoxi-1-oxo-2-feniletil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico, a partir de 1-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-2-feniletanona (que se obtiene de la 4-hidroxibenzoína por reacción con metanol)
- 5 3,5-dimetoxi-4-(4-metoxibenzoil)-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-2,4',6'-trimetoxibenzofenona (que se obtiene por reacción de Houben-Hoesch entre p-metoxibenzonitrilo y 3,5-dimetoxifenol).
- 10 4-(2-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-oxoetil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico, a partir de 4'-hidroxi-2,4,6-trimetoxidesoxibenzoína (que se obtiene por reacción de Hoesch entre 1,3,5-trimetoxibenceno y cianuro de p-hidroxibencilo).
- 15 4-(2-ciano-1-oxo-2-feniletil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico, a partir de 2-ciano-1-(4-hidroxifenil)-2-feniletanona (que se obtiene por condensación de cianuro de bencilo con p-metoxibenzoato de etilo).
- 20 4-benzoil-2,6-dimetilfenil-1-naftil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzofenona y fosforodichloridato de 1-naftilo
- 25 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-4-benzoil-2,6-dimetilfenil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-2',4',6'-trimetoxibenzofenona y fosforodichloridato de 4-benzoil-2,6-dimetilfenilo (que se obtiene a partir de oxiclورو de fósforo y el fenol correspondiente)

405892



- 4-(4-metoxibenzoil)-3,5-dimetoxifenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-2,4',6-trimetoxibenzofenona (que se obtiene por reacción de Houben-Hoesch entre p-metoxibenzonitrilo y 3,5-dimetoxifenol).
- 5 4-(3,5-dimetilbenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-3',5'-dimetilbenzofenona (que se obtiene por reacción de Friedel-Craft entre anisol y cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo, seguida por desmetilación con bromhidrato de piridina).
- 10 2,6-dimetoxi-4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-2',3,4',5,6'-pentametoxibenzofenona (que se obtiene por reacción de Friedel-Craft entre 2,6-dimetoxifenol y cloruro de 2,4,6-trimetoxibenzoilo).
- 15 3-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 3-hidroxi-2',4',6'-trimetoxibenzofenona (que se obtiene por reacción de Houben-Hoesch entre 1,3,5-trimetoxibenceno y m-hidroxibenzonitrilo).
- 20 2-acetilaminometil-4-benzoil-6-metilfenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 3-acetilaminometil-4-hidroxi-5-metilbenzofenona.
- 25 2-dietilaminometil-4-benzoil-6-metilfenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 3-dietilaminometil-4-hidroxi-5-metilbenzofenona.

405892



5 4--(2-ciclohexil-1-oxo-2-feniletil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2-ciclohexil-1-(4-hidroxifenil)-2-feniletanona (que se obtiene por tratamiento de 4-metoxi-desoxibenzoína con bromuro de ciclohexilo, en presencia de etilato sódico, seguido por desmetilación con bromhidrato de piridina).

10 4-(2,4-dimetilbenzoil)-2,6-dimetoxifenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetoxi-2',4'-dimetil-benzofenona (que se obtiene directamente por reacción de Friedel-Craft entre m-xileno y cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo).

15 4-benzoil-2-propionilfenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-3-propionil-benzofenona (que se obtiene por reacción de Friedel-Craft entre o-hidroxipropionfenona y cloruro de benzoílo).

2-benzoil-4-nitrofenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2-hidroxi-5-nitrobenzofenona.

20 4-(2-cianobenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2'-ciano-4-hidroxibenzofenona (que se obtiene a partir de 2'-metoxicarbonil-4-hidroxibenzofenona a través de 2'-carbamoil-2-hidroxibenzofenona).

25 Sustancialmente de la misma manera se obtienen a partir de fosforodichloridato de fenilo, con el grupo fenilo sin sustituir o sustituido según sea necesario para los fosfatos mencionados a continuación, y a partir de 3-fenil-

405892



propiofenonas sustituidas con hidroxilo y 3-fenilacrilofe-
nonas sustituidas con hidroxilo, que tengan los sustituyen-
tes requeridos para los fosfatos mencionados.

5 fenil 4-(3-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)propil)fenil-fosfato
sódico

3,5-dimetoxi-4-(3-(4-metoxifenil)propionil)fenil-fenil-fos-
fato sódico

10 Cada una de las fenilpropiofenonas usadas para
estos dos fosfatos se obtiene a partir de un 3-fenilpropio-
nitrilo y un benzaldehído, estando ambos sustituidos en los
anillos de benceno de tal manera que se obtenga el producto
final deseado, sustancialmente de la manera descrita en J.
Chem.Soc. 1930, 21.

15 4-fluorofenil 4-(2,3-difenil)acriloil)-3-metoxifenil-fosfato
sódico

4-(3-(4-carboxifenil)-2-(4-metoxifenil)acriloil)-3-metoxi-
fenil-fenil-fosfato sódico.

20 Los materiales de partida para las síntesis
se obtienen por condensación de benzaldehído con 4'-hidroxi-
-2'-metoxi-2-fenilacetofenona, y por condensación de ácido
4-formilbenzoico con 4'-hidroxi-2'-metoxi-2-(4-metoxifenil)
acetofenona, sustancialmente de la misma manera descrita en
J.Pr.Chem. (2) 159, 273 (1942).

25 3-(2-benzoil-3-(4-clorofenil)propil)fenil-fenil-fosfato sódico
4-(2-bencil-n-hexanoil)fenil-fenil-fosfato sódico

405892



Los dos fosfatos anteriores se obtienen a partir de 3-(3-metoxifenil)propiofenona y cloruro de 4-clorobencilo, y a partir de 4'-metoxi-3-fenilpropiofenona y bromuro de butilo, respectivamente, por reacciones que, para cada conjunto de compuestos, implican primero una alcoholación en DMSO con t-butóxido potásico como aceptor de halógeno, sustancialmente según se describe en Fieser y Fieser, Reagents for Org. Synth. (Reactivos para síntesis orgánicas), Wiley, Nueva York, 1967, p. 915, y luego una desmetilación usando clorhidrato de piridina, sustancialmente de la manera descrita en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Métodos de química orgánica), vol. 6/3, p. 152.

2-naftil 4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico

fenil 3-(3-(2,4,6-trimetoxifenil)-3-oxopropil)fenil-fosfato sódico

3-(3-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

3,5-dimetoxifenil-2-metoxi-4-(3-(3-trifluoro-metilfenil)-3-oxopropil)fenil-fosfato sódico

4-(3-(3-nitrofenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

4-(3-(4-n-butoxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

4-(3-(4-carboxilatometil-fenil)-3-oxopropil)-fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato disódico

4-(3-(4-etoxicarbonilmetil-fenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico



4-(3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

4-(3-(4-N,N-dimetilcarbamoilmetilfenil)-3-oxopropil)fenil-

3,5-dimetilfenil-fosfato sódico

3-nitrofenil 4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico

5 3,5-dimetilfenil 2-(3-fenilacriloil)fenil-fosfato sódico

4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-4-bifenilil-fosfato sódico

etilen-cetal de fenil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato

sódico

10 Los materiales de partida para este grupo de fos-
fatos se obtienen a partir de pares de benzaldehído y aceto-
fenona adecuadamente sustituidos para dar el producto desea-
do, por condensación y, para la formación de 3-fenilpropio-
fenonas, por hidrogenación, aplicando los métodos examinados
en Ind.Chim.Belg. 1961, 345.

15 Sustancialmente de la misma manera, los siguien-
tes ésteres de ácido fosfórico secundarios se preparan (y se
aislan como ácidos libres) a partir de fosforodichloridatos
de arilo sustituidos o no sustituidos, y un compuesto mono-
fenólico (que se da a continuación.) Los diferentes fosfo-
20 rodichloridatos de arilo sustituidos o no sustituidos que se
usan como material de partida serán entendidos claramente
por los nombres de los productos finales mencionados a con-
tinuación.

25 hidrogenofosfato de 4-(2-metoxicarbonil-benzoil)fenil-fenilo,
a partir de benzoato de metil-2-(4-hidroxibenzoilo)

405892



5 hidrogenofosfato de 4-benzoil-3-butoxicarbonilmetoxifenil-
-3,5-dimetil-fenilo, a partir de 2-butoxicarbonilme-
toxi-4-hidroxi-benzofenona (que se obtiene por este-
rificación de ácido 3-hidroxi-fenoxiacético con
n-butanol, seguido por reacción de Friedel-Craft del
éster obtenido, con cloruro de benzoílo).

10 hidrogenofosfato de 4-(2-butoxicarbonilbenzoil)fenil-fenilo,
a partir de 2'-butoxi-carbonil-4-hidroxibenzofenona,
que se obtiene de 2'-carboxi-4-hidroxibenzofenona por
esterificación con alcohol n-butílico.

15 hidrogenofosfato de 4-benzoil-3-butoxicarbonil-metil-fenil-
3,5-dimetil-fenilo, a partir de 2-butoxicarbonilmetil-
-4-hidroxibenzofenona, que se obtiene por esterifica-
ción de ácido 3-hidroxifenilacético con alcohol n-bu-
tílico, seguida por reacción de Friedel-Craft del és-
ter obtenido, con cloruro de benzoílo.

20 hidrogenofosfato de 2-benzoil-4-metoxicarbonilmetilfenil-3,5-
dimetil-fenilo, a partir de 3-benzoil-4-hidroxifenila-
cetato de metilo (que se obtiene por reacción de Frie-
del-Craft entre 4-hidroxifenilacetato de metilo y clo-
ruro de benzoílo).

25 hidrogenofosfato de 4-benzoil-3-metoxicarbonil-metoxifenil-
3,5-dimetil-fenilo, a partir de 2-benzoil-5-hidroxi-
fenoxiacetato de metilo (que se obtiene por reacción
de Friedel-Craft entre 3-hidroxifenoxiacetato de meti-
lo y cloruro de benzoílo).

405892



5 3-(2,4,6-trimetilbenzoil)fenil-4-metoxicarbonilfenil-fosfato
sódico, a partir de 3-hidroxi-2',4',6'-trimetilbenzo-
fenona (que se obtiene por reacción de Friedel-Craft
entre mesitileno y cloruro de m-metoxibenzoílo, se-
guida por desmetilación con bromhidrato de piridina)
y fosforodichloridato de 4-metoxicarbonilfenilo (que
se obtiene a partir de 4-hidroxibenzoato de metilo
y oxiclóruo de fósforo).

10

Ejemplo 9

Se disuelven 5,9 g de 3-(4-dietilaminofenil)-
4'-hidroxipropiofenona en 70 ml de piridina seca, y esta so-
lución es añadida lentamente (1 hora), con agitación, a una
solución de 23,8 g de fosforodichloridato de fenilo en 100 ml
15 de piridina seca a -10°C. Tras otra hora a -10°C y una hora
a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es vertida so-
bre hielo machacado. Al día siguiente, la solución obtenida
es evaporada bajo vacío para eliminar piridina, se añade
agua, y el aceite separado es mezclado con agua, se ajusta
20 el pH a 9 con hidróxido sódico 1 M, y la solución es liofi-
lizada. El producto liofilizado es tratado con acetona, y
lo que no se disuelve se filtra. La solución transparente
en acetona es evaporada bajo vacío, y el residuo es disuelto
en agua y liofilizado.

25

Rendimiento, 3,1 g de



4--(3-(4-dietilaminofenil)propionil)fenil-fenil-fosfato sódico

Sustancialmente de la misma manera se prepara

4--(3-2-dimetilaminometilfenil)propionil)fenil-fenil-fosfato
sódico, a partir de 3-(2-dimetilaminometilfenil)-4'-
5 hidroxipropiofenona.

Ejemplo 10

Una solución de 2,42 g (0,01 moles) de 3-(4-
10 hidroxifenil)-2'-hidroxipropiofenona en 10 ml de piridina
es añadida lentamente, con agitación, a una solución de
3,15 g (0,015 moles) de fosforodichloridato de fenilo en
40 ml de piridina, a una temperatura de -40°C. Tras una ho-
ra a -20°C, la temperatura es mantenida a 0°C durante una
hora. La mezcla de reacción es vertida sobre hielo machaca-
15 do, y la solución resultante es evaporada bajo vacío. La so-
lución de residuo es vertida en una mezcla de ácido clorhí-
drico 5 N y hielo machacado, y es sometida a extracción con
acetato de etilo. La fase acetato de etilo es lavada con
agua y evaporada bajo vacío. El aceite residuo es disuelto
20 en etanol y precipitado con agua. El aceite es neutralizado
hasta pH 5, evaporado bajo vacío y tratado a reflujo con
benceno. El precipitado formado es 4-(3-(2-hidroxifenil)-3-
oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico, puro según CCD.

Sustancialmente de la misma manera se obtienen
25 los siguientes compuestos, a partir de fosforodichloridatos

405892



de fenilo sustituidos adecuadamente y compuestos intermedios mencionados a continuaci3n.

3,5-dimetilfenil-3-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-fenil-fosfato s3dico.

