

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

414343

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---------|--------------------------------------|---------|
| (10) ES | (11) NÚMERO 414.343 | (12) AI |
| (13) | (14) FECHA DE PRESENTACIÓN 3.5.73 | |



| | | |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|
| (30) PRIORIDADES (31) NÚMERO 20566/72 | (32) FECHA F. 9-2-76 3 de mayo de 1.972 eoyc/agik | (33) PAIS INGLATERRA |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|

| | | |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (48) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (49) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|

(64) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANOICO

(71) SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa.

(72) DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

(73) INVENTOR(ES)
JEAN ROWLER; PETER ROBERT MARSHAM

(74) REPRESENTANTE

(75) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET



PATENTE DE INVENCION

Ref. ICI CASE PH 25001-SPAIN.

414343

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL
ACIDO PROSTANOICO.

=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad
inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, SW1P 3JF, Inglaterra.

=====

Esta invención se relaciona con un procedi-
miento para preparar nuevos derivados de ácidos pros-
tanóicos y, en particular, para preparar nuevos derivados
del ácido prostanoico que son análogos de los compues-
tos de origen natural conocidos como prostaglandina F_{2α}

5



414343

5 y prostaglandina E_2 , que muestran un aspecto similar de propiedades farmacológicas y que son útiles para finalidades similares. La potencia relativa de los nuevos compuestos, sin embargo, con respecto a los efectos farmacológicos particulares mostrados, es diferente a la potencia mostrada por las prostaglandinas de origen natural anteriores, y en particular son mas potentes, como agentes luteolíticos, que las correspondientes prostaglandinas naturales. Es decir, los

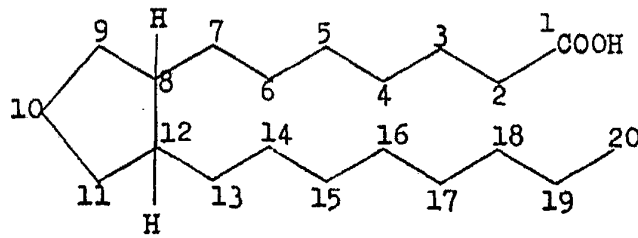
10 análogos de prostaglandina $F_2\alpha$ de la presente invención son mas potentes que la prostaglandina $F_2\alpha$ natural y los análogos de prostaglandina E_2 de la presente invención son mas potentes que la prostaglandina E_2 natural. De forma análoga, los nuevos compuestos son mas potentes, como estimulantes del músculo liso uterino, que las correspondientes prostaglan-

15 dinas $F_2\alpha$ y E_2 naturales y los análogos de prostaglandina E_2 de la invención son a este respecto particularmente valiosos. Por lo tanto, los nuevos compuestos son ventajosos cuando se utilizan como anticonceptivos, para la terminación del embarazo ó para controlar el ciclo estro y también son útiles para la adición a semen proyectado para la inseminación

20 artificial de animales domésticos, incrementándose con ello la proporción de éxito de inseminación, especialmente en los cerdos. Algunos de los compuestos son útiles como vasodilatadores y broncodilatadores así como para inhibir la agregación de plaquetas y para inhibir la secreción gástrica.

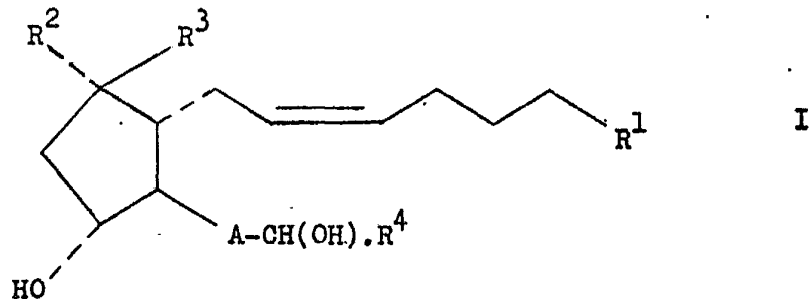
25

Los derivados de ciclopentano descritos en esta memoria, serán denominados derivados del ácido prostanóico de la fórmula mostrada a continuación y enumerada del siguiente modo:



De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la producción de un derivado del ácido prostanoico de fórmula:

