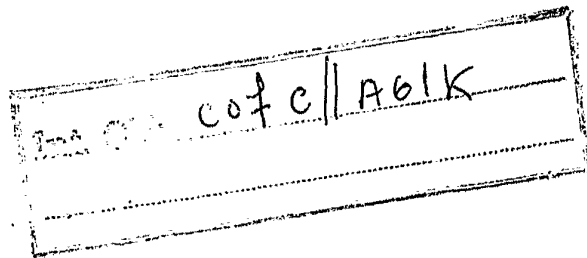


No 425.591



MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: Rahway, New Jersey 07065 ESTADOS UNIDOS

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE -
SECO PROSTAGLANDINAS.

Prioridades: De las solicitudes de patentes estadouni
dense n^{os}. 354.273 del 25 de Abril de -
1.973 y 418.341 del 23 de Noviembre de -
1.973.

IN.-

1 les alcalino-térreos, v.g. calcio, magnesio y similares y otros metales como aluminio, hierro y cinc.

Los cationes farmacéuticamente aceptables derivados de las aminas, primarias, secundarias o terciarias o de los hidróxidos de amonio cuaternario son metilamina, di-
5 metilamina, trimetilamina, etilamina, N-metilhexilamina, bencilamina, α -fenetilamina, etilendiamina, piperidina, morfolina, pirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, tri(hidroximetil)aminome-
10 tano, N-metilglucamina, N-metilglucosamina, efedrina, procaína, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, benciltrimetilamonio y similares.

R también está seleccionado entre alcoxicarbonilo (-COOY) donde Y es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,
15 1-succinimidoetilo, 1-pivaloiloxietilo, 2-acetamidoetilo o dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior); carbamoilo (-CONH₂); carbamoilo sustituido (-CONR⁶R⁷) donde R⁶ y R⁷ están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y dialquil-
20 (inferior)aminoalquilo de 4 a 7 átomos de carbono; y carba-
zoilo (-CONH-NH₂).

A está seleccionado entre el grupo formado por etileno (-CH₂CH₂-), trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-), α -metiletileno (-CH₂-CH(CH₃)-), β -metiletileno (-CH(CH₃)CH₂-), α, α -dimetil-
25 etileno (-CH₂-C(CH₃)₂-), β, β -dimetiletileno (-C(CH₃)₂CH₂-)

1 y oximetileno (-O-CH₂-). (Obsérvese que cuando A está cons-
tituído por un puente de dos átomos de carbono, el término
"α" se refiere al carbono adyacente a R, mientras que "β"
se refiere al otro átomo de carbono).

5 R¹ está seleccionado entre el grupo formado por
metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Z está seleccionado entre el grupo formado por eti-
leno (-CH₂-CH₂-), vinileno (-CH=CH-) y etinileno (-C≡C-).

10 R² está seleccionado independientemente entre el
grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo o propilo.

R³ está seleccionado entre el grupo formado por hi-
drógeno y alcancilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
v.g. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo,
valerilo, pivaloilo y similares.

15 R⁴ está seleccionado entre el grupo formado por
hidrógeno y metilo.

20 R⁵ está seleccionado entre el grupo formado por hi-
drógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono de ca-
dena lineal o ramificada (v.g. metilo, etilo, propilo, iso-
propilo, butilo o terc-butilo), vinilo y 2,2,2-trifluoreti-
lo.

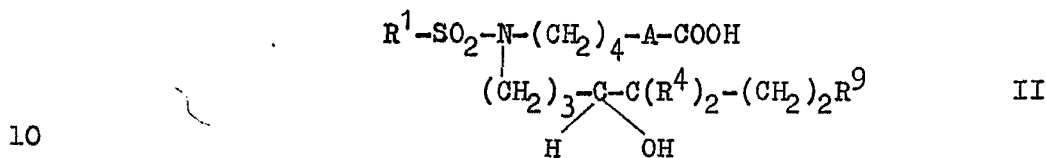
Además, cuando R⁵ es alquilo inferior y R² es meti-
lo, pueden estar unidos entre sí (con abstracción de hidró-
geno) para formar un anillo carbocíclico de 6 a 9 miembros.

25 Asimismo, cuando R⁵ es alquilo inferior y R² es hi-

1 drógeno, R⁵ puede estar unido al átomo de carbono que lle-
va R² y OR³ para formar un anillo carbocíclico de 5 a 8
miembros.

y es 1 ó 2.

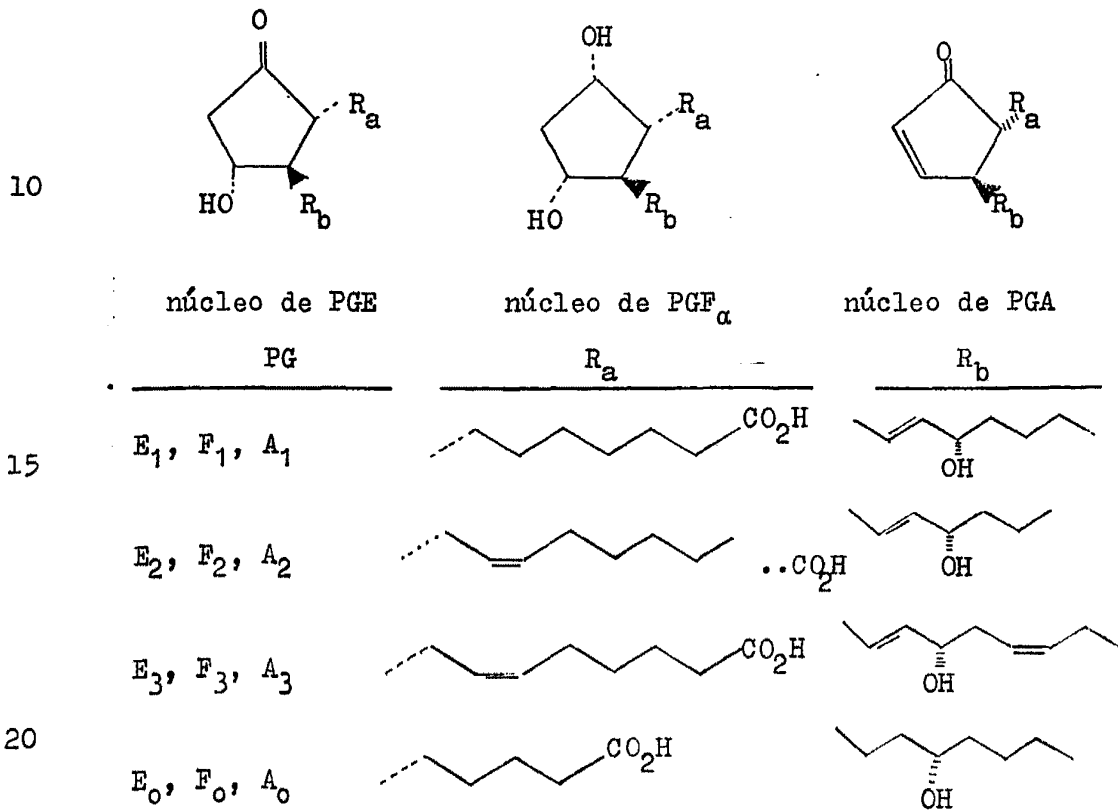
5 Una realización preferida de este invento se re-
fiere a las 8-aza-9-oxo(y dioxo)tia-11,12-secoprostaglan-
dinas de la siguiente fórmula general:



15 donde R¹, A y R⁴ son los definidos en la fórmula I y R⁹
es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono. Una reali-
zación todavía más preferida comprende los compuestos de
fórmula II, donde R¹ es metilo o etilo; A es etileno u oxi-
metileno y R⁹ es etilo, isopropilo o butilo. Además, otra
realización preferida comprende los compuestos de fórmu-
la II donde R⁹ está unido al carbono que lleva el H y el OH
para formar un anillo carbocíclico de 6 a 9 miembros.