5 Las fenilpropiofenonas disustituídas con hidroxilo usadas como materiales de partida para este fosfato se obtienen a partir de 2'-hidroxiacetofenona a trav3s de reacciones con 4-hidroxibenzaldehido y 3-hidroxibenzaldehido, respectivamente.

10 3-hidroxi-4-(4-fenilbutiril)fenil-3,5-dimetoxifenil-fosfato s3dico, a partir de 2',4'-dihidroxi-4-fenilbutirofenona, obtenida de 3-cianopropilbenceno y resorcina, sustancialmente de la manera descrita para compuestos relacionados en Friedel-Crafts and Related Reactions
15 III (Reacciones de Friedel-Crafts y relacionadas, III), Interscience, Nueva York, 1964, p. 383.

Ejemplo 11

20 40 g de 2',4',6'-tribenzoiloxi-3-(4-hidroxifenil)propiofenona (v3ase ejemplo 28), disueltos en 400 ml de piridina, son ańadidos lentamente (90 min), con agitaci3n, a una soluci3n de 100 g de fosforodichloridato de fenilo en 400 ml de piridina seca, a -10°C. Tras una hora a 0°C, la
25 mezcla de reacci3n es mantenida a temperatura ambiente hasta el d3a siguiente. Luego es vertida sobre hielo machacado

405892



(400 g) y evaporada bajo vacío, hasta un volumen de aproximadamente 300 ml. Después es vertida en una mezcla de 900 ml de ácido clorhídrico conc. y 900 g de hielo. La solución es decantada y el precipitado es disuelto en 350 ml de etanol, y es precipitado de nuevo por adición de 700 ml de agua. La disolución con etanol y precipitación con agua son repetidas una vez. El residuo es disuelto en 1000 ml de acetato de etilo. La solución es secada con sulfato sódico anhidro y es evaporada hasta sequedad bajo vacío. El residuo es disuelto en 670 ml de metanol, y a una temperatura de +20°C se añaden 200 ml de hidróxido sódico 2,5 M, bajo nitrógeno. Tras 30 min a 20°C, el valor del pH es ajustado a 5,0 con ácido clorhídrico 5 M, y la mezcla es evaporada bajo vacío hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. Se obtiene un aceite que es recogido y tratado con 4 x 400 ml de éter, para eliminar ácido benzoico. El residuo es tratado luego con 800 + 400 ml de acetato de etilo. La solución obtenida es secada con sulfato sódico y evaporada bajo vacío. El residuo es disuelto en agua, de manera que se obtenga una solución transparente. Por liofilización de esta solución se obtiene 4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)-propil)-fenil-fosfato sódico, en forma de polvo amarillo. El compuesto es puro por CCD, y su estructura se confirma por RMN.

Substancialmente de la misma manera se preparan los siguientes derivados:

405892



4-(3-(2,4-dihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato
sódico

4-(3-(3-hidroxifenil)-3-oxopropil)-2-metoxifenil-3,5-dime-
tilfenil-fosfato sódico

5 3,5-dimetilfenil-4-(3-(2-4-6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)
fenil-fosfato sódico

4-(3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico
4-(3-(2,4-dihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-3,5-
dimetil-fenil-fosfato sódico

10

Estos cuatro ésteres de fosfato se preparan a partir de los fosforodieloridatos de fenilo sustituidos apropiadamente y 3-fenilpropiofenonas sustituidas con hidroxilo que tienen estructuras evidentes por los productos finales, y que tienen todos los grupos hidroxilo, excepto aquellos que han de ser fosforilados, protegidos por grupos éster benzoato. Cada una de estas propiofenonas se prepara según el ejemplo 28, a partir de una acetofenona y un benzaldehido, estando ambos sustituidos con los grupos hidroxilo y benzoiloxilo necesarios para las propiofenonas deseadas, en reacciones que implican primero una condensación y luego una reducción del doble enlace formado en la condensación.

15

20

4-(2-(4-hidroxifenil)hexanoil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 4'-acetoxi- α -butil-4-hidroxidesoxibenzoína (que se obtiene por monoacetilación con anhídrido acé-

25



5 tico de α -butil-4,4'-dihidroxidesoxibenzoína. Este último compuesto se obtiene a partir de 4,4'-dimetoxidesoxibenzoína por monoalcoholación con bromuro de n-butilo, seguida por desmetilación con bromhidrato de piridina).

10 4-(2-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropionil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 4'-acetoxi- α -bencil-4-hidroxidesoxibenzoína (que se obtiene por monoacetilación con anhídrido acético de α -bencil-4,4'-dihidroxidesoxibenzoína. Este último compuesto se obtiene a partir de 4,4'-dimetoxidesoxibenzoína por monobencilación con bromuro de bencilo seguida por desmetilación con bromhidrato de piridina).

15 3-hidroxi-4-benzoilfenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2-benzoiloxi-4-hidroxibenzofenona (que se obtiene a partir de 2,4-dihidroxibenzofenona a través de 2-hidroxi-4-metoxi-metoxibenzofenona y 2-benzoiloxi-4-metoximetoxibenzofenona).

20 4-(2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2-(4-benzoiloxifenil)-1-(4-hidroxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona (que se prepara a partir de 1,2-bis(4-hidroxifenil)-3-fenil-2-propen-1-ona. Este último compuesto se obtiene por condensación de 4,4'-dimetoxibenzoína y benzaldehído, y desmetilación del producto de reacción con bromhi-

25

405892



drato de piridina).

5 4-(2-hidroxi-1-oxo-2-fenil-etil)fenil-3,5-dimetilfenil-
fosfato sódico (que se obtiene a partir de 1-(4-hidro-
xifenil)-2-acetoxi-2-feniletanona. Este último com-
puesto se obtiene a partir de 1-(4-hidroxifenil)-2-
hidroxi-2-feniletanona a través de 1-(4-metoximetoxi-
-fenil)-2-hidroxi-2-feniletanona y 1-(4-metoximetoxi-
fenil)-2-acetoxi-2-feniletanona).

10 4-(2-(4-hidroxifenil)-4-pentenoil)fenil-fenil-fosfato sódico
(que se obtiene a partir de 4'-acetoxi- α -alil-4-hi-
droxidesoxibenzoína. Este último compuesto se obtiene
por monoacetilación con anhídrido acético de α -alil-
4,4'-dihidroxidesoxibenzoína, que se obtiene por mo-
noalcoholación de 4,4'-dimetoxi-desoxibenzoína, se-
15 guida por desmetilación con bromhidrato de piridina).

20 4-(2-(4-hidroxifenil)butiril)fenil-fenil-fosfato sódico, a
partir de 4'-acetoxi- α -etil-4-hidroxidesoxibenzoí-
na (que se obtiene a partir de α -etil-4,4'-dihidro-
xidesoxibenzoína por monoacetilación con anhídrido
acético).

4-benzoil-2,6-dimetilfenil-4-(2-(4-hidroxifenil)butiril)
fenil-fosfato sódico, a partir de 4'-acetoxi- α -etil-
-4-hidroxi-desoxibenzoína (que se obtiene como antes)
y fosforodichloridato de 4-benzoil-2,6-dimetilfenilo.

25 4-benzoil-2,6-dimetilfenil-4-(2-(4-hidroxifenil)butiril)-fenil-



fosfato sódico, a partir de 4'-acetoxi-~~α~~-etil-4-hidroxi-desoxibenzofina (que se obtiene como antes) y fosforodichloridato de 4-benzoil-2,6-dimetilfenilo.

5 Sustancialmente de la misma manera se preparan los siguientes ésteres de ácido fosfórico secundarios a partir de fosforodichloridatos de arilo sustituidos o no sustituidos y monobenzoatos (véanse Ej. 29 y 30). Los diferentes fosforodichloridatos de arilo sustituidos o no sustituidos que se usan como material de partida serán entendidos claramente por los nombres de los productos finales mencionados a continuación.

10 4-(1-etiliden-2-(4-hidroxifenil)-2-butenil)fenil-fenil-fosfato sódico

15 4-(1-(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-1-metiletil)-2,6-dimetilfenil-fenil-fosfato sódico

3,5-dimetoxifenil-4-(4-(4-hidroxifenil)butil)fenil-fosfato sódico

4-(4-(4-hidroxifenil)-3-hexen-3-il)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico

20 Los tres fosfatos siguientes se preparan a partir de los monoacetatos mencionados a continuación, que se obtienen por desacetilación parcial (metanol-agua, K_2CO_3) de los correspondientes diacetatos. Los compuestos dihidroxílicos se preparan por reducción de las correspondientes

25 4-hidroxibenzofenonas y 4-hidroxi-dihidrocalcona, respecti-

405892



vamente.

4-(1-hidroxi-1-fenilmetil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato
sódico a partir de 1-acetoxi-1-(4-hidroxifenil)-1-
fenilmetano

5 4-(1-butil-1-hidroxi-1-fenilmetil)fenil-3,5-dimetilfenil-
fosfato sódico, a partir de 1-acetoxi-1-butil-1-
(4-hidroxifenil)-1-fenil-metano

4-(3-hidroxi-3-fenilpropil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato
sódico, a partir de 1-acetoxi-1-fenil-3-(4-hidroxifenil)-
10 -propano.

dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico, a partir de mono-
benzoato de dietilestilbestrol.

Ejemplo 12

15 8 g del 4',5-dibenzoato de naringenina (prepa-
parado por desbenzoilación parcial del 4',5,7-tribenzoato
de naringenina, según un método descrito por L. Farkas y
otros en Chem.Ber. 102 (1969) 2583) son disueltos en 85 ml
de piridina seca y añadidos lentamente (60 min), con agita-
20 ción, a una solución de 21,2 g de fosforodichloridato de fe-
nilo en 85 ml de piridina seca a -10°C. Tras una hora a 0°C,
la mezcla de reacción es mantenida a temperatura ambiente
hasta el día siguiente. Luego es vertida en hielo machaca-
do (85 g), y el resto de la solución es evaporado bajo va-
25 cío, hasta un volumen de aproximadamente 40 ml. Esta solu-



ción es vertida en una mezcla de ácido clorhídrico 5 M (250 ml) y hielo machacado (100 g). El precipitado obtenido es recogido por filtración, lavado con agua y disuelto luego en etanol (60 ml) y reprecipitado con agua (150 ml).

5 El precipitado secado es el 7-(fenil-hidrogenofosfato) de 4',5-dibenzoato de naringenina. Este compuesto es disuelto en 150 ml de metanol, y se añaden 2,8 g de hidróxido sódico disueltos en 30 ml de agua. Tras 10 min se reduce el pH de la solución hasta 2,5 por adición de ácido clorhídrico 5 M.

10 Los disolventes son evaporados a presión reducida. El residuo es sometido a extracción con acetato de etilo. La solución es recogida y el disolvente es evaporado bajo vacío. El residuo es lavado con éter, y luego es disuelto en 50 ml de hidróxido sódico 1 M. La solución es vertida en 50 ml de ácido clorhídrico 5 M. La mezcla es sometida a extracción

15 con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua y secada con sulfato de magnesio. El disolvente es evaporado, y el residuo es mezclado con 100 ml de agua y es disuelto por adición de hidróxido sódico 1 M hasta pH 6. La liofilización de la solución da 3,5-dihidroxi-4-(3-(4-hidroxifenil)acriloil)fenil-fenil-fosfato sódico, que muestra una mancha en CCD y tiene un espectro de RMN que confirma su estructura. Este compuesto es hidrogenado luego con Pd/C al 10% como catalizador, en etanol, a 3,5-dihidroxi-4-(3-(4-hidroxifenil)

25 propionil)fenil-fenil-fosfato sódico.

405892



5 Este compuesto hidrogenado se obtiene también directamente a partir del 7-(fenil-hidrogenofosfato) de 4',5-dibenzoato de naringenina por hidrogenación de este compuesto (2,2 g), disuelto en hidróxido sódico 0,5 M (80 ml), con 0,5 g de Pd/C al 10% como catalizador.

10 Sustancialmente de la misma manera se prepara 3,5-dimetilfenil-3,5-dihidroxi-4-(3-(4-hidroxifenil)propionil)fenil-fosfato sódico, usando fosforodichloridato de 3,5-dimetilfenilo en vez de fosforodichloridato de fenilo, y 4-(3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico a partir de 3'-hidroxiflavona y fosforodichloridato de fenilo.