5



10

15

en la que R^1 es un radical carboxi, A es un radical etileno ó vinileno; R^4 es un radical arilo, furilo ó tienilo que está insustituído ó que está sustituido por átomos de halógeno, nitro, fenilo ó halogenilo, radicales alquilo, alcoxilalquilo, haloalquilo, alcoxi ó acilamino cada uno de ellos con 1 a 4 átomos de carbono, ó radicales dialquilamino en donde cada alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono; R^2 es un radical hidroxí y R^3 es un átomo de hidrógeno; cuyo compuesto contiene 0, 1 ó 2 radicales alquilo de hasta 4 átomos de carbono como sustituyente en los átomos de carbono 2, 3 ó 4; y para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical carboxi, se proporcionan las sales farmacéutica y veterinariamente aceptables.

Un valor adecuado para A es, por ejemplo, el radi-



oal trans-vinileno ó etileno, y un valor adecuado para R^4 es un radical fenilo, naftilo, 2- ó 3-furilo ó 2-tienilo, el cual, si está sustituido, contiene preferiblemente no mas de 2 sustituyentes como anteriormente se han definido.

5

Los sustituyentes halógeno adecuados en el radical R^4 son, por ejemplo, los átomos de fluor, cloro, bromo ó yodo; un sustituyente alquilo adecuado es, por ejemplo, un radical metilo, etilo ó propilo; un sustituyente alcoxialquilo adecuado es, por ejemplo, el radical metoximetilo, etoximetilo ó 2-etoxietilo; un radical haloalquilo adecuado es, por ejemplo, un radical halometilo; y radicales alcoxi, acilamino y dialquilamino adecuados son, por ejemplo, los radicales metoxi, etoxi, acetamido y dimetilamino. De este modo, valores adecuados para R^4 son los radicales fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, fluorfenilo, clorofenilo, bromofenilo, yodofenilo, nitrofenilo, bifenilo, clorofenilo-2-furilo, tolilo, etilfenilo, propilfenilo, metoximetilfenilo, etoximetilfenilo, (2-etoxietil)-fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, halogenometilfenilo, acetamidofenilo y dimetilaminifenilo.

10

15

20

Valores particulares para R^4 son los radicales fenilo, 2-naftilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 4-fluorfenilo, 3- y 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-bifenililo, 5-(4-clorofenilo)-2-furilo, 4-tolilo, 4-metoximetilfenilo y 3- y 4-trifluormetilfenilo.

25

Un valor adecuado para un sustituyente alquilo sobre el átomo de carbono 2, 3 ó 4, es, por ejemplo, un radical metilo.

30

Ejemplos de sales farmacéutica y veterinariamente aceptables son las sales de amonio, alquilamonio conteniendo



do de 1 a 4 radicales alquilo cada uno de ellos con 1 a 6 átomos de carbono, alcanolamónio conteniendo de 1 a 3 radicales (2-hidroxiétilo) y las sales de metales alcalinos, por ejemplo, las sales de trietilamónio, etanolamónio, dietanolamónio, sodio y potasio.

5

Podrá observarse que los compuestos de fórmula I contienen por lo menos 4 átomos de carbono asimétricos, en especial los átomos de carbono 8, 11, 12 y 15, mostrándose en la fórmula I las configuraciones relativas en 3 de los mismos, 8, 11 y 12, y que los átomos de carbono 2, 3, 4 y 9 pueden estar también sustituidos asimétricamente, de modo que es claro que dichos compuestos pueden existir en forma racémica y en al menos dos formas ópticamente activas. Debe entenderse que las propiedades útiles del racemato pueden estar presentes en diferentes grados en los isómeros ópticos, y que esta invención se relaciona con la forma racémica de los compuestos de fórmula I y con cualquier forma ópticamente activa que muestre las propiedades útiles anteriores, constituyendo una materia de conocimiento general el hecho de como pueden obtenerse las formas ópticamente activas y determinar sus propiedades biológicas respectivas.

10

15

20

Igualmente, debe entenderse que la anterior definición abarca también a los epímeros C-15 y que en todas las fórmulas químicas mostradas a continuación en esta memoria, está implicada la misma estereoquímica fija en C-8, 11 y 12 como la mostrada en la fórmula I.