20 Se advierte que el átomo de carbono que lleva el
grupo OR³ en la fórmula I y el que lleva un grupo hidroxilo
en la fórmula II son asimétricos. Esta invención tam-
bién cubre los estereoisómeros en los que el centro asi-
métrico está exclusivamente en una o en la otra de las dos
25 configuraciones posibles R y S.

1 dos por la acción de la prostaglandin-sintetasa, así como
 las tres prostaglandinas resultantes de la deshidratación
in vivo de las PGE, es decir, PGA_1 , PGA_2 y PGA_3 están divi-
 5 didas en tres grupos, a saber: las series PGE, PGF y PGA so-
 bre la base de los tres diagramas distintos de sustitución
 del núcleo de ciclopentano ilustrados a continuación:



25 Se observará que los subíndices arábigos se refieren
 al número de dobles enlaces carbono-carbono en el compues-
 to designado y que el subíndice griego utilizado en la se-
 rie PGF se refiere a la estereoquímica del grupo hidroxilo

1 C-9.

Aunque las prostaglandinas fueron descubiertas inde-
pendientemente a mediados de los años 30 por Goldblatt [J.
Chem. Soc., Chem. Ind. Lond., 52, 1056 (1933)] en Inglaterra
5 y Von Euler [Arch. Exp. Path. Pharmacol., 175, 78 (1934)] en
Suecia, estos productos naturales complejos recibieron poca
atención de la comunidad científica hasta los primeros años
1960 que coincidieron con el advenimiento de la moderna ins-
trumentación (v.g. espectrometría de masas) que, a su vez,
10 fue el requisito para su aislamiento y elucidación estruc-
tural por Bergström y colegas [véase Angew, Chem. Int. Ed.,
4, 410 (1965) y las referencias allí citadas sobre este tra-
bajo]. Dentro de la última década, se ha dedicado un masivo
esfuerzo científico internacional a la puesta a punto de
15 vías biosintéticas y químicas para la obtención de prosta-
glandinas y, posteriormente, en la investigación de sus ac-
tividades biológicas. Durante este periodo, se ha demostrado
que las prostaglandinas aparecen extensamente a bajas con-
centraciones en millares de tejidos de mamíferos donde son
20 rápidamente anabolizadas y catabolizadas y presentan un am-
plio espectro de actividades farmacológicas que incluyen pa-
peles prominentes en (a) la hiperemia funcional, (b) la res-
puesta inflamatoria, (c) el sistema nervioso central, (d) el
transporte de agua y electrolitos y (e) la regulación del
25 AMP cíclico. Otros detalles relativos a las prostaglandinas

1 pueden encontrarse en recientes revisiones de su química
[J.E. Pike, Fortschr. Chem. Org. Naturst., 28, (1970) y
G.F. Bundy, A. Rep. en Med. Chem., 7, 157 (1972)], bioquí-
mica [J.W. Hinman, A. Rev. Biochem., 41, 161 (1972)], impor-
5 tancia fisiológica, [E.W. Horton, Physiol. Rev., 49, 122
(1969)] y aplicación clínica general [J.W. Hinman, Postgrad,
Med. J., 46, 562 (1970)].

La aplicación potencial de las prostaglandinas natu-
rales como agentes terapéuticos medicinalmente útiles en di-
10 versos estados patológicos de los mamíferos es evidente pe-
ro adolece de tres importantes y formidables inconvenien-
tes, a saber: (a) se sabe que las prostaglandinas son rápi-
damente metabolizadas in vivo en diversos tejidos de los ma-
míferos a una variedad de metabolitos que están desprovis-
15 tos de las actividades biológicas originales deseadas, (b)
las prostaglandinas naturales están inherentemente despro-
vistas de especificidad biológica que es el requisito que
debe cumplir una droga útil y (c) aunque actualmente se pro-
ducen cantidades limitadas de prostaglandinas por procedi-
20 mientos químicos y bioquímicos, su coste de producción es
extraordinariamente alto y, por consiguiente, su disponibi-
lidad es bastante restringida.

Por lo tanto, nuestro interés se ha centrado en sin-
25 tetizar nuevos compuestos estructuralmente relacionados con
las prostaglandinas naturales pero con las siguientes ven-

1 tajas únicas: (a) sencillez de síntesis conducente a bajo
coste de producción; (b) especificidad de actividad bioló-
gica que puede ser imitadora de la de la prostaglandina o
del tipo antagonizante de la prostaglandina; (c) mayor es-
5 tabilidad metabólica. La combinación de estas ventajas sir-
ve para proporcionar agentes terapéuticos eficaces, activos
por vía oral y parenteral, para el tratamiento de diversas
enfermedades humanas y animales. Se encuentran incluídas
las aplicaciones en los sistemas renal, cardiovascular, gas-
10 trointestinal, respiratorio, inmunológico y reproductor y
en el control del metabolismo de los lípidos, inflamación,
coagulación de la sangre, enfermedades de la piel y ciertos
tipos de cáncer.

15 Más específicamente, en la clínica, los agonistas de
la prostaglandina pueden funcionar como agentes para mejorar
la función renal (v.g. vasodilatación renal), agentes contra
las úlceras, agentes para el control de la fertilidad, anti-
trombósicos, antiasmáticos, antilipolíticos, antineoplásicos,
agentes para el tratamiento de ciertas enfermedades de la
20 piel, enanismo (por inducción de la liberación de la hormo-
na del desarrollo) y ciertas enfermedades autoinmunes.

25 Los antagonistas de la prostaglandina pueden funcio-
nar como agentes anti-inflamatorios, agentes antidiarreicos,
antipiréticos, agentes para la prevención del parto prema-
turo y agentes para el tratamiento del dolor de cabeza.

1 Los compuestos de esta invención son especialmente
útiles para mejorar las funciones renales, para el trata-
miento de las úlceras y para la prevención de la forma-
ción de trombos. Se insiste en que no todos estos compues-
5 tos poseen cada una de las aplicaciones citadas; sin embar-
go, cada compuesto ha sido ensayado en una variedad de prue-
bas y ha resultado activo por lo menos en un campo de acti-
vidad.

10 Los compuestos de esta invención pueden ser adminis-
trados tópica o sistémicamente, es decir, por vía intrave-
nosa, subcutánea, intramuscular, oral o rectal o por aereo-
solización en forma de implantaciones estériles de acción
prolongada. Pueden ser formulados en una serie de composi-
15 ciones farmacéuticas y con vehículos no tóxicos para este
fin.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden ser suspensio-
nes o soluciones inyectadas estériles o tabletas o cápsu-
las sólidas farmacéuticamente aceptables, administrables por
vía oral; las composiciones también pueden ser destinadas a
la administración sublingual, aplicación tópica o para uso
como supositorios. Es especialmente ventajoso formular com-
posiciones en forma de dosis unitarias para facilidad, eco-
25 nomía y uniformidad de administración de la dosis. Una "do-
sis unitaria" en el sentido en que se utiliza aquí este tér-
mino se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas

1 como dosis unitarias para sujetos animales y humanos, con-
teniendo cada unidad una cantidad predeterminada de sustan-
cia activa, calculada para producir el efecto biológico de
seado en asociación con los medios farmacéuticos requeri-
5 dos.

Ilustrativamente, una composición inyectable estéril
puede adoptar la forma de suspensiones o soluciones acuosas
u oleaginosas.