Ejemplo 13

15

Se disuelven en 70 ml de piridina seca 4,75 g de 2-(4-benzoiloxi-3-dimetilaminometil-5-metilfenil)-2-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-5-metilfenil)propano (véase Ej. 30), y esta solución es añadida lentamente (1 hora), con 20 agitación, a una solución de 12 g de fosforodichloridato de 3,5-dimetilfenilo en 75 ml de piridina seca, a -10°C. Tras otra hora a -10°C y una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es vertida sobre hielo machacado. Al día siguiente, la solución obtenida es evaporada bajo vacío para eliminar piridina, se añade agua, y el aceite sepa- 25

405892

79



rado es lavado con agua. El aceite es disuelto en etanol (200 ml), y se añaden 100 ml de hidróxido sódico 1 M. Esta solución es dejada hasta el día siguiente (hidrólisis del grupo benzoato). El valor del pH es ajustado hasta aproximadamente 7 con ácido clorhídrico, y la solución es evaporada bajo vacío para eliminar el etanol, y la solución acuosa restante es liofilizada. Este producto es tratado con acetona seca y filtrado. La solución transparente en acetona es evaporada bajo vacío, el residuo es disuelto en agua y liofilizado, dando 2-dimetilaminometil-4-(1-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-5-metilfenil)-1-metiletil)-6-metilfenil)-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico.

15

Ejemplo 14

3,6 g de 4'-hidroxi-7-metoximetoxiflavanona, disueltos en 75 ml de piridina, son añadidos con agitación, durante 30 min, a una solución de 15,2 g de fosforodichloridato de fenilo en 75 ml de piridina mantenida a -10°C. Se deja reposar la mezcla durante 1 hora a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente, y luego es vertida sobre 75 g de hielo. Tras concentración por evaporación bajo vacío hasta aproximadamente 50 ml, la solución es añadida a ácido clorhídrico diluído. El material insoluble es recogido y mezclado con agua. Se añade solución de hidrogenocarbonato

28-8-72

-64-

405892



sódico 1 M hasta que se alcanzó pH 5. La mezcla es sometida a extracción con acetato de etilo y éter. La fase acuosa (125 ml) es mezclada con 16 ml de hidróxido sódico 5 M y 300 mg de Pd/C al 10% como catalizador, y es hidrogenada a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que se absorbe la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador es retirado, y la solución es añadida a ácido clorhídrico 2 M saturado de cloruro sódico, y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es evaporada y el residuo es tratado a reflujo durante 5 min con una mezcla de 100 ml de ácido acético, 20 ml de agua y 1 ml de ácido sulfúrico 2 M. La mezcla es enfriada hasta temperatura ambiente, añadida a ácido clorhídrico 2 M saturado de cloruro sódico, y sometida a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con una solución saturada de cloruro sódico, y es añadida a agua. Se ajusta el pH a 4,5 con hidrogenocarbonato sódico 1 M. La fase acuosa es evaporada para eliminar el acetato de etilo sin disolver, y es liofilizada. El material sólido es disuelto en metanol. La solución es pasada por una columna que contiene Dowex 50Wx8, 74-149 micras (forma H), es concentrada y es cromatografiada en Sephadex LH 20 con metanol como eluyente. La fracción que contiene el producto deseado es neutralizada con hidróxido sódico 1 M hasta pH 5. El metanol es evaporado a presión reducida. El residuo, que es disuelto en agua y liofilizado, es 4-



(3-(2,4-dihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico. El compuesto es puro por CCD, y tiene un espectro de RMN que confirma su estructura.

5 De manera similar, partiendo de 3'-hidroxi-7-metoximetoxiflavanona, se obtiene el 3-(3-(2,4-dihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico. Las dos flavanonas usadas para las fosforilaciones se obtienen a partir de 2',4'-dihidroxiacetofenona, que es transferida a 2'-hidroxi-4'-metoximetoxiacetofenona y condensada luego con 4-hidroxibenzaldehído y 3-hidroxibenzaldehído, respectivamente, sustancialmente de la manera descrita en Ann.Chim. (Rome) 48, 111 (1958).

Ejemplo 15

15 Se mantienen durante 24 horas a temperatura ambiente, y luego 1 hora a 60°C, 4-hidroxi-difenilmetano (1,21 g, 6,6 mmoles), tetrahidrofurano (6ml), piridina (0,54 ml, 6,7 mmoles) y fosforodichloridato de 2-clorometil-4-nitrofenilo (0,91 g, 3 mmoles). Tras enfriar se separa por filtración clorhidrato de piridina, y se evapora el disolvente. El residuo es disuelto en benceno y cromatografiado en una columna de gel de sílice. El éster fosfato terciario es eluido con benceno y evaporado. Rendimiento 0,55 g.

25 Se disuelven 0,5 g del fosfato terciario en

405892



10 ml de piridina. Se añade agua hasta que la solución se hace opalescente. La solución es mantenida a temperatura ambiente durante 2 días, y luego es calentada a 80°C durante 8 horas. La reacción es seguida por CCD (agua-n-BuOH).
5 La mezcla de reacción es vertida en 20 ml de acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,2 M. La solución en acetato de etilo filtrada es evaporada bajo vacío. Se añade metanol, y lo que no se disuelve es separado por filtración. El pH de la solución es ajustado a 5 con hidróxido sódico 5
10 M, se evapora, se disuelve en acetona y se precipita con éter. Rendimiento, 0,19 g de bis(4-fenilmetil)fenil-fosfato sódico.

Sustancialmente de la misma manera se obtiene la siguiente sustancia.

15 bis(4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil)fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-2',4',6'-trimetoxibenzofenona

Ejemplo 16

20 3,6 g de hidrogenofosfato de 2-clorometil-4-nitrofenil-p-tolilo (Tetrahedron Letters N^o 40, p. 3505-3508, 1970), 4,6 g de 1-(4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-etano y 4 ml de piridina seca son mantenidos a temperatura ambiente durante dos días, y son
25 calentados luego a 90°C durante la noche. Se añaden 30 ml



de etanol absoluto, y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante varios minutos.

Un precipitado amarillo de cloruro de 1-(2'-hidroxi-5'-nitrobencil)piridinio es filtrado y lavado con dos porciones de 20 ml de etanol absoluto.

El filtrado alcohólico y los lavados, reunidos, son evaporados a sequedad bajo presión reducida. El residuo es vertido en una mezcla de 25 ml de ácido clorhídrico 2 M y acetato de etilo. Se añade agua a la capa orgánica, y el pH se ajusta a 5 con hidróxido sódico 1 M. La capa acuosa es liofilizada, dando 4-(2-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)etil)-fenil-4-metilfenil-fosfato sódico.

Sustancialmente de la misma manera se obtienen los compuestos siguientes.

- 15 4-metilfenil 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-fosfato sódico a partir de 4-hidroxi-2',4',6'-trimetoxibenzofenona 4-benzoil-2,6-dimetilfenil-4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-fosfato sódico, a partir de 4-hidroxi-2',4',6'-trimetoxibenzofenona e hidrogenofosfato de 4-benzoil-2,6-
- 20 dimetilfenil-2-clorometil-4-nitrofenilo (que se obtiene sustancialmente de la misma manera que el derivado de p-tolilo correspondiente, descrito en Tetrahedron Letters Nº 40, p. 3505-3508, 1970)

25

405892



Ejemplo 17

Se conduce cloruro de hidrógeno durante 6 horas, con agitación, a una solución de N-metilfosforamidato de bis(4-(2-cianometil)fenilo) (preparado a partir de cianuro de p-hidroxibencilo y dicloruro N-metil-fosforamídico, sustancialmente de la manera señalada en J.Chem.Soc. (C) 1966 637, para el N-metilfosforamidato de difenilo), 43 g (0,119 moles), y floroglucina, 30 g (0,238 moles), mantenida a 0°C. La mezcla es mantenida a aproximadamente 5°C durante la noche, es diluída con 150 ml de sulfolano, y es vertida en 2 l de benceno, con agitación que se continúa durante 20 min. La solución en benceno es decantada, y el residuo es tratado primero con 1 l de benceno y luego con 2 + 1 l de éter dietílico. El residuo aceitoso es tratado a reflujo bajo nitrógeno con 2 l de H₂SO₄ 1 M y 4 l de metanol, durante 7 horas. La solución enfriada es neutralizada hasta pH 5 con hidróxido sódico 5 M. El metanol es evaporado bajo vacío y el residuo es mezclado con HCl 2 M y sometido a extracción con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es mezclada con agua y titulada con NaOH 1 M, hasta pH 5, tras lo cual se añade éter. La fase acuosa es recogida, y tras eliminar su opalescencia con celite es liofilizada. El producto crudo es disuelto en metanol y puesto en una columna de Dowex 50 W x 8, 74-149 micras (forma H). El fosfato secundario crudo es eluído

405892

3 SET



con metanol. La solución en metanol es concentrada hasta
200 ml y cromatografiada en una columna de 1 m de Sephadex
LH 20, que es eluída con metanol. Las fracciones que con-
tienen el producto deseado son tituladas hasta pH 5 con
5 hidróxido sódico 1 M. El metanol es evaporado a presión
reducida. El residuo es disuelto en agua y liofilizado.
El residuo es bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)
fenil)fosfato sódico, que muestra una mancha por CCD.

Sustancialmente de la misma manera se prepara-
10 ran las sustancias siguientes:

bis(4-(2,4,6-trihidroxibenzoil)-fenil)fosfato sódico, a
partir de p-hidroxibenzonitrilo y floroglucina.
bis(4-(2-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-oxoetil(fenil)fosfato
sódico, a partir de 1,3,5-trimetoxibenceno.

15

Ejemplo 18

Se conduce cloruro de hidrógeno durante 6 ho-
ras, con agitación, a una solución de hidrogenofosfato de
20 3-(2-cianoetil)fenil 3,5-dimetilfenilo, 72 g (0,238 moles)
(preparado a partir de 3-(2-cianoetil)fenol y fosforodiclo-
ridato de 3,5-dimetilfenilo, sustancialmente de la misma ma-
nera que en el ejemplo 8), floroglucina, 30 g (0,238 moles),
sulfolano, 50 ml, y cloruro de cinc, 31,4 g (0,238 moles),
25 mantenidos a 0°C. La mezcla es mantenida a aproximadamente

405892



52°C durante la noche, es diluída con 150 ml de sulfolano y es vertida en 2 l de benceno, con agitación que se continúa durante 20 min. La solución en benceno es decantada, y el residuo aceitoso es tratado primero con 1 l de benceno y luego con 2 + 1 l de éter dietílico. El residuo aceitoso es tratado a reflujo bajo nitrógeno con 3 l de agua y 2 l de metanol, durante 7 horas. La solución enfriada es neutralizada hasta pH 5 con hidróxido sódico 2 M. El metanol es evaporado bajo vacío, y el residuo es mezclado con HCl 2 M y sometido a extracción con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es mezclada con agua y titulada con NaOH 1 M hasta pH 5. Se añade éter dietílico. La fase acuosa es recogida y, tras eliminar su opalescencia con celite, es liofilizada. El producto crudo es disuelto en metanol y es puesto en una columna de Dowex 50Wx8, 74-149 micras (forma H). El fosfato secundario crudo es eluído con metanol. La solución en metanol es concentrada hasta 200 ml y es cromatografiada en una columna de 1 M de Sephadex x LH 20, que es eluída con metanol. La fracción que contiene el hidrogenofosfato de 3-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)-fenil-fenilo es titulada hasta pH 5 con hidróxido sódico 1 M. El metanol es evaporado a presión reducida. El residuo es disuelto en agua y liofilizado. El residuo es 3-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)-fenil-3,5-dimetil-fenil-fosfato sódico, que muestra una mancha por CCD.



Sustancialmente de la misma manera se obtienen los siguientes compuestos.

- 4-(3-(2,4-dihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato
sódico
- 4 3-(3-(2,4-dihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato
sódico
- 4-(4-(2,4-dihidroxifenil)-4-oxobutil)fenil-3,5-dimetilfenil-
fosfato sódico
- 3,5-dimetilfenil-4-(4-oxo-4-(2,4,6-trihidroxifenil)-n-butil)
10 fenil)fosfato sódico
- 4-(2,4,6-trihidroxibenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato
sódico

Los materiales de partida para los compuestos an-
15 tes mencionados son cloridatos de fenilfosforilo sustituidos
o no sustituidos, un fenol sustituido con ciano, y un polihid-
droxi- y polimetoxibenceno, con estructuras evidentes por las
de los productos finales antes dados.

20 Ejemplo 19

Se añade anhídrido acético (5,1 g, 50 mmoles) a una
solución de 4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil)fenil-
fenil-fosfato sódico (Ejemplo 11) (4,5 g) en 20 ml de piridi-
na y trietilamina (1,02 g, 10 mmoles). La mezcla es manteni-
25 da a temperatura ambiente durante 18 horas, y es vertida so-

405892



bre 200 g de agua de hielo. El pH de la mezcla es ajustado a 1 con ácido clorhídrico 1 M, a 0°C. La fase acuosa es despreciada: El residuo es molido con agua de hielo y es disuelto en acetona:agua, 1:3. El pH de la solución es ajustado a 5. La acetona es evaporada bajo vacío, y el jarabe restante precipitado, que solidifica por reposo, es 4-(3-oxo-3-(2,4,6-triacetoxifenil)propil)-fenil-fenil-fosfato sódico casi puro. La estructura se confirma por RMN.