25

Un grupo preferido de derivados del ácido prostaglandínico de la invención, comprende aquellos compuestos en donde R^4 es el radical 3- ó 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-nitrofenilo, 4-trifluormetilfenilo ó 4-metoximetilfenilo

30



414343

y, particularmente, se prefieren aquellos compuestos en los cuales R^4 es el radical 4-clorofenilo, 4-nitrofenilo ó 4-trifluormetilfenilo.

5

De los epímeros C-15, se prefieren aquellos que son los mas polares en la cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice, a los epímeros menos polares en cualquier par.

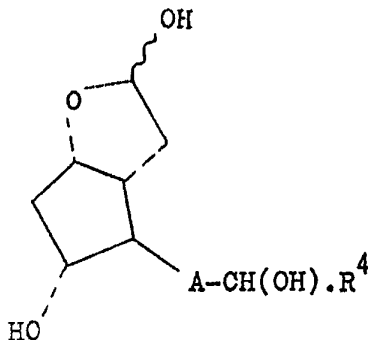
10

Los derivados del ácido próstanico particulares de la invención son descritos en los ejemplos y los particularmente preferidos son: ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-15-(4-trifluormetilfenil)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienico, ácido 15-(4-clorofenil)- $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienico, ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-15-(4-nitrofenil)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienico, ácido 15-(3-clorofenil)- $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienico, ácido 15-(3,4-diclorofenil)- $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienico y ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-15-(4-metoximetilfenil)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienico.

20

El procedimiento comprende:

la reacción de un lactol de fórmula:



II

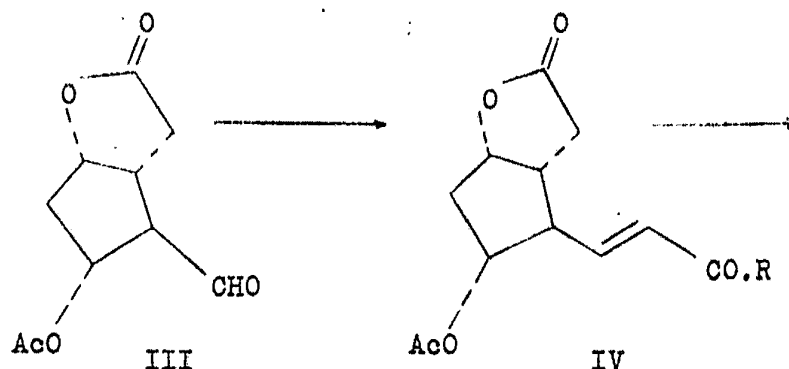


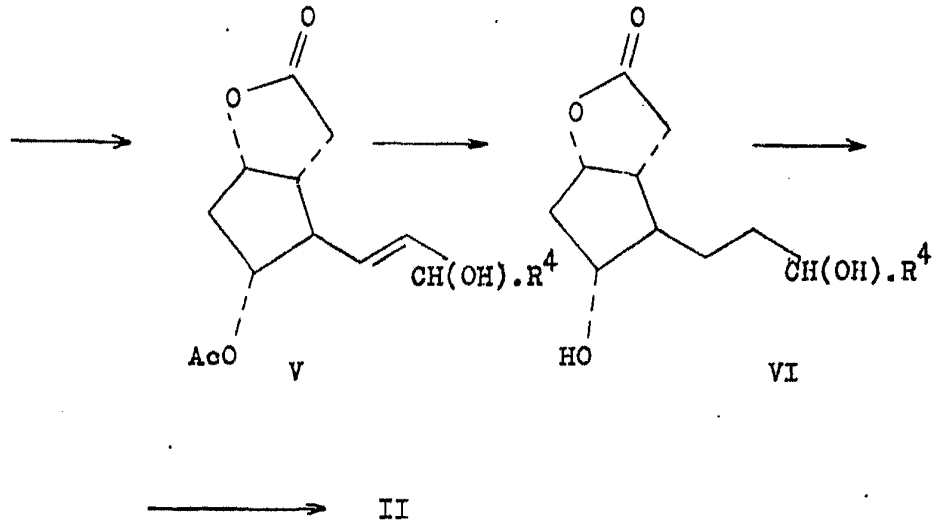
414343

5 en la que A y R⁴ se definen como anteriormente, con una sal de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio, portando opcionalmente 0, 1 ó 2 radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sobre los átomos de carbono 2, 3 ó 4, en presencia de una base fuerte, tras lo cual se hace reaccionar el producto con una base cuando se desea la formación de una sal.