10 La composición inyectable estéril puede ser una sus-
pensión o solución acuosa u oleaginosa. Las suspensiones
pueden contener agentes dispersantes y humectantes y agen-
tes suspensores. Las soluciones se preparan análogamente a
partir de la forma salina del compuesto. Para los animales
de laboratorio, preferimos utilizar el coadyuvante de
15 Freund incompleto o solución salina estéril (al 9 %) como
vehículo. Para uso parenteral humano, por ejemplo intramus-
cularmente, intravenosamente o por perfusión regional, el
diluyente puede ser un vehículo acuoso estéril conteniendo
un preservativo. Por ejemplo, metilparaben, propilparaben,
20 fenol y clorobutanol. El vehículo acuoso también puede con-
tener cloruro sódico, preferiblemente en una proporción su-
ficiente para ser isotónico; así como un agente suspensor,
por ejemplo goma arábica, polivinilpirrolidona, metilcelu-
losa, monoglicérido acetilado (obtenible comercialmente co-
25 mo Myvacet de la Distillation Products Industry, división

1 de la Eastman Kodak Company), monometilglicérido, dimetil-
glicérido, Emulphor (obtenible de la Badische Anilin Soda-
fabrik) o un polisorbitano de peso molecular moderadamente
5 o Span de la Atlas Powder Company, Wilmington, Delaware).
Otros materiales empleados en la preparación de composicio-
nes quimioterapéuticas conteniendo el compuesto pueden ser
el glutation, 1,2-propanodiol, glicerol y glucosa. Además,
el pH de la composición se ajusta mediante el uso de una
10 solución acuosa como tri(hidroximetil)aminometano (regula-
dor Tris).

También pueden utilizarse vehículos farmacéuticos
oleosos, ya que estos disuelven al compuesto y permiten
altas dosis. En farmacia se emplean comúnmente muchos ve-
15 hículos oleosos como, por ejemplo, aceite mineral, manteca
de cerdo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuet,
aceite de sésamo o similares.

Se prefiere preparar las composiciones, ya sean acuo-
sas u oleosas, a una concentración comprendida entre 2 y
20 50 mg/ml. Las concentraciones menores requieren cantidades
innecesarias de líquido. Las concentraciones superiores a
50 mg/ml son difíciles de mantener y es preferible evitar-
las.

25 También pueden prepararse formas de administración
oral de la droga para animales de laboratorio o pacientes

1 humanos siempre que estén encapsuladas para su liberación
en el intestino. La droga es sometida a descomposición en-
zimática en el ambiente ácido del estómago. Pueden utili-
zarse las mismas dosis que para las formas inyectables; sin
5 embargo, pueden emplearse niveles incluso más altos para
compensar la biodegradación en el transporte. Generalmente,
puede prepararse una dosis unitaria sólida conteniendo des-
de 0,5 hasta 25 mg de ingrediente activo.

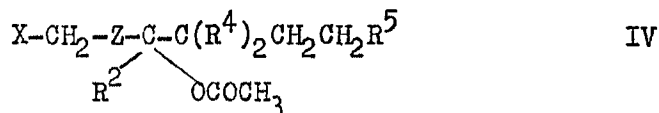
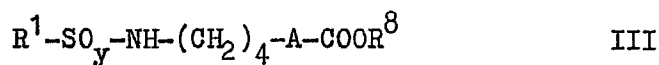
10 Cualquiera que sea la forma de administración, se uti-
lizan dosis comprendidas entre 0,10 y 20 mg/kg de peso cor-
poral, administradas de 1 a 4 veces al día. La dosis exac-
ta depende de la edad, peso y estado del paciente y de la
frecuencia y vía de administración.

15 El bajo precio de coste y la fácil accesibilidad de
los compuestos de esta invención los hace especialmente
prometedores para aplicaciones en medicina veterinaria en
cuyo campo su utilidad es comparable a la de medicina hu-
mana.

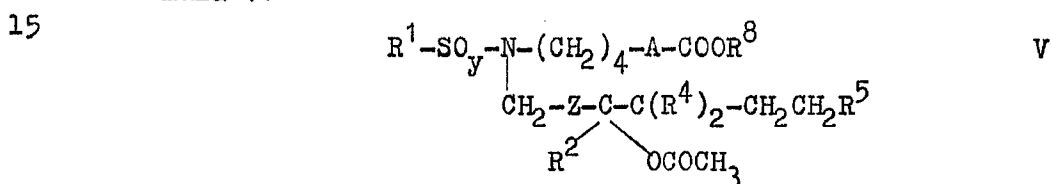
20 PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE LOS COMPUESTOS DE
ESTE INVENTO

25) Los nuevos compuestos químicos a los que se refiere
esta invención se preparan por los dos procedimientos si-
guientes. El primer procedimiento implica la reacción de
un compuesto como el III, con un compuesto como el IV, don-
de A, y, Z, R¹, R², R⁴ y R⁵ son los definidos en la fórmu-

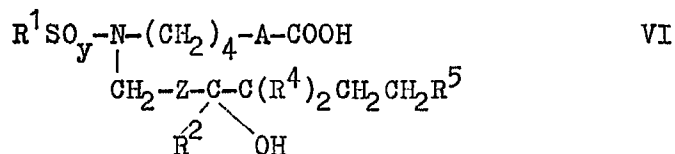
1 la I anterior:



5 y R^8 es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente etilo y X es halógeno, v.g. cloro, bromo o yodo. La reacción se efectúa preparando la sal de metal alcalino de III por reacción de III con hidruro sódico en un disolvente, por ejemplo una mezcla 1:1 de benceno y dimetilformamida, añadiendo el compuesto IV a la temperatura ambiente y después calentando la mezcla de reacción a 10 50-100°C durante 1 a 20 horas. Este esquema de reacción permite obtener los intermediarios representados por la fórmula V:

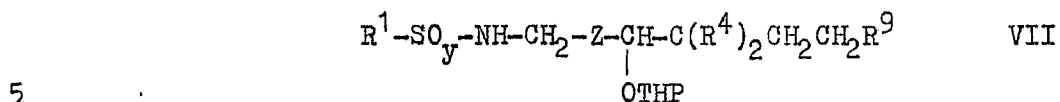


20 La hidrólisis básica suave (NaOH en metanol o etanol acuosos) de las funciones éster del compuesto V da lugar a los compuestos de fórmula I, v.g. VI:

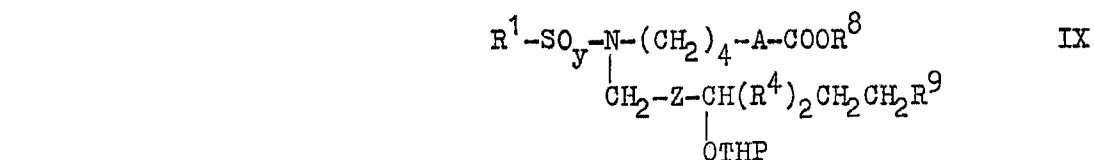


25 En el segundo procedimiento, se hace reaccionar un compuesto como el VII con un compuesto de fórmula VIII,

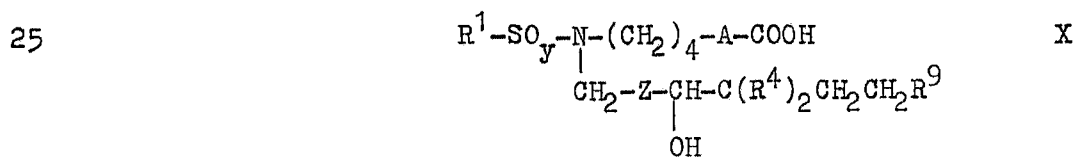
1 donde A, X, y, Z, R¹, R⁴ y R⁸ son los definidos en las fórmulas III y IV anterior y THP es el grupo 2-tetrahidropirano:



10 La reacción se lleva a cabo preparando la sal de metal alcalino de VII (donde R⁹ es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o 2,2,2-trifluoretilo) por reacción de VII con hidruro sódico en un disolvente como una mezcla 1:1 de benceno y dimetilformamida, añadiendo el compuesto VIII a la temperatura ambiente y después calentando la reacción a 50-100°C durante 1 a 20 horas. Este esquema de reacción permite obtener los intermediarios representados por la fórmula IX:



20 La hidrólisis ácida suave (HCl acuoso en metanol o etanol) separa el grupo protector tetrahidropirano y después por hidrólisis básica suave (NaOH en metanol o etanol acuosos) de la función éster se obtienen los compuestos de fórmula I, por ejemplo X:



1 Frecuentemente es ventajoso desde un punto de vista
terapéutico preparar compuestos de esta invención (fórmula I) en los que el átomo de carbono asimétrico que lleva el grupo OR³ se encuentra exclusivamente en la configuración R o S. Se recordará que el centro correspondiente en las prostaglandinas naturales se encuentran en la configuración S; la inversión de este centro puede producir o no una reducción de actividad biológica, aunque con frecuencia se observa un marcado aumento de la especificidad biológica.