Sustancialmente de la misma manera se preparan las sustancias siguientes:

2-(oxo-2-(2,4,6-triacetoxifenil-etil)fenil-fenil-fosfato sódico, a partir de 2-(oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)-etil)fenil-fenil-fosfato sódico

4-(2-acetoxi-1-oxo-2-feniletal)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico, a partir de 4-(2-hidroxi-1-oxo-2-feniletal)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico.

bis(4-(2-(2,4,6-triacetoxifenil)-2-oxoetil)fenil-fosfato sódico, a partir de bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato sódico

4-(3-(2,4,6-tripropioniloxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

4-(3-(3-acetamidofenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

3,5-dimetilfenil-4-(3-(2,4,6-triacetoxifenil)-3-oxopropil)fenil-fosfato sódico



- etil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-triacetoxifenil)propil)fenil-fosfato
sódico
- 3-acetamidofenil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico
- 4-(1-etil-2-(4-acetoxifenil)-1-butenil)fenil-fenil-fosfato
5 sódico
- 4-(2-N,N-dimetilcarbamoilfenilmetil)fenil-3-acetamidofenil-
fosfato sódico
- 4-(1-fenil-1-metiletil)fenil-4-pivaloiloioxifenil-fosfato só-
dico
- 10 4-(1-acetoxi-1-fenilmetil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato só-
dico

Ejemplo 20

- Se disuelve en piridina seca (35 ml) el bis-dietil-
15 estilbestrol fosfato sódico del Ej. 2 (2 g, 0,03 moles). Esta
solución es añadida con agitación, durante 15 minutos, a una
solución de oxicloloruro de fósforo (1,6 ml, 0,018 moles) en
piridina seca (50 ml), mantenida a aproximadamente -10°C.
La mezcla de reacción resultante es mantenida a -10°C duran-
20 te una hora adicional, y luego se la deja llegar hasta tem-
peratura ambiente. Tras una hora, la solución transparente
es vertida en hielo machacado (50 g), y la mayoría de la piri-
dina es eliminada bajo vacío. La solución obtenida es vertida
luego en ácido clorhídrico 5 M frío (50 ml), y el precipitado
25 resultante es recogido por filtración y lavado con agua fría.

405892



El residuo es disuelto en agua con hidróxido sódico 2 M hasta un valor del pH de aproximadamente 5, y la solución es liofilizada. La sal trisódica del hidrogenofosfato de bis(O'-(dihidroxi-fosfiniloxi)-dietilestilbestrol) obtenida de esta
5 manera da el bis-dietilestilbestrol-fosfato sódico (comprobado por CCD), y la cantidad calculada de ácido fosfórico libre, cuando su solución es mantenida a 100°C durante 20 horas a pH 5 (tampón de acetato).

Sustancialmente de la misma manera se obtienen los
10 compuestos siguientes:

sal trisódica de hidrogenofosfato de bis(4-(2-(4-dihidroxi-fosfiniloxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenilo), a partir de bis(4-(2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)-fenil-fosfato sódico.

15 sal trisódica de hidrogenofosfato de bis(4-(2-(4-dihidroxi-fosfiniloxifenil)butiril)fenilo), a partir de fosfato de bis(4-(2-(4-hidroxifenil)butiril)fenilo)

sal disódica de hidrogenofosfato de 4-dihidroxi-fosfiniloxifenil-4-(1-fenil-1-metiletil)fenilo, a partir de 4-hidro-
20 xifenil-4-(1-metil-1-feniletil)fenil-fosfato sódico

sal disódica de hidrogenofosfato de 4-(2-(4-dihidroxi-fosfiniloxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenil-fenilo, a partir de 4-(2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenil-fenil-fosfato sódico.

25

405892



Ejemplo 21

A una mezcla de 22,5 g de 4-(3-(3-hidroxifenil)-3-oxopropil)-2-metoxifenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico (véase Ejemplo 11) y 1000 ml de etóxido sódico 0,22 M, mantenida
5 bajo nitrógeno, se añaden gota a gota 5,7 g de ácido cloroacético en 50 ml de etanol anhidro, con agitación y manteniendo la mezcla a ebullición. Tras haber añadido todo el ácido, se continúa el reflujo durante una hora. La mezcla de reacción es enfriada, y se elimina cloruro sódico por filtración. El
10 disolvente es evaporado bajo vacío, y el residuo es disuelto en agua, acidificado con ácido clorhídrico 2M y sometido a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con solución saturada de sulfato sódico. Se añade agua, y se ajusta el pH a 7 con hidróxido sódico 2 M. La capa acuosa es
15 liofilizada, dando 4-(3-(3-carboxilatometoxifenil)-3-oxopropil)-2-metoxifenil-3,5-dimetilfenil-fosfato disódico.

Sustancialmente de la misma manera se obtiene el compuesto siguiente:

4-(4-(4-carboxilatometoxifenil)-3-hexen-3-il)fenil-fenil-fosfato disódico, a partir de dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico
20

Ejemplo 22

4,25 g de 4-(3-(3-nitrofenil)-3-oxopropenil)fenil-fenil-fosfato sódico (véase Ejemplo 8) en 500 ml de hidróxido
25

405892



sódico 0,02 M en metanol/agua (1:1) a temperatura ambiente y presión atmosférica, con 0,3 g de Pd/C al 10% como catalizador. La reacción casi se detiene cuando se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Se elimina el catalizador por filtración, y se evapora el disolvente. El residuo es disuelto en agua y es liofilizado, dando

4-(3-(3-aminofenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

Sustancialmente de la misma manera se preparan los siguientes compuestos:

4-(2-N,N-dimetilcarbamoilfenilmetil)fenil-3-aminofenil-fosfato sódico, a partir de 4-(2-N,N-dimetilcarbamoilfenilmetil)fenil-3-nitro-fenil-fosfato sódico
3-aminofenil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico

15

Ejemplo 23

Se disuelven en 250 ml de etanol 5 g de hidrogenofosfato de 4-(2-metoxicarbonilbenzoil)fenil-fenilo. Se añaden lentamente a la solución 100 ml de solución de hidróxido sódico 1M, y se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Luego se ajusta el pH hasta casi neutralidad, con ácido clorhídrico, tras lo cual la solución es evaporada hasta un volumen tan pequeño como sea posible sin precipitación alguna. Esta solución es vertida en ácido clorhídrico 5 M (150 ml). El precipitado es recogido, disuelto en hidróxido sódico acuoso y reprecipitado con ácido clorhídrico



co. La sustancia así obtenida es pura por CCD. La sustancia
es disuelta en acetona:agua (1:4), con hidróxido sódico has-
ta un valor del pH de aproximadamente 4. La mayoría de la
acetona es eliminada bajo vacío, y la solución acuosa restan-
5 te es liofilizada.

La sal obtenida es 4-(2-carboxibenzoil)-fenil-fenil-
fosfato sódico.

Sustancialmente de la misma manera se obtienen los
siguientes ésteres de ácido fosfórico secundarios simétricos.
10 bis(4-benzoil-3-carboximetoxifenil)fosfato sódico, a partir
de hidrogenofosfato de bis(4-benzoil-3-metoxicarbonil-
metoxifenilo) (Ej. 1).

bis(4-(2-carboxibenzoil)fenil)fosfato sódico, a partir de hi-
drogenofosfato de bis(4-(2-metoxicarbonilbenzoil)fe-
15 nilo) (Ej. 1)

Sustancialmente de la misma manera se obtienen los
siguientes compuestos.

2-benzoil-4-carboxi-metilfenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico,
a partir de hidrogenofosfato de 2-benzoil-4-meto-
20 xicarbonilmetilfenil-3,5-dimetilfenilo.

Ejemplo 24

A una solución de 20 g de bis-fosforodichloridato
de 1,4-fenilenilo en 300 ml de piridina seca se añade lenta-
25 mente, con agitación, a 0°C, una solución de 3,7 g del mono-

405892



benzoato de dietilestilbestrol en 50 ml de piridina seca. Tras dos horas adicionales a 0°C, la temperatura es mantenida a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción es vertida en hielo machacado, y la solución
5 resultante es evaporada bajo vacío, para eliminar la mayoría de la piridina. La solución obtenida (100 ml) es vertida en ácido clorhídrico 5 M (100 ml). El precipitado es disuelto en etanol (200 ml) y se añaden 100 ml de hidróxido sódico 1 M. Esta solución es dejada hasta el día siguiente (hidrólisis del grupo benzoato). El valor del pH es ajustado a
10 aproximadamente 7 con ácido clorhídrico, y la solución es evaporada bajo vacío hasta aproximadamente 75 ml. Esta solución es vertida en 50 ml de ácido clorhídrico 5 M, y el precipitado es recogido por filtración y lavado con una pequeña
15 cantidad de agua fría, y luego es disuelto en agua con hidróxido sódico hasta un valor del pH de aproximadamente 5, y la solución es liofilizada.

La estructura de la sal disódica de hidrogenofosfato de 4-dihidroxifosfiniloxifenil-dietilestilbestrol obtenida
20 es confirmada por RMN.

Sustancialmente de la misma manera se obtiene el compuesto siguiente.

4-dihidroxifosfiniloxifenil-4-(1-fenil-1-metiletil)fenil-
hidrogenofosfato disódico

Ejemplo 25

A una solución de 34 g de bis-fosforodichloridato de 1,4-fenilenilo en 500 ml de piridina seca se añaden gota a gota, con agitación, a 0°C, 4,2 g de 2-fenil-2-(4-hidroxi-
5 fenil)propano en 50 ml de piridina seca. Tras dos horas adicionales a 0°C, la temperatura es mantenida a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción es vertida en hielo machacado. La solución es evaporada luego bajo vacío para eliminar la mayoría de la piridina, se
10 añade agua, y se ajusta el pH a 5 con hidróxido sódico 5 M, y se añaden 75 ml de tampón acetato 0,4 M (pH 5). La solución (aproximadamente 300 ml) es mantenida a 100°C durante 15 horas. Al día siguiente se añade agua, y la mezcla es destilada con vapor de agua. Luego se ajusta el pH a 1, y
15 la mezcla es sometida a extracción con acetato de etilo.

La fase orgánica es lavada con agua, secada con sulfato disódico, filtrada y evaporada bajo vacío. El residuo es agitado con 50 ml de cloroformo, y la solución en cloroformo es filtrada. Se añade agua a esta solución, y el
20 pH se ajusta a 5 con hidróxido sódico 1 M, y la solución acuosa es recogida y liofilizada.

El producto obtenido es 4-hidroxi-4-(1-metil-1-feniletil)fenil-fosfato sódico. La estructura se confirma por RMN.

25 Sustancialmente de la misma manera se prepara la

405892



siguiente sustancia :

4-hidroxifenil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico

Ejemplo 26

5 Se suspenden en 100 ml de amoniaco 10 M 5 g de
hidrogenofosfato de 3-(2,4,6-trimetilbenzoil)fenil-4-metoxi-
carbonilfenilo, y la mezcla es agitada a temperatura ambien-
te durante 24 horas. La mezcla es acidificada cuidadosamente
10 con ácido acético, y el precipitado es separado por filtra-
ción y lavado con agua. La sustancia es disuelta en acetona:
agua con hidróxido sódico hasta un valor del pH de aproxima-
damente 4. La mayoría de la acetona es eliminada bajo vacío,
y la solución acuosa restante es liofilizada.

15 La sal obtenida es 3-(2,4,6-trimetilbenzoil)fenil-
4-carbamoil-fenil-fosfato sódico

Sustancialmente de la misma manera se obtiene el
siguiente compuesto:

20 4-benzoil-3-carbamoilmetoxifenil-3,5-dimetilfenil-fosfato só-
dico, a partir de hidrogenofosfato de 4-benzoil-3-meto-
xicarbonilmetoxifenil-3,5-dimetilfenil (Ej.) y amo-
niaco.

Ejemplo 27

25 Se disuelven en 150 ml de agua 2 g de bis 4-(2,4,6-
trimetoxibenzoil)fenil-fosfato sódico, y se añaden 5 ml de so-



lución de cloruro cálcico al 50% en agua. El precipitado formado es recogido por filtración, lavado con agua y secado bajo vacío. El producto es la sal cálcica de hidrogenofosfato de bis 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)-fenilo.

5

Ejemplo 28

Se disuelven en 850 ml de acetato de etilo 2',4',-6'-tribenzoiloxiacetofenona (83,5 g) y 4-hidroxibenzaldehído. Se conduce allí cloruro de hidrógeno a una temperatura de 0°C durante 6 horas. La mezcla de reacción es mantenida luego a aproximadamente 5°C durante 4 días, y luego es liberada de la mayoría del cloruro de hidrógeno, pasando nitrógeno por la solución. Se evapora el acetato de etilo, y el residuo es mezclado con 300 ml de benceno, y evaporado para eliminar el cloruro de hidrógeno restante. El residuo es mezclado con etanol abs. (460 ml). Se forma un sólido cristalino que es recogido por filtración y suspendido luego en éter, y tratado a reflujo con agitación durante 2 horas. Tras enfriar, filtrar y lavar con éter, se obtienen 41 g de 4-hidroxi-2',4',6'-tribenzoiloxi-calcona, con p. f. 198-200°C. Este compuesto es disuelto en 1400 ml de dioxano e hidrogenado a temperatura ambiente y presión atmosférica con 4 g de Pd/C al 10% como catalizador. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, se detiene la reacción, se elimina el catalizador por filtración, y se evapora el dioxano

405892

19 OCT



bajo vacío. El residuo es recristalizado dos veces con etanol absoluto, y se obtienen 28 g de 3-(4-hidroxifenil)-2',4',6'-tribenzoiloxipropiofenona, con un p.f de 156-8°C.