10 El material de partida de fórmula II en la que A es el radical trans-vinileno que puede utilizarse en el proceso de la invención, puede obtenerse haciendo reaccionar un aldehído III (Ac = p-fenilbenzoilo), con un compuesto (CH₃O)₂P⁺O⁻.CH.COR⁴ ó un fosforano Ph₃P:CH.COR⁴ para dar una cetona insaturada IV, la cual se reduce al enol V y se hidroliza al diol VI. A continuación, el anillo lactona se reduce con hidruro de diisobutil-aluminio para dar el material de 15 partida lactol necesario de fórmula II.

20 El material de partida de fórmula II en la que A es un radical etileno, empleado en el proceso de la invención, puede obtenerse hidrogenando una cetona insaturada IV en presencia de un catalizador de 5 % de paladio sobre carbón, para dar una cetona saturada, y repitiendo el procedimiento descrito anteriormente empleando la cetona saturada en lugar de una cetona insaturada IV.





Ac representa un radical acilo.

5 Como anteriormente se ha indicado, los compuestos preparados por el procedimiento de la invención poseen un perfil de propiedades farmacológicas que difieren de las propiedades de las prostaglandinas $F_2\alpha$ y E_2 . Así, por ejemplo, el epímero C-15 más polar del ácido 1-(4-clorofenil)-9 α ,11 α ,15-trihidroxi-16,17,18,19,20-pentanor-5-oia,13-trans-prosta

10 dienóico es por lo menos 50 veces tan activo como la prostaglandina $F_2\alpha$ como agente luteolítico, y tienen todavía sólo la misma actividad estimulante del músculo liso, aproximadamente, que la prostaglandina $F_2\alpha$.

15 Cuando un compuesto preparado por el procedimiento de la invención se ha de utilizar, por ejemplo, para la inducción de trabajo, se utiliza del mismo modo al conocido para utilizar las prostaglandinas E_2 y $F_2\alpha$ de origen natural, es decir, mediante administración de una solución estéril, sustancialmente acuosa, que contiene hasta 1 mg/litro de com

20 puesto activo, por infusión intravenosa, por inyección extra-amótica transcervical ó por inyección intra-amótica, hasta



414343

el comienzo del trabajo.

Para tal uso un derivado del ácido prostanóico preparado por el procedimiento de la invención, se formula con un diluyente ó vehículo farmacéutica ó veterinariamente aceptable.

5

Tales composiciones pueden tener cualquier forma adecuada para la administración oral, por ejemplo tabletas ó cápsulas, pueden tener la forma adecuada para las inhalaciones, por ejemplo un aerosol, ó una solución adecuada para pulverización, y pueden tener una forma adecuada para la infusión intra-uterina ó administración parenteral, por ejemplo, una solución estéril, prácticamente acuosa, así como la forma de un supositorio, adecuado para utilización anal ó vaginal. Como antes se ha indicado, cuando el compuesto se utiliza para la inducción de trabajo en partos, una composición preferida consiste en una solución estéril prácticamente acuosa.

10

15

Las composiciones pueden prepararse por medios convencionales y pueden incorporarse en las mismas excipientes convencionales.

20

La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos. Los valores R_F indicados se refieren a la cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice Merck, a menos que se especifique lo contrario.

25

EJEMPLO 1

Se calientan a 100° C., bajo vacío, durante 1 hora, 0,532 g. de bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio finamente pulverizado. El recipiente de reacción evacuado se carga con una atmósfera de nitrógeno seco, se disuelve el