5 En nuestra serie de 8-aza-9-oxo(y dioxo)tia-11,12-secoprostaglandinas, los compuestos que son exclusivamente R o S en este centro pueden ser producidos empleando compuestos IV o VII previamente resueltos y llevando a cabo las etapas del procedimiento 1 ó 2. Un ejemplo del uso de este compuesto IV previamente resuelto se da bajo la sección "Preparación de Intermediarios (Ejemplos J y K)".

DERIVATIZACION DE PRODUCTOS

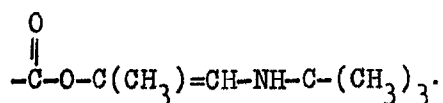
20 Los productos directamente obtenidos de los procedimientos antes descritos pueden ser derivatizados para dar los otros productos de fórmula I.

25 1. Los procedimientos fundamentales forman compuestos donde R es carboxi. Para obtener las carboxisales, los productos ácidos se disuelven en un disolvente como etanol, metanol, glicina y similares y la solución se trata

1 con un hidróxido o alcóxido alcalino o alcalino-térreo
apropiado para dar la sal metálica o con una cantidad
equivalente de amoniaco, amina o hidróxido amónico cuater-
nario para dar la sal amínica. En todos los casos, la sal
5 o bien se separa de la solución y puede ser separada por
filtración o, cuando es soluble, puede ser recuperada por
evaporación del disolvente. Pueden prepararse soluciones
acuosas de las sales de ácido carboxílico por tratamiento
de una suspensión acuosa del ácido carboxílico con una
10 cantidad equivalente de un hidróxido u óxido alcalino-
térreo, un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal al-
calino, amoniaco, una amina o un hidróxido amónico cua-
ternario.

15 Para obtener los carboxiésteres (es decir, compues-
tos donde R es alcóxicarbonilo), los productos ácidos se
tratan en éter con una solución etérea del diazoalcano
apropiado. Por ejemplo, los ésteres metílicos se producen
por reacción de los productos ácidos con diazometano. Pa-
ra obtener productos donde R es carbamoilo o carbamoilo
20 sustituido, el producto ácido se convierte primero en un
éster de Woodward activo. Por ejemplo, puede hacerse reac-
cionar el producto ácido con perclorato de N-terc-butyl-
5-metilisoxazolio en acetonitrilo, en presencia de una
base como trietilamina, para dar un éster activo donde R
25 es

1



5

Los ésteres activos de este tipo pueden hacerse reaccionar con amoniaco para dar productos de fórmula I donde R es carbamoilo, con aminas primarias o secundarias o dialquil(inferior)aminoalquilaminas para dar productos donde R es carbamoilo sustituido, es decir $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ y con hidrazina para dar productos donde R es carbazoilo.

10

2. El procedimiento fundamental da productos donde R^3 es hidrógeno. En los compuestos de fórmulas VI y X, la reacción con ácido fórmico, anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido valérico, anhídrido piválico y similares, sin disolventes y a temperaturas de 25 a 60°C, forma compuestos donde R^3 es formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo y pivaloilo, respectivamente.

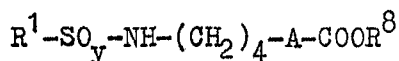
15

PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

20

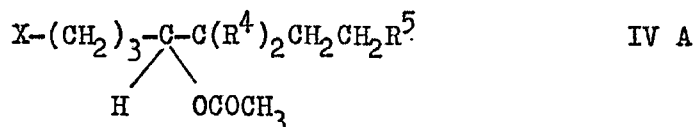
1. El reactivo III que responde a la fórmula general indicada, donde A, y, R^1 y R^8 son los definidos anteriormente, se prepara de la siguiente manera. La sal sódica de la correspondiente alcanosulfonamida o alcanosulfinamida se trata con el compuesto halogenado apropiado (es decir, $\text{X}-(\text{CH}_2)_4-\text{A}-\text{COOR}^8$) para dar el reactivo III:

25

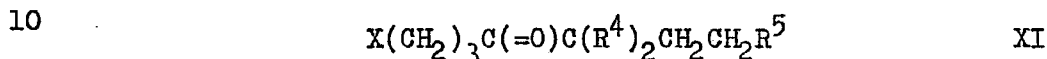


El reactivo IV A que tiene la siguiente fórmula ge-

1 neral donde X es halógeno y R⁵ y R⁴ son los definidos anteriormente:

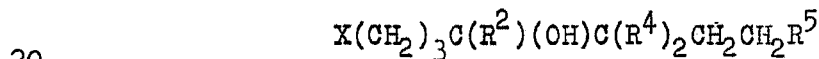


5 se prepara de la siguiente manera. Se deja reaccionar un reactivo de Grignard R⁵CH₂CH₂(R⁴)₂C-MgI o R⁵CH₂CH₂(R⁴)₂C-MgBr, en éter, con un nitrilo X(CH₂)₃CN. La imina resultante se hidroliza en solución acuosa ácida para dar cetonas de fórmula XI:

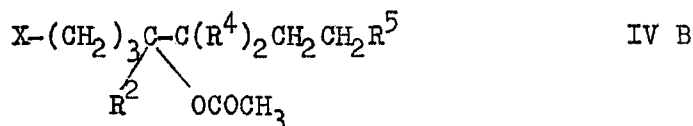


15 Las cetonas (XI) se reducen a los alcoholes correspondientes X(CH₂)₃CH(OH)-C(R⁴)₂CH₂CH₂R⁵, con borohidruro sódico o potásico en un disolvente adecuado como metanol, etanol o diglima. La acetilación de estos alcoholes, preferiblemente con anhídrido acético, de los reactivos IV A.

Por tratamiento de la cetona XI con reactivos de Grignard R²MgBr (o I), donde R² es metilo, etilo o propilo, se obtienen los compuestos de fórmula

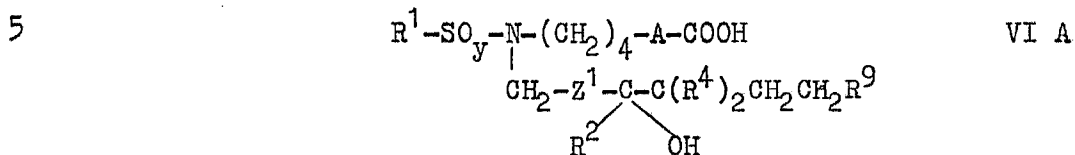


20 que por acetilación con anhídrido acético en piridina dan compuestos de fórmula IV B:



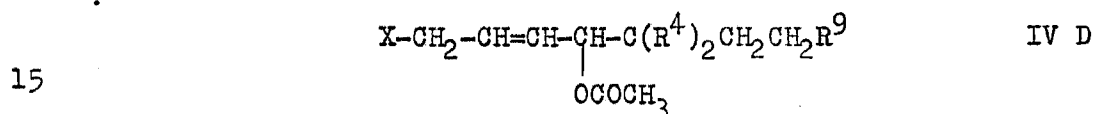
25 Los reactivos IV C, que tienen la siguiente fór-

1 R o S del reactivo IV C produce los enantiómeros R y S,
 respectivamente, de los compuestos de fórmula VI A donde
 R^1 , R^2 , R^4 , R^9 e y son los definidos anteriormente y Z^1
 es $-C\equiv C-$.