5

Ejemplo 29

Se disuelve dietilestilbestrol (3,4-bis(4-hidroxifenil)-3-hexeno), 24g, en etanol (800 ml), y se añade agua (500 ml). Con agitación enérgica se añaden simultáneamente cloruro de benzoílo (10 ml, 0,087 moles) e hidróxido sódico 2,0 M (44 ml, 0,088 moles), durante una hora, de manera que el valor del pH sea mantenido entre 7,5 - 8,5. Se continúa la agitación durante media hora, y el pH es mantenido a aproximadamente 8,0 con nueva adición de una pequeña cantidad de hidróxido sódico 2,0 M (5 ml). Luego se añade agua (100 ml), y la mezcla de reacción resultante es puesta en un refrigerador durante la noche. Al día siguiente se recoge el precipitado por filtración, se lava con etanol - agua (1:1, 200 ml) y se seca. El producto crudo (29 g) es disuelto en éter (600 ml) y filtrado. Luego se elimina el éter bajo vacío, y el residuo es hervido con etanol (750 ml), se elimina por filtración el producto sin disolver, y el filtrado es mezclado con agua caliente (400 ml). De esta solución cristaliza el monobenzoato por enfriamiento. Una nueva recristalización con etanol - agua da 17 g del mono-benzoato de dietilestilbestrol, con p.f. 137-8°C.



Sustancialmente de la misma manera se preparan los mono-benzoatos de los siguientes compuestos dihidroxílicos:

5 2,2-bis(4-hidroxifenil)propano; dienestrol-(3,4-bis(4-hidroxifenil)-2,4-hexadieno); 3,5-bis(4-hidroxifenil)heptano; 1,4-bis(4-hidroxifenil)-butano, 1,3-bis(4-hidroxifenil)propano.

Ejemplo 30

10 Se disuelve en piridina (400 ml) 2,2-bis(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)propano (22,8 g). A una temperatura de 0°C se añaden lentamente (10 min) 9,6 ml de cloruro de benzoílo, con agitación. Tras 15 min. la mezcla de reacción es vertida en agua (1000 ml). Se separó un aceite, que es disuelto en etanol caliente (300 ml). Se pone esta solución
15 en un refrigerador hasta el día siguiente. El precipitado formado es separado por filtración, y se añade a la solución transparente agua caliente (500 ml) durante el reflujo. Por enfriamiento cristalizó el monobenzoato, y tras recristalización con etanol - agua se obtienen 10 g del monobenzoato
20 de 2,2-bis(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)-propano, con p.f. 153°C.

Sustancialmente de la misma manera se preparan los monobenzoatos de los siguientes compuestos dihidroxílicos: 2,2-bis(3-alil-4-hidroxifenil)propano, 2,2-bis(3-butil-
25 -4-hidroxifenil)propano, 4,4'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrametil-

405892



bifenilo, y 2,2-bis(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-5-metil-fenil)propano (preparado por reacción de Mannich a partir de 2,2-bis(4-hidroxi-3-metilfenil)propano, dimetilamina y formaldehído).

5

Ejemplo 31

Se disuelve 25 g de 2',4',6'-tribenzoiloxi-3-(4-hidroxifenil)propiofenona (véase preparación en Ejemplo 28) en 215 ml de piridina seca, y esta solución es añadida lentamente (1 h) con agitación a una solución de 27 ml de oxicloloruro de fósforo en 250 ml de piridina seca, a -10°C. Tras otra hora a -10°C y una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es vertida sobre hielo machacado (500 g). Al día siguiente la solución obtenida es evaporada bajo vacío, y el residuo es disuelto en una mezcla de 200 ml de acetato de etilo y 200 ml de ácido clorhídrico 2,5 M. La fase orgánica es recogida y la fase acuosa es sometida una vez más a extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas son lavadas dos veces con agua, y luego son secadas con sulfato de magnesio. El disolvente es eliminado bajo vacío, y se obtiene dihidrogenofosfato de 4-(3-oxo-3-(2,4,6-tribenzoiloxifenil)propil)fenilo, en forma de vidrio amarillo.

Sustancialmente de la misma manera se preparan los siguientes ésteres de ácido fosfórico primarios.



- dihidrogenofosfato de 4-(4-metoxibenzoil)-3,5-dimetoxifenilo, a partir de 4-hidroxi-2,4',6-trimetoxibenzenofenona (que se obtiene por reacción de Houben-Hoesch entre p-metoxibenzonitrilo y 3,5-dimetoxifenol).
- 5 dihidrogenofosfato de 4-benzoil-2,6-dimetilfenilo, a partir de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzenofenona.
- dihidrogenofosfato de 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenilo, a partir de 4-hidroxi-2',4',6'-trimetoxibenzenofenona.
- dihidrogenofosfato de 4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenilo, a partir de 3-(4-hidroxifenil)propiofenona.
- 10

Ejemplo 32

- Se disuelve en piridina seca (300 ml) el monobenzoato de dietilestilbestrol (27 g) obtenido según el Ejemplo 1. Luego se añade lentamente (1 hora) esta solución, con agitación y a -10°C , a una solución de 30 ml de oxicloruro de fósforo en 300 ml de piridina seca. Tras una hora a -10°C se deja elevar la temperatura hasta aproximadamente $+20^{\circ}\text{C}$, y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción es vertida sobre hielo (300 g) y evaporada bajo vacío. El residuo es disuelto en etanol (300 ml) y vertido en ácido clorhídrico 2 M (600 ml). El precipitado es recogido y disuelto en acetona (300 ml). Por adición de agua se separó el monofosfato, que luego es recristalizado con acetato de etilo-hexano (1:1) (1000 ml),
- 15
- 20
- 25

405892



dando el éster de ácido fosfórico primario puro de monobenzoato de dietilestilbestrol. En CGD (butanol saturado de agua) solo se obtiene una mancha.

5 Sustancialmente de la misma manera se obtienen los siguientes ésteres de ácido fosfórico primarios:

dihidrogenofosfato de 4-(2-feniletil)fenilo, a partir de

1-fenil-2-(4-hidroxifenil)etano

dihidrogenofosfato de 4-(2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)etil

fenilo, a partir de 1-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-2-

10 (4-hidroxifenil)etano

dihidrogenofosfato de 3-(2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)etil)

fenilo, a partir de 1-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-2-

(3-hidroxifenil)etano

dihidrogenofosfato de 4-(2-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)etil)

15 -2,6-dimetilfenilo), a partir de 1-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-2-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)etano.

dihidrogenofosfato de 4-(2-(4-metoxifenil)etil)-2,6-dimetil-

fenilo, a partir de 1-(3,5-dimetil-4-hidroxifenil)

-2-(4-metoxifenil)etano.

20 Los cuatro fenoles últimos de los antes mencionados se preparan sustancialmente de la misma manera que se describe a continuación para el primero, 1-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-2-(4-hidroxifenil)etano.

25 Se hace reaccionar bromuro de 3,5-dimetil-4-metoxibencilo primero con fosfito de trietilo y luego con

405892



p-benciloxibenzaldehido, según Canad J. of Chem. 48 (1970) 1555, dando el estilbeno sustituido, que tras hidrogenación (Pd/C) da el fenol deseado.

5

Ejemplo 33

El efecto inhibitor de PG de los ésteres de la presente invención, en colon de gerbil, se determina usando la técnica general descrita por Eakins, Miller & Karim (J. Pharm. Exp. Ther. 176:441, 1971). Se usan gerbilos (Meriones unguiculatus) de propia crianza, de ambos sexos, que pesan 50-80 g. El animal es aturdido, se saca inmediatamente el colon ascendente, y se monta un trozo de 2-3 cm en un baño de 6 ml que contiene una solución de Jalon modificada a 28°C, y se oxigena continuamente. Las contracciones del órgano son registradas isotónicamente o isométricamente. Cuando se ensaya el efecto inhibitor de un compuesto, éste es añadido al baño 2 min antes de la adición de prostaglandina. El antagonista (ésteres de la presente invención) es disuelto usualmente en solución salina, pero ocasionalmente se ha de incluir un disolvente orgánico, tal como etanol. Se usan varias concentraciones de cada antagonista. En este sistema, las prostaglandinas E₁, E₂, F_{1α} y F_{2α} producen contracciones adecuadas del órgano en el intervalo de concentración de 1-50 ng/ml.

25

Los resultados de estos experimentos dan una

405892



5 idea aproximada de la potencia de inhibición de PG de los
compuestos. Cuando se desea información más precisa sobre
ella, se usa un método más elaborado que implica el esta-
blecimiento de varias curvas de dosis-respuesta de PR, en
presencia de diversas concentraciones de inhibidor. El mé-
todo usado es esencialmente el mismo descrito por Arunlakshana
& Schild (Br. J. Pharm. 14:48, 1959). Se incluyen en estos
experimentos otros antagonistas acetilcolina, 5-HT y bradi-
quinin, para determinar la selectividad del antagonismo.

10 Los ésteres de la presente invención causan una
inhibición, dependiente de la dosis, de las respuestas de
la preparación de intestino a cualquiera de las prostaglandi-
nas ensayadas. La concentración de fosfato de polifloretilina
(FPF) requerida para producir una reducción del 50% de la
15 contracción inducida por PG es $10^{-7.5}$ $\mu\text{g/ml}$, siendo la pro-
porción antagonista-agonista del orden de 2000-4000. La con-
centración correspondiente de 3,5-dimetilfenil-4-(3-(2,4,6-
trihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fosfato sódico es solo
aproximadamente un décimo de la de FPF.

20 La sal sódica de fosfato de difenilo no tiene
efecto en concentraciones 10 veces mayores que la de FPF.

Además, los resultados con otros agonistas di-
ferentes de las prostaglandinas muestran que el antagonis-
mo es muy selectivo, ya que unas concentraciones mucho mayo-
res que las inhibidoras de prostaglandina no tienen influen-
25

405892



cia sobre las contracciones provocadas por acetilcolina, 5-HT ó bradiquinin.

- Los efectos inhibidores selectivos de los siguientes compuestos resultan ser iguales o superiores a los del FPF.
- 5 4-(3-(4-N,N-dimetilcarbamoilmetilfenil)-oxopropil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato sódico
- 3,5-dimetilfenil-4-(4-oxo-4-(2,4,6-trihidroxifenil)-n-butil)fenil)fosfato sódico
- 10 n-hexil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil)fenil-fosfato sódico
- sal trisódica de hidrogenofosfato de bis(4-(2-(4-dihidroxifosfiniloxifenil)butiril)fenilo)bis(4-benzoil-3-hidroxifenil)fosfato sódico
- 15 bis(4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil)-fosfato sódico
- bis(3-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil)fosfato sódico
- bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato sódico
- bis(4-benzoil-3-carboximetoxifenil)fosfato sódico
- 20 bis(4-(2,4,6-trihidroxibenzoil)fenil)-fosfato sódico
- 2-cloro-4-bifenilil-fenil-fosfato sódico
- 2-nitro-4-bifenilil-fenil-fosfato sódico
- 2,6-dimetil-4-(2-(4-metoxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 25 dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico
- 4-(1-etiliden-2-(4-hidroxifenil)-2-butenil-fenil)-fosfato sódico

405892



- 4-(3-(2,4-dimetoxifenil)propil)fenil-fenil-fosfato sódico
3,5-dimetoxifenil-4-(4-(4-hidroxifenil)butil)fenil-fosfato
sódico
- 5 4-(2-cianofenilmetil)fenil-3-trifluorometilfenil-fosfato
sódico
- 4-(2-N,N-dimetilcarbamoilfenilmetil)fenil-3-acetamidofenil-
fosfato sódico
- 4-(1-fenil-1-metiletil)fenil-1-naftil-fosfato sódico
sal disódica de hidrogenofosfato de 4-dihidroxifosfinilóxi-
10 fenil-4-(1-fenil-1-metiletil)fenilo
- 4-hidroxifenil-4-(1-metil-1-feniletil)fenil-fosfato sódico
- 4-(1-fenil-1-metiletil)fenil-4-pivalóiloxifenil-fosfato
sódico
- 4-(1-fenil-1-metiletil)fenil-2-isopropilfenil-fosfato só-
15 dico
- 2-dimetilaminometil-4-(1-(3-dimetilaminometil-4-hidroxi-
-5-metilfenil)-1-metiletil)-6-metilfenil)-3,5-
dimetilfenil-fosfato sódico
- 4-(3-hidroxi-3-fenilpropil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato
20 sódico
- 4-(1-hidroxi-1-fenilmetil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato
sódico
- 4-(1-acetoxi-1-fenilmetil)fenil-3,5-dimetilfenil-fosfato
sódico
- 25 4-(1-butil-1-hidroxi-1-fenilmetil)fenil-3,5-dimetilfenil-
fosfato sódico