414343

sólido en dimetilsulfóxido (2 ml.) y la solución se enfría a temperatura ambiente. A esta solución se añade, gota a gota, 1,1 ml. de una solución 2N de metanosulfinilmetil-sodio en dimetilsulfóxido, seguido por una solución de la mezcla de epímeros de 4 β -(3-p-clorofenil-3-hidroxi-1-trans-propenil)-2,3,3a β ,6a β -tetrahidro-2,5 α -dihidroxiciclopentano- $\left[\begin{array}{c} \text{b} \end{array} \right]$ furano (72 mg.) en una mezcla de 2 ml. de dimetilsulfóxido u 0,3 ml. de benceno. La solución se agita durante 3 horas y el disolvente se separa por evaporación a presión reducida, a una temperatura inferior a 40° C. El residuo se sacude con 10 ml. de agua y 10 ml. de acetato de etilo y la fase acuosa se separa, se extracta con acetato de etilo (2 x 10 ml.) y se desechan los extractos. La solución acuosa se acidifica a pH 3 - 4 con ácido oxálico acuoso 2N y se extrae con una mezcla de partes iguales de éter y éter de petróleo (p.e. 40 - 60° C.) (5 x 10 ml.). La fase orgánica se separa, se lava con salmuera saturada y se seca. La evaporación de los disolventes proporciona una mezcla de los epímeros C-15 del ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis,13-trans-prostadienóico. La cromatografía de capa delgada, utilizando 3 % de ácido acético en acetato de etilo, separó los epímeros C-15, con valores R_F de 0,3 y 0,4 respectivamente. El espectro r,m,n, de cada isómero (en acetona deuterada) mostró las siguientes bandas características (valores δ):

7,35 , doblete, 4 protones aromáticos

5,1 - 5,6 , 4 protones olefínicos.

El espectro de masas del derivado tetra(trimetilsililo) mostró M^+ = 682.3410 (calculado 682.3129).

El ciclopenteno $\left[\begin{array}{c} \text{b} \end{array} \right]$ furano empleado como material

- 11
414343



de partida, puede obtenerse del siguiente modo: Se añaden 39 ml. de una solución 2,2M, en hexano, de n-butil-litio a una solución de 11,3 g. de metilfosfonato de dimetilo en tetra-
hidrofurano seco, a -78° C., en una atmósfera de nitrógeno.
5 Después de 10 minutos, se añade gota a gota una solución de 8 g. de 4-clorobenzoato de etilo en 20 ml. de tetrahidrofurano seco y la mezcla se agita, durante 4 horas, a -78° C. La mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético y los disolventes se separan a presión reducida. El residuo se sacude con una mezcla de 100 ml. de acetato de etilo y 20 ml.
10 de agua y la fase orgánica se separa y se lava con salmuera. La solución se seca, se evaporan los disolventes y el residuo se destila en un aparato de destilación con bulbo a una temperatura de horno de 210° C. y una presión de 0,1 mm.,
15 para dar 2-(4-clorofenil)-2-oxoetilfosfonato de dimetilo.

Una solución de 2,36 g. de 2-(4-clorofenil)-2-oxoetilfosfonato de dimetilo en 40 ml. de 1,2-dimetoxietano seco, a -78° C., se trata con 5,6 ml. de una solución 1,4M, en hexano, de n-butil-litio y la mezcla se agita durante 15 minutos. A esta mezcla se añade una solución de 2,1 g. de 4 -
20 -formil-2,3,3a(3,6a(3)-tetrahidro-2-oxo-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno[b]furano en 10 ml. de 1,2-dimetoxietano y, después de 1 hora, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético glacial y se separan todos los disolventes por
25 evaporación a presión reducida, a una temperatura por debajo de 35° C. El residuo se tritura con éter para rendir el producto cetónico insaturado, como un sólido blanco, $R_F = 0,6$ (50 % de acetato de etilo en tolueno).

30 Se disuelven 1,5 g. de la cetona insaturada en 50 ml. de benceno seco y a la solución se añaden 11 ml. de una

414343

41-543

- 12 -



solución 0,515M de isopropóxido de aluminio en benceno. La mezcla se agita a reflujo durante 2 horas, tras lo cual se añade una solución saturada de hidrógenotartrato de sodio. Se añaden 200 ml. de acetato de etilo, se separa la capa orgánica, se lava con una mezcla 1 : 1 de salmuera saturada y agua, y se seca entonces. Los disolventes se evaporan para dar una mezcla de alcoholes insaturados epiméricos, $R_F = 0,2$ (50 % de acetato de etilo en tolueno).

La mezcla de alcoholes insaturados epiméricos (1,5 g.) se agita vigorosamente durante 2 horas con 427 mg. de carbonato potásico anhidro finamente pulverizado en 20 ml. de metanol. Se añaden 6,08 ml. de ácido clorhídrico 1N, seguido por 100 ml. de acetato de etilo. La capa orgánica se separa, se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera saturada y se seca, tras lo cual se evaporan los disolventes. El residuo se cromatografía sobre Florisil (20 g.). La elución con éter elimina los subproductos y la ulterior elución con acetato de etilo proporciona una mezcla de los dioles epiméricos C-15, $R_F = 0,3$ (acetato de etilo).