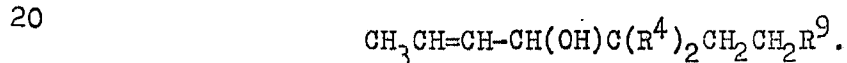


Estos productos ópticamente activos VI A pueden
 ser hidrogenados sobre un catalizador de platino para dar
 los enantiómeros R y S de los compuestos de fórmula VI A
 10 donde Z es etileno $-CH_2-CH_2-$.

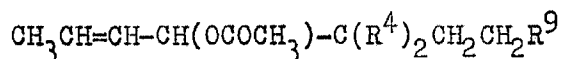
El reactivo IV D que responde a la siguiente fórmula
 la general:



donde X, R^4 y R^9 son los definidos anteriormente, se prepara
 de la siguiente manera. Se deja reaccionar un reactivo
 de Grignard $R^9CH_2CH_2C(R^4)_2MgBr$ o $R^9CH_2CH_2C(R^4)_2MgI$ con cro-
 tonaldehído para dar, después de la hidrólisis, el alcohol



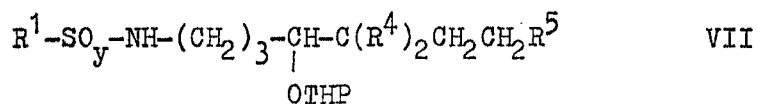
Este alcohol es acetilado, preferiblemente con anhídrido
 acético sin disolvente a $30-100^\circ C$ durante 2 a 12 horas,
 para dar el producto intermedio



Este intermediario se deja reaccionar con N-bromo-
 succinimida en tetracloruro de carbono a $50-70^\circ C$ durante
 25 2,5 a 5 horas para efectuar la bromación alílica y dar el

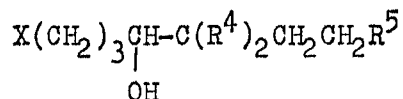
1 reactivo de fórmula IV D.

3. El reactivo VII, que tiene la fórmula indicada, se prepara mediante las siguientes reacciones.



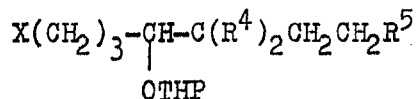
5

El alcohol preparado en la Sección 2 anterior de fórmula



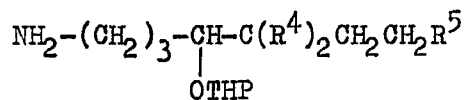
se trata con dihidropirano y una cantidad catalítica de ácido para dar

10



Por tratamiento de este compuesto halogenado con la sal sódica de la ftalimida en dimetilformamida se obtiene el correspondiente compuesto ftalimido. Por escisión de este compuesto con hidrazina en etanol se obtiene la amina

15



que por tratamiento con el cloruro de alcanosulfonilo o cloruro de alcanosulfinilo apropiado en piridina da el reactivo VII.

20

4. La preparación de reactivos de fórmula VIII



ha sido descrita en la bibliografía científica y de patentes en los casos en que A es etileno, trimetileno, α -metiletileno-

25

1 no, β -metiletileno, α,α -dimetiletileno, β,β -dimetiletileno.
Para preparar los reactivos donde A es oximetileno, un éster de ácido glicólico, $\text{HOCH}_2\text{COOR}^8$, se trata con una base fuerte, preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente no
5 prótico (dimetilformamida, glima y similares) y el anión resultante se hace reaccionar con un 1,4-dihalobutano, preferiblemente 1,4-dibromobutano. El éster glicólico y la base se emplean en cantidades aproximadamente equimoleculares; es ventajoso utilizar un exceso de 1,5 a 2 moles del dihalo-
10 butano.

5. Los métodos para la obtención de los antípodas ópticos de algunos compuestos de este invento han sido descritos anteriormente, resolviéndose previamente uno de los compuestos de la molécula antes de su incorporación a la
15 molécula completa. También pueden emplearse otros métodos; por ejemplo, las mezclas de racematos pueden ser separadas aprovechando la diferencia fisico-química entre los componentes empleando cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los productos racémicos y los intermediarios de esta
20 invención pueden ser resueltos en sus componentes ópticamente activos por uno cualquiera de diversos métodos de resolución que están bien descritos en la bibliografía química.

Los compuestos que son ácidos carboxílicos pueden convertirse en las sales diastereoisoméricas por tratamiento con una base ópticamente activa como (+) o (-) α -metil-

25

1 bencilamina, (+) o (-) α -(1-naftil)etilamina, brucina, cin-
conina, cinconidina o quinina. Estas sales diastereoisomé-
ricas pueden separarse por cristalización fraccionada.

5 Los ácidos carboxílicos de esta invención también
pueden ser convertidos en ésteres empleando un alcohol óp-
ticamente activo como 3-acetato de estradiol o d- o l-mentol
y los ésteres diastereoisoméricos pueden ser resueltos por
cristalización o por separación cromatográfica.

10 Los ácidos carboxílicos racémicos también pueden
ser resueltos por cromatografía de fase invertida o de ab-
sorción empleando un soporte y un absorbente ópticamente ac-
tivos.

15 Los compuestos de esta invención que contienen gru-
pos hidroxilo libres pueden ser esterificados con cloruros
de ácido o anhídridos derivados de ácidos ópticamente acti-
vos como ácido (=)-10-canforsulfónico, ácido (=)- α -bromo-
canfor- π -sulfónico o ácido d- o l-6,6'-dinitrodifénico,
para formar ésteres que pueden ser resueltos por cristali-
zación.

20 Otro método de obtención de isómeros ópticos puros
implica la incubación de la mezcla racémica con ciertos mi-
croorganismos como hongos, por procedimientos bien estable-
cidos en la técnica y recuperación del producto formado en
la transformación enzimática.

25 Los métodos antes descritos son especialmente efi-

1 caces si se aplica el procedimiento a un compuesto donde
se ha resuelto previamente un centro de asimetría por las
técnicas ya descritas.

5 Esta invención es descrita además en los siguientes
ejemplos.

PREPARACION DE INTERMEDIARIOS

A. Preparación de 1-cloro-4-acetoxinonano

Etapa 1. Preparación de 1-cloro-4-nonanona

10 Al reactivo de Grignard preparado a partir de una
mezcla de 226,59 g (1,5 moles) de bromuro de amilo y 36,48 g
(1,5 moles) de magnesio en 1000 ml de éter se añaden gota a
gota, durante 1 hora, 155,34 g (1,5 moles) de 4-clorobutiro-
nitrilo. Se continúa agitando durante 1 hora más. La mezcla
de reacción se vierte en una mezcla de 1000 g de hielo fina
15 mente machacado y 750 ml de ácido clorhídrico concentrado.
La capa etérea se separa rápidamente y se desprecia. La ca-
pa acuosa se calienta en un baño de vapor durante 1 hora
para hidrolizar a la imina intermedia y producir la separa-
ción de la cetona en forma de aceite. Después de enfriar,
20 el aceite se extrae con éter y los extractos combinados se
lavan con solución saturada de cloruro sódico y se secan
sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa a va-
cío y el aceite residual se destila para dar 69,0 g (26 %)
de un aceite incoloro, p.f. 115-117^o/14 mm; RMP (CDCl₃)
25 δ : 0,90 (3H, t), 3,56 (2H, t, CH₂Cl).

1 Etapa 2. Preparación de 1-cloro-4-nonanol

Una suspensión de 6,62 g (0,175 moles) de borohidru-
ro sódico y 1,3 g de hidróxido sódico en 310 ml de eta-
nol se trata gota a gota, durante 1 hora, con 61,40 g
5 (0,349 moles) de 1-cloro-4-nonanona mientras la tempera-
tura se mantiene a 45-50°C. Se continúa agitando durante
1 hora o más sin enfriamiento externo.

La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhí-
drico concentrado hasta viraje del rojo Congo y después
10 el etanol se separa a presión reducida. El residuo se tra-
ta con 200 ml de agua y el aceite resultante se extrae
con éter. Los extractos combinados se lavan con solución
saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico
anhidro. El disolvente se separa a vacío para dar el
15 compuesto del título en forma de aceite residual amarillo
pálido, rendimiento: 58,85 g; IR (neto): 3400 cm⁻¹.