- 2-metil-pentil-4-(2-(fenil)etil)fenil-fosfato sódico
- 4-(2-feniletíl)fenil-4-(1-metil-1-fenil-etil)fenil-fosfato
sódico
- 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-propil-fosfato sódico
- 5 4-(2-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-oxoetil)fenil-3,5-dimetil-
fenil-fosfato sódico
- 4-(2-(4-hidroxifenil)-3-fenil-propionil)fenil-fenil-fosfato
sódico
- 4-(2-metoxicarbonil-benzoil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 10 4-(2-carboxibenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato
sódico
- 4-benzoil-3-carbamoilmetoxifenil-3,5-dimetilfenil-fosfato
sódico
- 15 4-(2-ciclohexil-1-oxo-2-feniletíl)fenil-fenil-fosfato sódico
sal disódica de hidrogenofsfato de 4-(2-(4-dihidroxifosfi-
niloxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenil-fenilo
- 4-benzoil-2-propionilfenil-fenil-fosfato sódico
- 4-(2-(4-hidroxifenil)-4-pentenoil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 20 4-(2,4,6-trimetoxibenzoil)fenil-n-octil-fosfato sódico
- 4-(2,4,6-trihidroxibenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico
- etil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil)fenil-fosfato
sódico
- etil-4-(2-oxo-3-(2,4,6-triacetoxifenil)propil)fenil-fosfato
- 25 sódico

405892



- ciclohexil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil)fenil-
fosfato sódico
- fenil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)propil)fenil-fosfato
sódico
- 5 4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil)fenil-fenil-fosfato
sódico
- 3-nitrofenil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico
- 3-aminofenil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico
- 4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-4-bifenilil-fosfato sódico
- 10 2-naftil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico
- 3,5-dimetilfenil-2-(3-fenilacriloil)fenil-fosfato sódico
- 3-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-3,5-dimetil-
fenil-fosfato sódico
- 3,5-dimetoxifenil-2-metoxi-4-(3-(3-trifluoro-metilfenil)-3-
oxopropil)fenil-fosfato sódico
- 15 4-(3-(3-acetamidofenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato
sódico
- 4-(2-bencil-n-hexanoil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 4-fluorofenil-4-(2,3-difenil)acriloil)-3-metoxifenil-fosfato
sódico
- 20 4-(3-(4-dietilaminofenil)propionil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 3,5-dimetilfenil-3,5-dihidro-4-(3-(4-hidroxifenil)propionil)
fenil-fosfato sódico
- 4-(3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 25 4-(3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico



4-(3-(4-n-butoxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

4-(3-(4-carboxilatometil-fenil)-3-oxopropil)fenil-3,5-dimetil-fenil-fosfato disódico

5 4-(3-(4-etoxicarbonilmetil-fenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

Ejemplo 34

El efecto inhibitor de los ésteres de la presente invención ha sido investigado en la producción de corticosterona, estimulada por prostaglandina, por las adrenales de ratas macho in vitro. Los experimentos fueron efectuados usando ratas macho adultas de Sprague-Dawley, que pesaban 200-250 g, que fueron alojadas a razón de 1 por jaula bajo condiciones de iluminación y temperatura controladas. No se entró en la habitación de los animales durante las 18 h precedentes al experimento. Los animales fueron sacrificados por decapitación a las 10 de la mañana, bajo condiciones elegidas para hacer mínima la perturbación de los animales. Las adrenales fueron descapsuladas y cuarteadas, y 8 cuartos de adrenales procedentes de diferentes animales fueron distribuidos en matraces Erlenmeyer de 10 ml que contenían 0,5 ml de solución salina al 0,9% y 2,0 ml de tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer, pH 7,4. Se determinó el peso del tejido adrenal en cada matraz. Los matraces fueron gasificados con 95%

405892



5 O_2 - 5% CO_2 y preincubados a $37^{\circ}C$ durante 1 h, con agitación continua. Tras la preincubación los medios fueron decantados y despreciados. Se añadió un ml de tampón de Krebs-Ringer, con o sin adiciones de prostaglandina E_2 (PGE_2) 3,5-dimetilfenil-4-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxo-propil)fenilfosfato sódico (Leo 1258) (para detalles ver más adelante), a los matraces, que luego fueron gasificados con 95% O_2 - 5% CO_2 y mantenidos a $37^{\circ}C$ durante 1 h con agitación continua. Tras la incubación se determinaron los niveles de
10 corticosterona en porciones de 0,5 ml del medio, por el método de fluorescencia con ácido sulfúrico.

15 En el primer experimento (I) se añadió PGE_2 en concentración de 1 $\mu g/ml$ al medio de incubación que contenía las adrenales cuarteadas. El resultado se muestra en la Tabla, y puede verse que se produce por la PGE_2 un aumento muy significativo de la concentración de corticosterona.

20 En el siguiente experimento (II) se añadieron diferentes cantidades de Leo 1258 al medio de incubación. Los resultados revelan que cuando se añadieron 0,25 y 1,0 mg de Leo 1258 al baño de incubación se observó una inhibición, relacionada con la dosis, de la producción de corticosterona estimulada por PGE_2 .

405892



Tabla

Ej. n ^o .	Grupo n ^o .	Adiciones a los medios de incubación	N ^o . de observaciones	Producción de corticosterona, $\mu\text{g}/100\text{mg} \times 1 \text{ h}^{\text{M}}$	P
I		Control	4	$3,4 \pm 0,2$	$< 0,001$
		$\text{PGE}_2 - 1 \mu\text{g}/\text{ml}$	4	$7,6 \pm 0,4$	
II	A	Leo 1258 - $250 \mu\text{g}/\text{ml}$	4	$3,9 \pm 0,5$	
	B	$\text{PGE}_2 - 1 \mu\text{g}/\text{ml}$	4	$8,4 \pm 0,4$	A/B $< 0,001$
	C	$\text{PGE}_2 - 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ Leo 1258 - $250 \mu\text{g}/\text{ml}$	4	$6,5 \pm 0,5$	B/C $< 0,05$
	D	$\text{PGE}_2 - 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ Leo 1258 - $1 \text{ mg}/\text{ml}$	4	$2,9 \pm 0,2$	B/D $< 0,001$

$\bar{x} \pm$ error normal medio

405892



También se observa una actividad de inhibición de prostaglandina del mismo orden cuando se ensayan los siguientes compuestos:

- 5 3,5-dihidroxí-4-(3-(4-hidroxifenil)propionil)fenil-fenil-fosfato
sódico
- etil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil)fenil-fosfato
sódico
- 3-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)-fenil-3,5-dimetil-
fenil-fosfato sódico
- 10 4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)-fenil-fenil-fosfato
sódico
- bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)-fosfato sódico
- dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico
- 15 bis-dienestrol-fosfato sódico

Ejemplo 35

Se investiga la acción de los ésteres de la presente invención sobre la glicólisis, estimulada por prostaglandina, del ovario prepubescente. El método usado ha sido descrito
20 en detalle por Perklew & Ahrén (Life Sciences Part I, 10; 1387, 1971). En estos experimentos se retiran ovarios de ratas prepubescentes y se ponen en matraces Erlenmeyer que contienen compuestos de la presente invención, disueltos en tampón de
25 bicarbonato de Krebs. Tras haber sido preincubados los ovarios



durante 60 min a 37°C en este medio, son secados en papel de filtro y lavados luego durante 2 min con tampón solo. Los ovarios son transferidos luego a un nuevo medio de incubación que contiene prostaglandinas (PG) disueltas en tampón de bicarbonato de Krebs, y son incubados a 37°C durante 2 horas con agitación continua. Luego se determina la glicolisis ovariana midiendo la concentración de ácido láctico en el medio de incubación. Cuando hay fosfato de polifloreína (FPF) presente en el medio de preincubación, en concentración de 500 $\mu\text{g/ml}$, la producción subsiguiente de ácido láctico ovariano producida por la PGE_1 se reduce a aproximadamente el 50% de la obtenida con ovarios preincubados en tampón solo.

Quando se investiga en el mismo sistema experimental el 3,5-dimetilfenil-4-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxo-propil)-fenil-fosfato sódico, se observa una reducción del 50% en la producción de lactato, cuando hay solo 50-100 $\mu\text{g/ml}$ del compuesto presentes en el medio de preincubación. Así, este compuesto es 5-10 veces más activo que el FPF, como inhibidor de prostaglandina, en el presente sistema experimental.

También se observa una actividad de inhibición de prostaglandina del mismo orden cuando se ensayan los siguientes compuestos:

3,5-dihidroxil-4-(2-(4-hidroxifenil)propionil)fenil-fenil-fosfato sódico

etil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil)fenil-fosfato

405892

19 SET.



sódico

3-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)-fenil-3,5-dimetil-
fenil-fosfato sódico

4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil-fenil-fenil-fosfato
5 sódico

bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato só-
dico

dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico

bis-dienestrol-fosfato sódico

10

Ejemplo 36

La acción en vivo de los ésteres de la presente in-
vención sobre la glicolisis estimulada por prostaglandina del
ovario prepubescente es investigada de la siguiente forma:

15 A unas ratas prepubescentes, de 24-26 días de edad,
de la cepa Sprague-Dawley, se inyecta intraperitonealmente
(i.p.) 1 ml de solución salina que contiene 500 μ g de 3,5-
dimetilfenil-4-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxo-propil)fenil-
fosfato sódico. Una hora después los animales son sacrifica-
20 dos por fractura cervical y los ovarios son retirados y re-
cortados para librarlos de tejido extraño. Los ovarios son
transferidos luego a un baño de incubación que contiene pros-
taglandina E_1 (PGE_1 ; 0,4 μ g/ml) disuelta en tampón de bicar-
bonato de Krebs, y son incubados a 37°C durante 2 horas, con
25 agitación continua. La glicolisis ovariana se determina luego



midiendo la concentración de ácido láctico en el medio de in-
 cubación. Los detalles del método han sido descritos con an-
 terioridad (Perklev, T. & Ahrén, K., Life Sciences Part I,
 10;1387, 1971). En los ovarios de animales tratados con el és-
 5 ter de ácido fosfórico antes mencionados, la glicolisis está
 significativamente reducida, en comparación con la medida en
 ovarios sometidos a inyección con solución salina. La misma
 reducción de la glicolisis ovariana se observa también cuan-
 do los siguientes compuestos son inyectados i.p. antes de la
 10 exposición de los ovarios a PGE₁ según se ha descrito antes:
 3,5-dihidroxi-4-(3-(4-hidroxifenil)propionil)fenil-fenil-fos-
 fato sódico
 3-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)-fenil-3,5-dimetil-
 fenil-fosfato sódico
 15 4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)-fenil-fenil-fosfato
 sódico
 bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato só-
 dico
 dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico

20

Ejemplo 37

El antagonismo a la Sustancia de reacción lenta
 (SRL) se determina en ileon aislado de cobaya según ha sido
 descrito por Mathé & Strandberg (Acta physiol. scand. 82:460,
 25 1971). Se obtiene SRL purificada de zarpas de gato extendi-

405892



das con compuesto 48/80 (Strandberg & Uvnäs : Acta physiol. scand. 82:358, 1971). En este sistema se ensayó 4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propil-fenil-fenil fosfato sódico en varias concentraciones.

5 En concentraciones tan bajas como 5 μ g/ml, inhibe las contracciones producidas por la SRL, pero no por la histamina y bradiquinin, de manera competitiva, es decir, desplazamiento paralelo de las curvas de dosis-respuesta y sin cambio de la contracción máxima.