A una solución de 369 mg. de los dioles epiméricos en 5 ml. de tolueno seco, bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C. , se añaden 0,5 ml. de una solución de 2,2 mmoles/ml. de hidruro de diisobutil-aluminio en tolueno. Después de 30 minutos, la reacción se enfría mediante la adición, gota a gota, de 3 ml. de metanol y después de 15 minutos mas, a temperatura ambiente, se añade una mezcla de 25 ml. de salmuera saturada/agua 1 : 1 y la mezcla se extracta con acetato de etilo (3 x 50 ml.). El extracto se lava con salmuera saturada y se seca y los disolventes se evaporan para dar una mez-

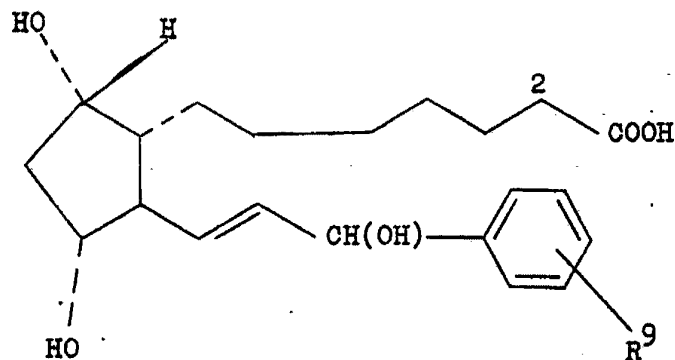


ola de epímeros de 4β-(3-p-clorofenil-3-hidroxi-1-trans-propenil)-2,3,3aβ,6aβ-tetrahidro-2,5α-dihidroxiciclopenteno [b]furano, $R_p = 0,3$ (2 % de metanol en acetato de etilo).

EJEMPLO 2

5 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 utilizando el ciclopenteno [b]furano adecuado para dar los compuestos mostrados en la siguiente Tabla. Las mediciones del espectro de masas se refieren a los derivados tetra-(trimetilsililo). Igualmente, se muestran los datos característicos para los reactivos fosfonatos $(CH_3O)_2 PO.CH_2COR^4$ y para las enonas IV (Ac = p-fenilbenzoilo):

10



414343

- 14 -



| No. | R ⁹ | Otro sustituyente en el ácido prostanóico. |
|-----|------------------|--------------------------------------------|
| 1 | 3-cloro | - |
| 2 | 4-cloro | - |
| 3 | 4-fluor | - |
| 4 | 4-metilo | - |
| 5 | 3-trifluormetilo | - |
| 6 | 4-trifluormetilo | - |
| 7 | 4-trifluormetilo | 2-metilo |

| No. | Espectro de masas | | Fosfonato p.e. °C/mm Hg | Enona |
|-----|----------------------------------------------|-----------|------------------------------------|-------------------------------------|
| | Encontrado | Calculado | | |
| 1 | M ⁺ = 682.3095 | 682.3129 | R _F = 0,2 ^{a)} | p.f. 163-164°C |
| 2 | M ⁺ = 682.3140 | 682.3129 | 210/0,1 | R _F = 0,65 ^{b)} |
| 3 | M ⁺ = 666.3387 | 666.3425 | R _F = 0,3 ^{c)} | p.f. 129-130°C |
| 4 | M ⁺ = 662.3669 | 662.3670 | 210/0,1 | p.f. 170-176°C |
| 5 | (M-CH ₃) ⁺ = 701.3126 | 701.3159 | R _F = 0,3 ^{a)} | R _F = 0,6 ^{b)} |
| 6 | (M-CH ₃) ⁺ = 701.3133 | 701.3159 | 140/0,4 | p.f. 178°C |
| 7 | M ⁺ = 730.3511 | 730.3549 | " | " |

a) en 50 % de acetato de etilo/cloroformo.

b) en 50 % de acetato de etilo/tolueno.

c) en 75 % de acetato de etilo/dicloruro de metileno.