Etapa 3. Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-nonano

Se calienta en un baño de vapor durante hora y me-
dia una mezcla de 111,99 g (0,627 moles) de 1-cloro-4-no-
nanol y 128,0 g (1,254 moles) de anhídrido acético.
20

Las materias volátiles se separan a presión redu-
cida y el aceite residual se destila para dar 88,6 g
(64 %) de un aceite incoloro, p.e. 130-133^o/14 mm;
RMP (CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t), 2,02 (3H, s CH₃COO), 3,53
25 (2H, t, CH₂Cl), 4,89 (1H, m). Análisis para C₁₁H₂₁ClO₂:

1 Calculado: C, 59,85; H, 9,59

 Encontrado: C, 59,87; H, 9,67.

B. Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-8-metilnonano

Etapa 1. Preparación de 1-cloro-8-metil-4-nonano

5 Al reactivo de Grignard preparado a partir de una
mezcla de 200,00 g (1,21 moles) de 1-bromo-4-metilpentano
y 29,43 g (1,21 moles) de magnesio en 800 ml de éter se
añaden, gota a gota y durante 1 hora, 125,30 g (1,21 mo-
les) de 4-clorobutironitrilo. Se continúa agitando duran-
10 te 1 hora más.

 La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de
800 g de hielo finamente machacado y 600 ml de ácido clor-
hídrico concentrado. La capa etérea se separa rápidamente
y se desprecia. La capa acuosa se calienta en un baño de
15 vapor durante 1 hora para hidrolizar la imina intermedia
y producir la separación de la cetona en forma de aceite.
Después de enfriar, el aceite se extrae con éter y los
extractos combinados se lavan con solución saturada de
20 cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro.
El disolvente se separa a vacío y el aceite residual se
destila para dar 23,3 g (10 %) de aceite incoloro, p.e.
121-122°/15 mm; RMP (CDCl₃) δ : 0,89 (6H, d), 3,57 (2H,
t, CH₂Cl).

25 Análisis para C₁₀H₁₉ClO:

 Calculado : C, 62,98; H, 10,04

 Encontrado: C, 62,86; H, 10,20

1 Etapa 2. Preparación de 1-cloro-8-metil-4-nonanol

Una suspensión de 2,3 g (0,061 moles) de borohidru-
ro sódico y 0,5 g de hidróxido sódico en 110 ml de
etanol se trata gota a gota durante 1 hora con 23,0 g
5 (0,121 moles) de 1-cloro-8-metil-4-nonanol mientras la
temperatura se mantiene a 45-50°C. Se continúa agitando
durante 1 hora más sin refrigeración externa.

La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhí-
drico concentrado hasta viraje del rojo Congo y después
10 el etanol se separa a presión reducida. El residuo se tra-
ta con 70 ml de agua y el aceite resultante se extrae con
éter. Los extractos combinados se lavan con solución sa-
turada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico
anhidro. El disolvente se separa a vacío para dar el com-
15 puesto del título en forma de aceite residual amarillo pá-
lido, rendimiento: 22,73 g; IR (neto): 3400 cm⁻¹.

Etapa 3. Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-8-metilnonano

Se calienta en un baño de vapor durante hora y me-
dia una mezcla de 22,73 g (0,118 moles) de 1-cloro-8-me-
20 til-4-nonanol y 24,07 g (0,236 moles) de anhídrido acético.

La materia volátil se separa a presión reducida
y el aceite residual se destila para dar 14,58 g (58 %)
de aceite incoloro, p.e. 138-139°/15 mm; RMP (CDCl₃) δ:
0,85 (6H, d), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 3,53 (2H, t, CH₂Cl),
25 4,92 (1H, m).

1 C. Preparación de 1-cloro-4-acetoxiundecano

Etapa 1. Preparación de 1-cloro-4-undecanona

Este compuesto se prepara esencialmente por el mismo procedimiento descrito para la 1-cloro-4-nonanona (Ejemplo A,

5 Etapa 1), empleando los siguientes reactivos:

1-Bromoheptano	214,94 g (1,2 moles)
Magnesio	29,18 g (1,2 moles)
Eter	800 ml
4-Clorobutironitrilo	124,27 g (1,2 moles)

10 Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro, rendimiento: 60,4 g (15 %), p.e. 135-140^o/15 mm; RMP (CDCl₃) δ : 0,93 (3H, t), 3,57 (2H, t, CH₂Cl).

Etapa 2. Preparación de 1-cloro-4-undecanol

15 Este compuesto se prepara esencialmente por el procedimiento descrito para el 1-cloro-4-nonanol (Ejemplo A, Etapa 2), empleando los siguientes reactivos:

Borohidruro sódico	5,56 g (0,147 moles)
Hidróxido sódico	1,12 g
Etanol	265 ml
20 1-Cloro-4-undecanona	60,00 g (0,294 moles)

El compuesto del título se obtiene en forma de aceite residual amarillo, rendimiento: 60,02 g.

Etapa 3. Preparación de 1-cloro-4-acetoxiundecano

25 Este compuesto se prepara esencialmente por el mismo procedimiento descrito para el 1-cloro-4-acetoxinonano

1 (Ejemplo A, Etapa 3), empleando los siguientes reactivos:

1-Cloro-4-undecanol 60,02 g (0,29 moles)
Anhídrido acético 59,16 g (0,58 moles)

5 El compuesto del título se obtiene en forma de aceite incoloro, rendimiento: 44,6 g (62 %), p.e. 155-158°/15 mm;
RMP (CDCl₃) δ : 0,88 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 3,53 (2H, t, CH₂Cl), 4,92 (1H, m).

Análisis para C₁₃H₂₅ClO₂:

Calculado : C, 62,76; H, 10,13

10 Encontrado: C, 63,03; H, 10,40

D. Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-8,8-dimetilnonano

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el 1-cloro-4-acetoxinonano (Ejemplo A) pero empleando 1-bromo-4,4-dimetilpentano en lugar de bromuro de amilo, se obtienen sucesivamente 1-cloro-8,8-dimetil-4-nonanona, 1-cloro-8,8-dimetil-4-nonanol y 1-cloro-4-acetoxi-8,8-dimetilnonano.

E. Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-9,9,9-trifluornonano

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el 1-cloro-4-acetoxinonano (Ejemplo A) pero sustituyendo el bromuro de amilo por 1-bromo-5,5,5-trifluorpentano, se obtiene sucesivamente 1-cloro-9,9,9-trifluor-4-nonanona, 1-cloro-9,9,9-trifluor-4-nonanol y 1-cloro-4-acetoxi-9,9,9-trifluor-nonano.

25 F. Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-8-noneno

Siguiendo el procedimiento descrito para el 1-cloro-

- 1 4-acetoxinonano (Ejemplo A) pero substituyendo el bromuro de amilo por 1-bromo-4-penteno, se obtienen sucesivamente 1-cloro-8-nonen-4-ona, 1-cloro-8-nonen-4-ol y 1-cloro-4-acetoxi-8-noneno.
- 5 G. Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-5,5-dimetilnonano
- Etapa 1. Preparación de 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanona
- Se añaden gota a gota y agitando 400 ml de una solución etérea de cloruro de 1,1-dimetilpentilmagnesio preparado a partir de 24,3 g (1,0 moles) de magnesio y 134,5 g (1,0 moles) de 1-cloro-1,1-dimetilpentano, por el procedimiento de Whitmore y Badertscher [J. Am. Chem. Soc., 55, 1559 (1933)], a 197 g (1,4 moles) de cloruro de 4-clorobutirilo en 400 ml de éter, a lo largo de 6 horas. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas más. Después se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico diluído. Se separa la capa etérea, se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y el residuo se destila a vacío a través de una columna de Vigreux para dar el producto en forma de aceite incoloro.
- 15
- 20 Etapa 2. Preparación de 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanol
- Siguiendo el procedimiento descrito para el 1-cloro-4-nonanol (Ejemplo A, Etapa B) pero substituyendo la 1-cloro-4-nonanona por 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanona y prosiguiendo la agitación y el calentamiento a 50° durante 6 horas, se obtiene 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanol.
- 25

1 ción se calienta a 55° durante 1 hora y después se enfría
y vierte en 200 ml de ácido clorhídrico al 5 % enfriado con
hielo. El producto oleoso se recoge en éter, se lava con
agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora
5 el éter y el aceite residual se destila para dar 106,4 g
(80 %) de 3-acetoxi-1-octino, p.e. 91-92°/15 mm.