10 Se halla que la sal sódica del fosfato de difenilo no tiene efecto.

Se halla que los siguientes compuestos de la presente invención también inhiben a la SRL:

15 3,5-dimetilfenil-3-(3-(2-hidroxifenil)-3-oxopropil)-fenil-fosfato sódico

3-(3-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico

4-(2-bencil-n-hexanol)fenil-fenil-fosfato sódico

20 bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato sódico

bis(4-(2,4,6-trihidroxibenzoil)-fenil)fosfato sódico

bis(4-benzoil-3-hidroxifenil)fosfato sódico

bis(4-(2-carboxibenzoil)fenil)fosfato sódico

dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico

25 2,6-dimetil-4-(2-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)etil)fenil-fenil-

405892

79 St.



fosfato sódico

Sal trisódica de hidrogenofosfato de bis(O'-(dihidroxi-fosfiniloxi)-dietilestilbestrol)

4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato

5 sódico

4-(3,5-dimetilbenzoil)fenil-fenil-fosfato sódico

Ejemplo 38

Los efectos de los ésteres de la presente invención sobre la reacción anafiláctica en cobaya han sido investigados usando la preparación de pulmón de cobaya extendido aislado, según se describe por Bhattacharya & Delaunois (Arch.Int.Pharmacodyn. 101:495, 1955). Cobayas que pesaban aproximadamente 300 g. son sensibilizados con albúmina de huevo, según Fredholm & Strandberg (1969). Tras el periodo de sensibilización apropiado, los pulmones son retirados y montados en una cámara húmeda con termostato. La tráquea y A. pulmonalis son canuladas. La cánula arterial es conectada a un depósito de fluido de extensión que contiene solución Tyrode tamponizada con tampón de fosfato de Sörensen al 10%. La cánula traqueal es conectada con tubería a un suministro de gas carbógeno que suministra una cantidad constante por unidad de tiempo. La presión de extensión se mide en un brazo lateral del tubo, con un transductor "Mercury" conectado a un registrador de UV Ultralette. Cuando se inyecta antígeno (albúmina de huevo), 0,1 -

405892



1,0 µg, por la cánula arterial, se produce una broncoconstricción indicada por un aumento de la presión de extensión. Cuando se incorpora en la solución Tyrode 3,5-dimetilfenil-4-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxo-propil)fenil-fosfato sódico, 4-
5 20 µg/ml, esta broncoconstricción anafiláctica es abolida o marcadamente reducida. A la sal sódica del fosfato de difenilo le faltaba completamente tal efecto, incluso cuando fué ensayada en concentración de 100 µg/ml.

También se obtienen efectos similares, en dosis de
10 aproximadamente 0,5 - 2,0 mg, con los compuestos siguientes:
bis(4-(1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)fenil)-fosfato sódico
3-(3-(2,4-dihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico
15 3-(3-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato sódico
1-hexil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico
4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato sódico
3-hidroxi-4-benzoilfenil-fenil-fosfato sódico
20 bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato sódico
bis(4-(2-carboxibenzoil)fenil)fosfato sódico
dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico
sal trisódica de hidrogenofosfato de bis(O'-(dihidroxi-fosfiniloxi)-dietilestilbestrol)
25

Ejemplo 39

Unos ovarios de rata prepubescente son incubados con hormona luteinizante (HL), esencialmente según Perklev y Ahrén (Life Sciences Part I 10 (1971) 1387), siendo una modificación la inclusión de teofilina en el medio de Krebs-Ringer, para inhibir la rotura del MFA cíclico. Tras incubación, los ovarios son homogeneizados en ácido tricloroacético y se determina el MFA cíclico en este extracto, tras eliminación del ácido. También se determina el MFA cíclico en el medio de incubación.

El método de determinación está modelado según el de Gilman (PROC. NATL. ACAD. SCI. U.S. 67 (1970) 305). El extracto, o el medio que contiene MFA cíclico, es incubado con una proteína cinasa (preparada a partir de músculo esquelético de conejo), en presencia de una cantidad conocida de MFA cíclico marcado con tritio. La cantidad de MFA cíclico marcado unida a la proteína cinasa es proporcional a la cantidad de MFA cíclico sin marcar a determinar, y se determina por un recuento de centelleo de líquido tras aislar el complejo de cinasa-MFA cíclico por filtración con Millipore.

Cuando se efectuó la incubación de los ovarios prepubescentes en presencia de 3,5-dimetilfenil-4-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fosfato sódico, el ID_{50} (concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50% en la formación de MFA cíclico en el ovario, así como en el

405892



medio de incubación) fué $1,5 \times 10^{-5}$ M.

También se ha hallado que los siguientes ésteres de ácido fosfórico ejercen actividad inhibidora del mismo orden, cuando son ensayados en el mismo sistema in vitro:

- 5 3,5-dimetilfenil-3,5-dihidroxi-4-(3-(4-hidroxifenil)propionil)-
fenil-fosfato sódico
- 3-(3-(2,4-dihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fenil-fosfato só-
dico
- 4-(3-(4-dietilaminofenil)propionil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 10 1-hexil-4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico
- 4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato só-
dico
- 3-hidroxi-4-benzoilfenil-fenil-fosfato sódico
- 4-(2-metoxicarbonil-benzoil)fenil-fenil-fosfato sódico
- 15 bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato só-
dico
- sal trisódica de hidrogenofosfato de bis(4-(2-(4-dihidroxifos-
finiloxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenilo)
- dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico
- 20 4-(1-fenil-1-metiletil)fenil-2-isopropilfenil-fosfato sódico
- 4-(2-N,N-dimetilcarbamoilfenilmetil)fenil-3-aminofenil-fosfa-
to sódico



Ejemplo 40

Este ejemplo ilustra el efecto de estimulación del músculo liso de los ésteres de la invención, sobre el colon de gerbil, en vivo.

5 Los experimentos se efectúan con gerbilos de Mongolia, anestesiados con pentobarbital, 50 mg/kg. El colon ascendente es expuesto y estirado cuidadosamente entre bucles de hebra de seda y un transductor de medida de deformación.

Tras haber establecido una línea estable de base,
10 un éster de la presente invención, 3,5-dimetilfenil 4-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil fosfato sódico (Leo 1258) es macerado i.v.

En dosis de 40 mg/kg, este tratamiento hace que el intestino responda con una serie de contracciones. El difenil-
15 fosfato sódico no causa efecto alguno en dosis de hasta 400 mg/kg.

Cuando el Leo 1258, en concentración de 1 mg/ml, es incorporado en la solución de tampón que extiende al intestino, éste reacciona con un aumento de tono, es decir,
20 una contracción.

También se obtienen efectos similares con los siguientes compuestos:

3,5-dihidroxi-4-(3-(4-hidroxifenil)acriloil)fenil-fenil-fosfato sódico

25 1-hexil 4-(3-oxo-3-fenilpropil)fenil-fosfato sódico

405892



4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato
sódico

4-(2-carboxibenzoil)-fenil-fenil-fosfato sódico

5 sal disódica de hidrogenofosfato de 4-(2-(4-dihidroxifosfi-
niloxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenil-fenilo
bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil-fosfato só-
dico

bis(4-benzoil-3-hidroxifenil)fosfato sódico

dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico

10 bis(4-(1-(4-hidroxifenil)-1-metiletíl)fenil)fosfato sódico

4-(2,N,N-dimetilcarbamoilfenilmetil)fenil-3-aminofenil-fosfa-
to sódico

Ejemplo 41

15 Los efectos de los ésteres de la presente invención
sobre el músculo liso bronquial han sido investigados usando
una preparación de pulmón de cobaya extendido aislado, según
Thattacharya & Delaunois (Arch.Int.Pharmacodyn. 101:495, 1955).
Se sacan los pulmones de cobayas que pesan 300-400 g, y se ca-
20 nulan la tráquea y la A. pulmonalis. La cánula arterial es
conectada a un depósito de fluido de extensión que contiene
solución Tyrode tamponizada con tampón de fosfato de Sörensen
al 10%. La cánula traqueal es conectada con tubería a un sumi-
nistro de gas carbógeno que suministra una cantidad constante
25 por unidad de tiempo. La presión de extensión se mide en un



brazo lateral de la tubería, con un transductor "Mercury" conectado a un registrado de UV Ultralette. Los compuestos son inyectados por la cánula arterial, próximos a la entrada de la A. pulmonalis en el pulmón. En este tipo de experimentos, el 3,5-dimetilfenil-4-(3-(2,4,6-trihidroxifenil)-3-oxopropil)fenil-fosfato sódico mostró un efecto de broncoconstricción, cuando fué administrado en dosis de aproximadamente 0,5 mg y más. A la sal sódica de fosfato de difenilo le faltaba totalmente tal efecto, incluso cuando fué ensayada en dosis de 12,8 mg.

- También se obtienen efectos similares, en dosis de aproximadamente 0,5 - 2,0 mg, con los compuestos siguientes:
- 3,5-dimetilfenil-3,5-dihidroxi-4-(3-(4-hidroxifenil)propionil)fenil-fosfato sódico
 - 4-(3-(4-dietilaminofenil)propionil)fenil-fenil-fosfato sódico
 - 4-(3-(4-carboxifenil)-2-(4-metoxifenil)acriloil)-3-metoxifenil-fenil-fosfato sódico
 - 4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato sódico
 - 4-(2-(4-hidroxifenil)butiril)fenil-fenil-fosfato sódico
 - sal trisódica del hidrogenofosfato de bis(4-(2-(4-dihidroxifosfiniloxifenil)-1-oxo-3-fenil-2-propenil)fenilo)bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato sódico
 - dietilestilbestrol-fenil-fosfato sódico

405892



bis(4-(1-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)fenil)fosfato sódico

Ejemplo 42

5 Los efectos de los ésteres de la presente invención
son estudiados también en una preparación de útero de rata,
usando una técnica establecida (Personal del Departamento de
Farmacología, Universidad de Edimburgo: Pharmacological Expe-
riments on Isolated Preparations (Experimentos farmacológicos
en preparaciones aisladas), E & S Livingstone Ltd., Edimbur-
10 go y Londres 1968). En estos experimentos, unas trompas ute-
rinas de ratas tratadas con dietilestilbestrol son suspendi-
das en un baño de 6 ml que contiene una solución de Jalon mo-
dificada, mantenida a 28°C, y se gasifica con aire. Cuando
se añade 4-(3-oxo-3-(2,4,6-trihidroxifenil)-propil)fenil-fe-
15 nil-fosfato sódico en el intervalo de concentración de 2-10
µg/ml, se obtiene una contracción, lo que demuestra la acción
de estímulo del músculo liso de este compuesto.

También se obtienen efectos similares con los si-
guientes compuestos:

20 3,5-dimetilfenil 3,5-dihidroxi-4-(3-(4-hidroxifenil)propionil)-
 fenil-fosfato sódico
fenil-4-(3-oxo-3-(2,4,6-trimetoxifenil)propil)fenil-fosfato
 sódico
3-hidroxi-4-(4-fenilbutiril)fenil-3,5-dimetoxifenil-fosfato
25 sódico



4-(2-oxo-2-(2,4,6-trihidroxifenil)etil)fenil-fenil-fosfato
sódico

3-hidroxi-4-benzoilfenil-fenil-fosfato sódico

bis(4-(2-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-oxoetil)fenil)fosfato só-
5 dico

bis(4-benzoil-3-carboximetoxifenil)fosfato sódico

4-(4-(4-hidroxifenil)-3-hexen-3-il)fenil-3,5-dimetilfenil-
fosfato sódico

2,6-dimetil-4-(2-(3,5-dimetil-4-metoxifenil)etil)fenil-fenil-
10 fosfato sódico

4-(4-(4-carboxilatometoxifenil)-3-hexen-3-il)fenil-fenil-fos-
fato disódico

Esta solicitud que corresponde a la presentada en
Gran Bretaña el día 17 de Agosto de 1.971 bajo los números
15 38577/71, 38578/71, 38579/71 y 38580/71 y el día 31 de Enero
de 1.972 bajo los números 4508/72, 4509/72, 4510/72 y 4511/72
provisionales, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

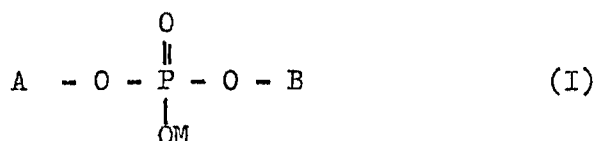
Los puntos de invención propia y nueva, que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
25 Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

405892



1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos ésteres secundarios del ácido fosfórico farmacéuticamente valiosos, de fórmula general:

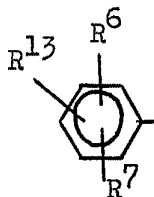
5



o derivados funcionales de ellos, donde M es hidrógeno o un catión inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, y donde A y B, independientemente uno de otro, son:

10

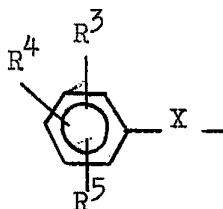
15



donde uno y solo uno de los sustituyentes R^6 , R^7 y R^{13} representa siempre un grupo R, situado en posición orto, meta o para en relación al grupo éster de ácido fosfórico, teniendo dicho grupo R la fórmula:

20

25



ME



donde X es un enlace covalente, o una cadena hidrocarbónica
 da recta que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y
 que está saturada o contiene un doble enlace; donde la an-
 terior X puede estar sustituida con como máximo dos susti-
 5 tuyentes elegidos de entre: alcoholo inferior; alqueno
 inferior; oxo, opcionalmente en forma de cetal de un al-
 cohool alifático inferior; hidroxilo; alcoxi inferior;
 $-O-CO-R^{14}$; ciclopentilo; ciclohexilo; fenilo; bencilo;
 alcoholideno inferior; y bencilideno; con la salvedad de
 10 que no haya presente en X más de un grupo oxo; de que no
 esté presente en X más de uno de los sustituyentes hidroxilo,
 alcoxi inferior y $-O-CO-R^{14}$; de que no esté presente en X
 más de uno de los sustituyentes ciclopentilo, ciclohexilo,
 fenilo, bencilo y bencilideno; y de que el sustituyente oxo,
 15 si está presente en X, esté situado siempre en cualquier
 extremo de X, cuando X contiene más de un átomo de carbono;
 estando, entre los anteriores sustituyentes de X, el fenilo,
 bencilo y bencilideno opcionalmente sustituidos en posición
 m- ó p- con un sustituyente elegido de entre; alcoholo in-
 20 ferior, alcoxi inferior, -F, -Cl, -Br y $-CF_3$; donde B, en
 la anterior fórmula general (I), puede ser también alcoholo
 que tiene de uno a ocho átomos de carbono inclusive; cicloal-
 cohoolo, es decir, ciclopentilo y ciclohexilo; 1- ó 2-naftilo;
 todos los cuales, bajo esta definición de B, están opcional-
 25 mente mono- ó disustituidos con alcoholo inferior, alcoxi