Para el No. 2, los datos del espectro de masas se refieren a cada uno de los epímeros C-15, para los números



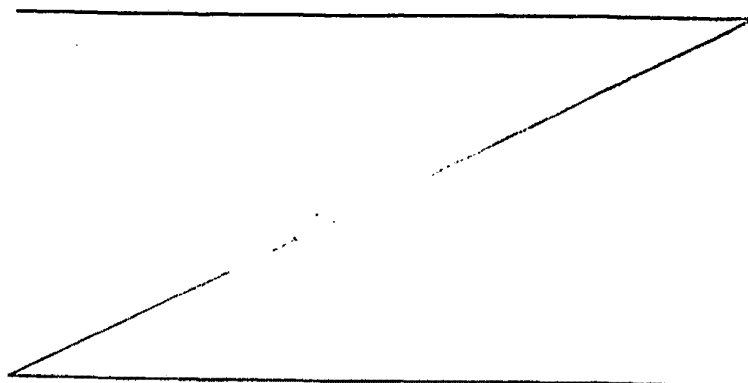
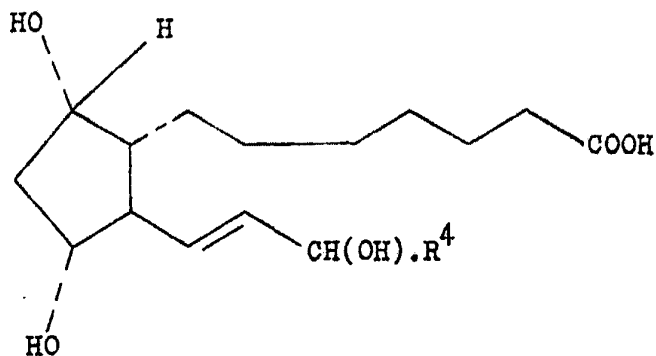
1 y 3 a 8, los datos se refieren a los epímeros C-15.

EJEMPLO 3

5 Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando el ciclopenteno[b]furano apropiado como material de partida, para proporcionar los compuestos detallados a continuación. Los datos de espectro de masas se refieren a los derivados tetra-(trimetilsililo). Igualmente se muestran los datos característicos para los reactivos $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}\cdot\text{CH}_2\text{COR}^4$ y para las enonas IV.

10

(Ac = p-fenilbenzoilo):

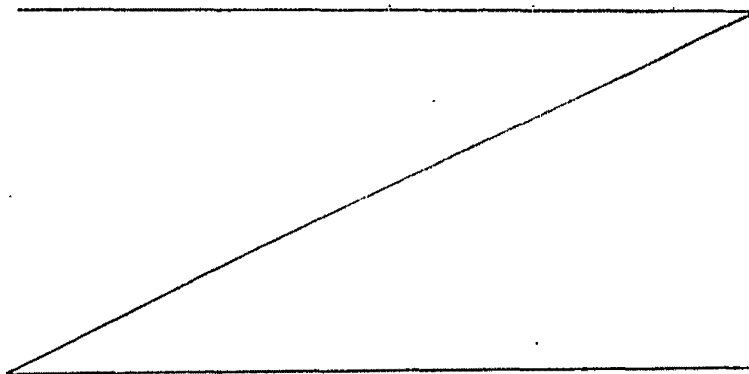


414343

- 16 -



| No. | R ⁴ | Espectro de masas | |
|-----|----------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|
| | | Encontrado | Calculado |
| | 1 fenilo | M ⁺ = 648.3462 | 648.3462 |
| 5 | 2 2-clorofenilo | (M-CH ₃) ⁺ =667.2829 | 667.2895 |
| | 3 3,4-diclorofenilo | p.f., M ⁺ =716.2722 p.l. M ⁺ =716 | 716.2746 |
| | 4 4-nitrofenilo | (M-CH ₃) ⁺ =678.3144 | 678.3136 |
| | 5 4-bifenililo | M ⁺ = 724.3831 | 724.3832 |
| 10 | 6 2-naftilo | M ⁺ = 698.3620 | 698.3676 |
| | 7 2-furilo | M ⁺ = 638.3252 | 638.3312 |
| | 8 5-p-clorofenilo-2-furilo | M ⁺ = 748.3201 | 748.3235 |
| | 9 3-furilo | M ⁺ = 638.3303 | 638.3312 |
| 15 | 10 2-tienilo | p.f., 654.3045 p.l. 654 | 654.3084 |
| | 11 4-metoximetilfenilo | (M-CH ₃) ⁺ =677.3493 | 677.3547 |