Etapa 2. Preparación de 1-dietilamino-4-acetoxi-2-nonino

Se calienta en un baño de vapor bajo un condensa-
dor de reflujo, durante 17 horas, una mezcla de 58,8 g
10 (0,35 moles) de 3-acetoxi-1-octino, 28,5 g (0,39 moles) de
dietilamina, 13,8 g (0,46 moles) de paraformaldehído y
60 ml de p-dioxano. Se enfría la solución resultante y se
diluye con 250 ml de éter. La solución se extrae con 300 ml
de ácido clorhídrico al 5 %. El extracto ácido acuoso se
15 alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 10 %. La ami-
na liberada se recoge en éter, se lava con agua y salmue-
ra y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y el
aceite residual se destila para dar 73,1 g (89 %) de 1-die-
tilamino-4-acetoxi-2-nonino, p.e. 103-109°/0,3 mm.

20

Análisis para $C_{15}H_{27}NO_2$:

Calculado : C, 71,10; H, 10,74; N, 5,33

Encontrado: C, 70,73; H, 11,03; N, 5,55.

Etapa 3. Preparación de 1-bromo-4-acetoxi-2-nonino

25

Se deja en reposo a 25-27° durante 18 horas una so-
lución de 50,6 g (0,20 moles) de 1-dietilamino-4-acetoxi-

1 2-nonino y 21,2 g (0,20 moles) de bromuro de cianógeno en
250 ml de éter. La solución etérea se lava con solución
de ácido clorhídrico al 5 %, agua y salmuera y se seca
5 sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y se destila el
aceite residual. Después de unas cabezas de dietilcianami-
da, se recogen 34,1 g (65 %) de 1-bromo-4-acetoxi-2-nonino,
p.e. 97-105°/0,2 mm.

Análisis para $C_{11}H_{17}BrO_2$:

Calculado : C, 50,59; H, 6,56;

10 Encontrado: C, 50,54; H, 6,49.

J. Preparación de 1-bromo-4(R)-acetoxi-2-nonino

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejem-
plo H pero sustituyendo el 1-octin-3-ol racémico por
(R)-1-octin-3-ol, $[\alpha]_D^{26} + 6,1^\circ$ (c = 3,1, $CHCl_3$) se obtie-
15 nen sucesivamente: 3(R)-acetoxi-1-octino, $[\alpha]_D^{26} + 70^\circ$
(c = 3,1, $CHCl_3$), 1-dietilamino-4(R)-acetoxi-2-nonino,
 $[\alpha]_D^{26} + 74^\circ$ (c = 3,2, $CHCl_3$) y 1-bromo-4(R)-acetoxi-2-no-
nino, $[\alpha]_D^{26} + 75^\circ$ (c = 3,2, $CHCl_3$).

K. Preparación de 1-bromo-4(S)-acetoxi-2-nonino

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo H
pero sustituyendo el 1-octin-3-ol racémico por (S)-1-octin-
3-ol, $[\alpha]_D^{26} - 6,4^\circ$ (c = 3,3, $CHCl_3$), se obtienen sucesiva-
mente: 3(S)-acetoxi-1-octino, $[\alpha]_D^{26} - 79^\circ$ (c = 3,3,
 $CHCl_3$), 1-dietilamino-4(S)-acetoxi-2-nonino $[\alpha]_D^{26} - 80^\circ$
25 (c = 3,3, $CHCl_3$) y 1-bromo-4(S)-acetoxi-2-nonino, $[\alpha]_D^{26} - 83^\circ$
(3,7, $CHCl_3$).

1 L. Preparación de 7-bromo-2-metilheptanoato de metilo

Etapa 1. Preparación de cloruro de 5-acetoxipentilo

 Se añaden gota a gota y agitando 102 g (1 mol) de anhídrido acético a 90 g (0,74 moles) de pentametilenclorohidrina. La solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 1 hora y se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se destila para dar 83,6 g (69 %) de cloruro de 5-acetoxipentilo, p.e. 101-104°/20mm.

10 Etapa 2. Preparación de (5-acetoxipentil)metilmalonato de dietilo

 Se lavan 4,8 g (0,2 moles) de hidruro sódico en forma de suspensión al 50 % en aceite mineral con éter de petróleo bajo nitrógeno para separar el aceite mineral, se suspenden en 150 ml de benceno seco y la suspensión se enfría en un baño de hielo. A la suspensión de hidruro sódico se añaden gota a gota 34,8 g (0,2 moles) de metilmalonato de dietilo en 150 ml de dimetilformamida secada en tamices moleculares. La mezcla se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Después se añaden 0,4 g de yoduro potásico y 32,9 g (0,2 moles) de cloruro de 5-acetoxifenilo y la mezcla se calienta durante 24 horas a 125° en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentra a vacío, se diluye con 200 ml de éter y se filtra para separar el cloruro sódico. El filtrado se lava con salmuera, se seca so-

1 bre sulfato magnésico anhidro y se concentra para dar 39,6 g
(66 %) de producto oleoso.

Etapa 3. Preparación de ácido 7-bromo-2-metilheptanoico

5 Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de
68 g (0,23 moles) de (5-acetoxipentil)metilmalonato de die-
tilo y 100 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48 %. Después
la mezcla se concentra por destilación hasta que la tempe-
ratura interna asciende a 120°; se recogen 96 ml de destila-
do (2 capas). El líquido residual se enfría, se disuelve en
10 éter, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato magnésico
y la solución se concentra a vacío para dar 54 g de ácido
7-bromo-2-metilheptanoico crudo en forma de líquido visco-
so oscuro.

15 Etapa 4. Preparación de 7-bromo-2-metilheptanoato de
metilo

Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución
de 54 g (0,24 moles) de ácido 7-bromo-2-metilheptanoico cru-
do y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado en 300 ml de
metanol absoluto. Después de permanecer en reposo durante la
20 noche a la temperatura ambiente, la solución se concentra
a vacío y se diluye con agua. La mezcla se alcaliniza por
adición de solución saturada de carbonato sódico y el pro-
ducto se recoge en éter. El extracto etéreo se lava con
25 agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se destila
para dar 11,8 g (16 %) de 7-bromo-2-metiloctanoato de meti-

1 lo, p.e. 67-70°/0,05 mm; RMP (CDCl₃) δ: 1,13 (3H, d, 2-CH₃),
2,42 (1H, m, CHCOOCH₃), 3,38 (2H, t, CH₂Br), 3,65 (3H, s,
CH₃O).

M. Preparación de 4-bromobutoxiacetato de etilo

5 Se suspenden 9,0 g (0,375 moles) de hidruro sódico en
1,2-dimetoxietano. La mezcla se agita y enfría en un baño
de hielo mientras se añaden gota a gota, durante 1 hora,
39,0 g (0,375 moles) de glicolato de etilo. Se añaden de una
sola vez 108 g (0,5 moles) de 1,4-dibromobutano a la suspen-
10 sión espesa resultante. La mezcla se calienta suavemente pa-
ra iniciar una reacción fuertemente exotérmica; después la
mezcla se calienta durante 3 horas en un baño de vapor. Se
vierte la mezcla en agua fría. La capa oleosa densa se re-
coge en éter, se lava con tres porciones de agua y se se-
ca sobre sulfato sódico.
15

Por evaporación del éter y destilación del aceite
residual se obtienen 21,3 g (24 %) de 4-bromobutoxiacetato
de etilo, un aceite incoloro, p.e. 99-103°/0,2 mm.