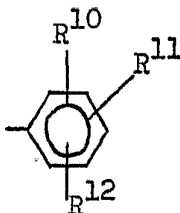
me

405892



inferior, -F, -Cl, -Br ó -CF₃; ó

5



10

donde los anteriores R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son iguales o diferentes, y son: hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, -O-CO-R¹⁴, -O-P(OM)₂, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -CN, -NO₂,

15

-COOR⁹, -CH₂COOR⁹, -OCH₂COOR⁹, -CO-R¹⁴, -CONR⁸, -CH₂CONR⁸, -OCH₂CONR⁸, -NR⁸, -NR⁸-CO-R¹⁴, -CH₂NR⁸, ó -CH₂NR⁸-CO-R¹⁴;

20

donde R⁸ es hidrógeno o alcoholo inferior; donde R⁹ es alcoholo inferior o M, donde M tiene el significado anterior; y donde R¹⁴ es alcoholo inferior; con la salvedad de que cuando B es igual a A y X es un enlace covalente, al menos dos de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R¹³ son sustituyentes distintos del hidrógeno; y de que cuando X de R en A lleva un sustituyente oxo y tiene más de dos átomos de carbono en la cadena hidrocarbonada recta, entonces B es: alcoholo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono inclusive; cicloalcoholo, es decir, ciclo-pentilo o ciclohexilo; 1- ó 2-naftilo; 2-, 3- ó 4-bifenililo; todos los cuales, bajo esta definición de B, están opcional-

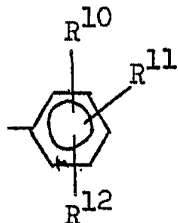
25

MLC



mente mono- ó disustituídos con alcoholo inferior, alcoxi inferior, -F, -Cl, -Br ó -CF₃; ó

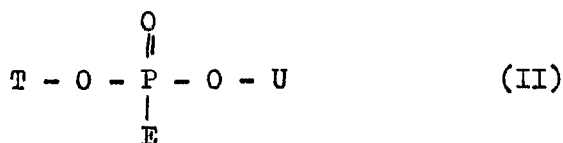
5



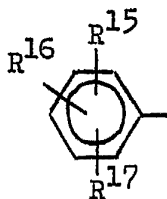
10

donde R¹⁰, R¹¹ y R¹² tienen el significado anterior; caracterizado dicho procedimiento por hacer reaccionar, en una o más etapas, incluyendo opcionalmente una oxidación, un compuesto T-OH ó un derivado funcional del mismo y un compuesto U-OH ó un derivado funcional del mismo, con un derivado reactivo de ácido fosfórico o fosforoso, para formar un compuesto:

15



20 donde T y U, independientemente uno de otro, son



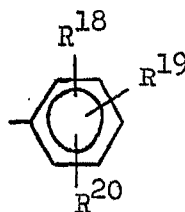
405892

9 SEP 1972



donde R^{15} , R^{16} y R^{17} representan o pueden ser convertidos por medios conocidos en R^6 , R^{13} y R^7 , respectivamente; y donde U puede ser también: alcoholo que tiene de uno a ocho átomos de carbono inclusive, cicloalcoholo, es decir, 5 ciclopentilo o ciclohexilo, 1- ó 2-naftilo; todos los cuales, bajo esta definición de U, están opcionalmente mono- ó disustituídos con alcoholo inferior, alcoxi inferior, -F, -Cl, -Br ó $-CF_3$; ó

10

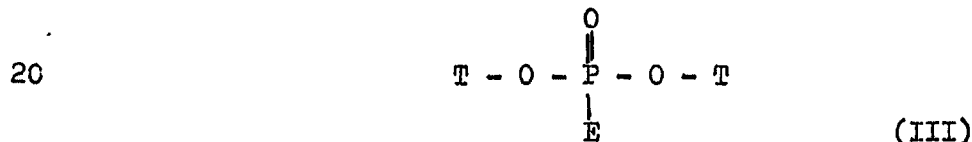


15

donde R^{18} , R^{19} y R^{20} representan o pueden ser convertidos por métodos conocidos en R^{10} , R^{11} , y R^{12} respectivamente; y donde E es igual a OM o puede ser convertido en OM por métodos conocidos, siendo convertidos los grupos R^{15} , R^{16} , 20 R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y E, si se requiere, por métodos usuales, en R^6 , R^{13} , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y OM, respectivamente, de tal manera que cada grupo de los compuestos implicados sea compatible con el procedimiento en cuestión, y esté 25 protegido si es necesario, de manera que se obtenga un compuesto de fórmula general (I).



2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
 racterizado por hacer reaccionar el compuesto T-OH, o un
 derivado funcional del mismo, con un derivado reactivo de
 ácido fosfórico, para formar un éster de ácido fosfórico
 5 primario, T-O-P(O)(OH)₂, o un derivado reactivo del mismo,
 y hacer reaccionar luego dicho éster de ácido fosfórico, o
 un derivado reactivo del mismo, con el compuesto U-OH, o un
 derivado funcional del mismo, para formar el compuesto (II);
 o por hacer reaccionar el compuesto U-OH, o un derivado fun-
 10 cional del mismo, con un derivado reactivo de ácido fosfóri-
 co, para formar un éster de ácido fosfórico primario,
 U-O-P(O)(OH)₂, o un derivado reactivo del mismo, y hacer
 reaccionar luego dicho éster de ácido fosfórico, o derivado
 reactivo del mismo, con el compuesto T-OH, o un derivado fun-
 15 cional del mismo, para formar el compuesto (II); o por hacer
 reaccionar el compuesto T-OH, o un derivado funcional del
 mismo, con un derivado reactivo de ácido fosfórico, para
 formar el compuesto



teniendo T, U y E el significado dado en la reivindicación 1.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, ca-
 racterizado por hacer reaccionar un éster de ácido fosfórico
 primario, de fórmula general T-O-P(O)(OH)₂, con un compuesto
 25 de fórmula general U-OH, en presencia de un agente activador

405892

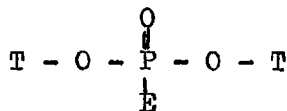


que tenga la capacidad de transformar dicho éster en un derivado activo del mismo, para formar el compuesto (II); teniendo T y U el significado dado en la reivindicación 1.

5 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por hacer reaccionar un éster de ácido fosfórico primario, de fórmula general $U-O-P(O)(OH)_2$, con un compuesto de fórmula general T-OH, en presencia de un agente activador que tenga la capacidad de transformar dicho éster en un derivado activo del mismo, para formar el compuesto (II); teniendo T y U el significado dado en la reivindicación 1.

10 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 3 ó 4, donde dicho agente activador se elige de entre: carbodiimidas, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida o di-4-tolilcarbodiimida; cloruros de sulfonilo orgánicos, por ejemplo cloruro de 4-toluen-sulfonilo, cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo y cloruro
15 de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo; 1,1'-carbonil-bis-imidazol; cloruro cianúrico; compuestos de N-alcohol-5-fenil-isoxazolio; éster bis-2-piridílico de ácido carbónico; derivados de ácidos carboxílicos, por ejemplo anhídridos y cloruros de ácido;
20 derivados de ácido diarilfosfórico, por ejemplo fosforodiclorigato de difenilo; tricloroacetónitrilo; y etoxiacetileno.

25 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general T-OH con un compuesto de fórmula general $E-P(O)(Hal)_2$, para formar el compuesto



5 donde E es diferente de OM, el cual es convertido luego por métodos conocidos en el compuesto (III); teniendo T y M el significado dado en la reivindicación 1.

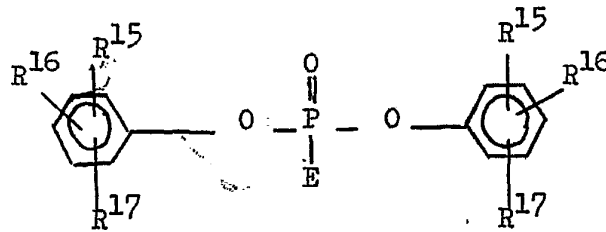
10 7.- Procedimiento según la reivindicación, 6 donde dicho compuesto de fórmula general E-P(O)(Hal)₂ se elige de entre oxiclорuro de fósforo; fosforodichloridato de bencilo; fosforodichloridatos de alcoholo; dichloridatos fosforamídicos, por ejemplo dichloruro N-metilfosforamídico; fosforodichloridatos de alcoholo en los que el grupo alcoholo está sustituido con uno o más grupos que retiran electrones, por ejemplo fosforodichloridatos de trichloroetilo, fosforodichloridato de 2-cianetilo y fosforodichloridato de fenacilo; fosforodichloridatos de arilo en los que 15 el núcleo de benceno tiene uno o más grupos que retiran electrones, situados en posición o- y/o p-respecto al residuo de ácido fosfórico, por ejemplo fosforodichloridatos de 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo y 2-clorometil-4-nitrofenilo. 20

8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

25

ME

405892

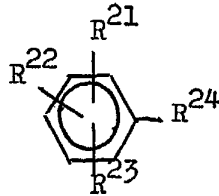


(IV)

5

donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son diferentes de R, con un compuesto de fórmula general

10



(V)

15

donde R^{21} , R^{22} y R^{23} representan o pueden ser convertidos por métodos conocidos en R^3 , R^4 y R^5 , respectivamente, y R^{24} es un grupo que, cuando se hace reaccionar con el anterior R^{16} , forma un grupo $-R^{25}$, que representa o puede ser convertido por métodos conocidos en el grupo $-X$; teniendo los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X y E el significado que se da en la reivindicación 1.

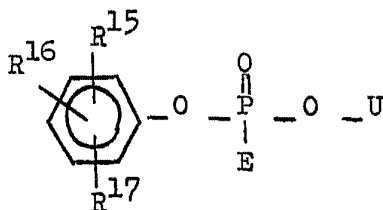
20

9.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general

25

me

28-8-72

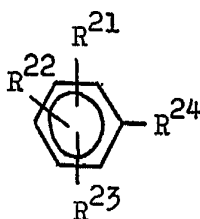


5

(VI)

donde R^{15} , R^{16} y R^{17} son diferentes de R, con un compuesto de fórmula general

10



(V)

15

donde R^{21} , R^{22} y R^{23} representan o pueden ser convertidos por métodos conocidos en R^3 , R^4 y R^5 , respectivamente, y R^{24} es un grupo que, cuando se hace reaccionar con el anterior R^{16} , forma un grupo $-\text{R}^{25}-$ que representa o puede ser convertido por métodos conocidos en el grupo $-\text{X}-$; teniendo los símbolos R^3 , R^4 , R^5 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X, E y U el significado que se da en la reivindicación 1.

20

10.- Procedimiento según las reivindicaciones 8 ó 9, donde la reacción para formar el grupo X en el an-

25

ME

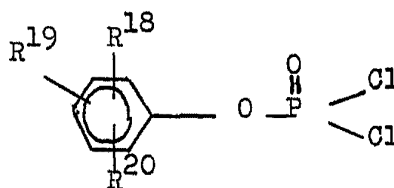


donde R^{26} es hidrógeno o alcoholo inferior; y donde R^{24} es el grupo -CHO.

5 14.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R^{16} es el grupo -CHO; y donde R^{24} es un grupo $R^{26}-CH_2CO-$, donde R^{26} es hidrógeno o alcoholo inferior.

10 15.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde R^{21} , R^{22} y R^{23} se eligen de entre hidrógeno, hidroxilo y metoxi, con la salvedad de que no más de uno de R^{21} , R^{22} y R^{23} represente hidrógeno; y donde al menos dos de R^{21} , R^{22} y R^{23} , cuando se eligen de entre hidroxilo y metoxi, estén situados en posición m- entre sí.

15 16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, donde el derivado reactivo de $U-O-P(O)(OH)_2$ es



donde R^{18} , R^{19} y R^{20} tienen el significado dado en la reivindicación 1.

25 17.- Un procedimiento para la preparación de

MLG

405892



nuevos esteres secundarios del ácido fosfórico farmacéuti-
camente valiosos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

5

Esta Memoria consta de ciento ventitres hojas
escritas por una sola de sus caras.

Madrid, 3 SET. 1972

P.A.

Alberto de Eizaduru
Por Poder

ME

28-8-72/GM.