| No. | Fosfonato | Enona | |
|-----|------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1 | p.e. 162°C/0,1 mm Hg | $R_F=0,7$, acetato de etilo/ tolueno | |
| 2 | p.e. 185°C/0,05 mm Hg | a) | |
| 5 | $R_F=0,3$, acetato de etilo | p.f. 107 - 109°C | |
| 4 | p.f. 73 - 75°C | $R_F=0,8$, 50 % acetato de etilo/tolueno | |
| 5 | p.f. 85 - 87°C | $R_F = 0,77$, éter | |
| 6 | p.e. 240°C/0,5 mm Hg | $R_F = 0,93$, éter | |
| 10 | 7 | p.e. 150°C/0,1 mm Hg | $R_F = 0,76$, éter |
| | 8 | $R_F=0,22$, acetato de etilo | $R_F = 0,81$, éter |
| | 9 | p.e. 150°C/0,1 mm Hg | $R_F = 0,82$, éter |
| 15 | 10 | $R_F=0,19$, 50 % acetato de etilo/cloruro de metileno | $R_F = 0,79$, éter |
| | 11 | $R_F=0,4$, 10 % metanol en acetato de etilo | $R_F=0,3$, 10 % acetato de etilo en tolueno |

a) Espectro de masas proporciona (M-fenilbenzoilo)⁺ =
568.1973,

20 calculado a partir de $C_{35}H_{33}OCl = 568.2016$.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto

Handwritten signature or initials.

414343

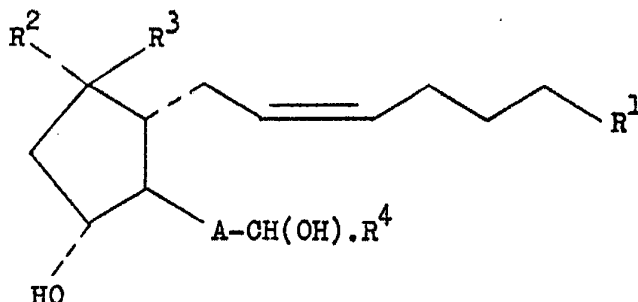


- 18 -

no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra con el nº 20.566/72 del 3 de Mayo de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los

5 Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANÓICO; caracterizándose por lo siguiente:

10 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido prostanóico, de fórmula general:



en la que R¹ es un radical carboxi, A es un radical etileno ó vinileno; R⁴ es un radical arilo, furilo ó tienilo que está insustituído ó que está sustituido por átomos de halógeno, nitro, fenilo ó halofenilo, radicales alquilo, alcoxiálquilo, haloalquilo, alcoxi ó acilamino cada uno de ellos con 1 a 4 átomos de carbono, ó radicales dialquilamino en donde cada alquilo contiene de 1 a 3 átomos de carbono; R² es un

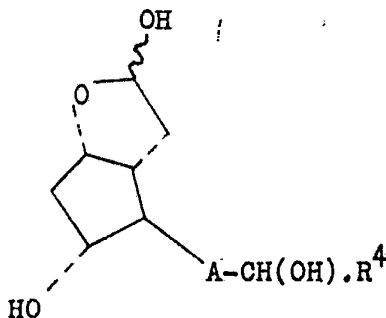
15 radical hidroxilo y R³ es un átomo de hidrógeno; cuyo compuesto contiene 0, 1 ó 2 radicales alquilo de hasta 4 átomos de carbono como sustituyente en los átomos de carbono 2, 3 ó 4; y para aquellos compuestos en donde R¹ es un radical carbo-

20

129



xi, se proporcionan las sales farmacéutica y veterinariamente aceptables; caracterizado porque comprende la reacción de un lactol de fórmula:



II

5 en la que A y R⁴ se definen como anteriormente, con una sal de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio, portando opcionalmente 0, 1 ó 2 radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sobre los átomos de carbono 2, 3 ó 4, en presencia de una base fuerte, tras lo cual se hace reaccionar el producto con una base
10 cuando se desea la formación de una sal.

2^a.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido prostanóico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 19 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

- 2 FEB. 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

L. GÓMEZ ACEBO Y ASOCIADOS
P. B. Firmada: L. Gómez Acebo