20 N. Preparación de N-[4-(2-tetrahidropirani)nonil] metano-
sulfonamida

Etapa 1. Preparación de 1-cloro-4-(2-tetrahidropirani)-
oxi)nonano

A una solución agitada de 11,0 g (0,062 moles) de
1-cloro-4-hidroxinonano (Ejemplo A, Etapa 2) y 5,2 g
25 (0,062 moles) de dihidropirano, enfriada en un baño de hielo,

1 se añaden 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. Se ob-
serva una ligera reacción exotérmica y cuando esta es com-
pleta la mezcla de reacción se deja llegar a la temperatura
ambiente y después en reposo durante 2 horas. Transcurrido
5 este periodo, se añaden varias lentejas de hidróxido sódico
y la reacción se destila a vacío. El rendimiento de 1-cloro-
4-(2-tetrahidropirani-loxi)nonano es de 12,5 g (77 %), p.e.
96-102°/0,1 mm. Por bidestilación se obtiene un punto de ebu-
llición de 90-92°/0,1 mm.

10 Etapa 2. Preparación de N- 4-(2-tetrahidropirani-loxi)no-
nil ftalimida

Se lavan tres veces con benceno, por decantación,
1,5 g de hidruro sódico al 53 % (exceso) y después se añaden
100 ml de dimetilformamida. A esta suspensión agitada
15 se añade una solución de 4,3 g (0,03 moles) de ftalimida en
50 ml de dimetilformamida, a velocidad suficiente para man-
tener la temperatura por debajo de 35°C. Se obtiene una solu-
ción transparente y a ésta se añaden 7,8 g (0,03 moles) de
1-cloro-4-(2-tetrahidropirani-loxi)nonano y la solución re-
20 sultante se agita y calienta a 95°C durante 20 horas. Des-
pués la mezcla de reacción se concentra hasta la mitad de su
volumen a vacío, se vierte en 200 ml de agua de hielo y se
extrae dos veces con 150 ml de éter cada vez. El éter se la-
va dos veces con 50 ml cada vez de hidróxido sódico al 5 %,
25 dos veces con 50 ml de solución saturada de cloruro sódico

1 y después se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del
éter se obtienen 4,5 g (rendimiento: 45 %) de N-[4-(2-tetra-
hidropirani-loxi)nonil]ftalimida que funde a 59-61°C. Des-
pués de cristalizar en ciclohexano, el producto funde a
5 62-63°C.

Análisis para $C_{22}H_{31}NO_4$:

Calculado : C, 70,75; H, 8,36; N, 3,75

Encontrado: C, 71,03; H, 8,28; N, 3,81

Etapa 3. Preparación de 4-(2-tetrahidropirani-loxi)nonil-
10 amina

A una solución de 33,0 g (0,88 moles) de N-[4-(2-te-
trahidropirani-loxi)nonil]ftalimida en 300 ml de etanol absolu-
to se añaden 10 ml (exceso) de hidrazina al 64 % y la reac-
ción se calienta a reflujo durante hora y media. Se añaden
15 5 ml adicionales de hidrazina al 64 % y se continúa reflu-
yendo durante hora y media. La mezcla de reacción se enfría
a la temperatura ambiente y el sólido blanco se separa por
filtración. El filtrado se concentra a vacío hasta 75 ml y
después se vierte en 200 ml de agua. La solución se alcali-
20 niza con hidróxido sódico al 5 % y después se extrae tres
veces con 100 ml de éter cada vez. La capa etérea se lava
con solución saturada de cloruro sódico y después se seca
sobre sulfato sódico. El éter se separa a vacío y el aceite
resultante se destila. El rendimiento de 4-(2-tetrahidropi-
25 rani-loxi)nonilamina es de 16,0 g (75 %), p.e. 100-102°C/0,1 mm.

Análisis para $C_{14}H_{29}NO_2$:

1 Calculado : C, 69,08; H, 12,01; N, 5,75

 Encontrado: C, 68,58; H, 11,42; N, 5,66

Etapa 4. Preparación de N-[4-(2-tetrahidropirani-
loxi)-nonil]metanosulfonamida

5 A una solución agitada y enfriada con hielo de 7,29 g
(0,03 moles) de 4-(2-tetrahidropirani-
loxi)nonilamina en 40 ml de piridina se añaden 3,42 g (0,03 moles) de cloruro
de metanosulfonilo a velocidad suficiente para mantener la
temperatura de reacción a 5-10°C. Después la mezcla de reac-
10 ción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante
6 horas, se vierte en 200 ml de agua de hielo y se extrae dos
veces con 100 ml de éter. El éter se lava dos veces con 20 ml
cada vez de ácido clorhídrico al 5 % enfriado con hielo,
dos veces con 25 ml cada vez de salmuera y después se seca
15 sobre sulfato sódico. Por evaporación a vacío se obtiene N-[4-
(2-tetrahidropirani-
loxi)nonil]metanosulfonamida en forma de
líquido amarillo pálido.

O. Preparación de 7-(metanosulfonamido)heptanoato de etilo

20 Una suspensión agitada de 2,33 g (0,055 moles) de hi-
druro sódico al 57 % en una mezcla disolvente de 50 ml de
benceno y 50 ml de dimetilformamida, se trata, a lo largo
de 30 minutos, con 4,75 g (0,055 moles) de metanosulfona-
mida. Esta mezcla se calienta en un baño de vapor durante
hora y media y después se enfría a la temperatura ambiente.
25 A esta temperatura se añaden 13 g (0,055 moles) de 7-bromo-

1 heptanoato de etilo y la reacción se calienta a 90°C duran-
te 20 horas. La mezcla de reacción se vierte en 200 ml de
agua, se neutraliza con ácido clorhídrico y se extrae dos
veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. La capa de
5 acetato de etilo se lava con salmuera, se seca sobre sul-
fato sódico y después se concentra a vacío. El rendimiento
de 7-(metanosulfonamido)heptanoato de etilo es de 7,1 g
(51 %), p.e. 165-168°/0,1 mm.

Análisis para $C_{10}H_{21}NO_4S$:

10 Calculado : C, 47,78; H, 8,42; N, 5,57

Encontrado: C, 47,05; H, 8,51; N, 5,41

P. Preparación de 7-(etanosulfonamido)heptanoato de etilo

15 La síntesis de este compuesto se realiza como se ha
descrito en el Ejemplo O a excepción de que la metanosul-
fonamida se sustituye por una cantidad equimolecular de
etanosulfonamida. Se obtiene 7-(etanosulfonamido)heptanoa-
to de etilo en forma de aceite amarillo pálido por evapo-
ración de los extractos en acetato de etilo.

20 Q. Preparación de 7-(propanosulfonamido)heptanoato de
etilo

25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo O
pero sustituyendo la metanosulfonamida por propanosulfona-
mida, se obtiene 7-(propanosulfonamido)heptanoato de etilo.

1 R. Preparación de 7-[(1-metiletano)sulfonamido]heptanoato de etilo

 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 0 pero sustituyendo la metanosulfonamida por 1-metiletano-sulfonamida, se obtiene 7-[(1-metiletano)sulfonamido]heptanoato de etilo.

5 S. Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-4-metilnonano

 El reactivo de Grignard preparado a partir de 14,2 g (0,1 moles) de yodometano y 2,4 g (0,1 moles) de magnesio en solución etérea se agrega gota a gota a una solución etérea de 17,6 g (0,1 moles) de 1-cloro-4-nonanona (Ejemplo A, Etapa 1). La mezcla de reacción se calienta a reflujo suavemente durante 3 horas y después se enfría y se vierte cuidadosamente en 300 ml de agua de hielo. Se separa la capa etérea, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Por separación del éter a vacío se obtiene 1-cloro-4-hidroxi-4-metilnonano como un aceite. El alcohol terciario se disuelve en piridina y se trata con un equivalente molar de anhídrido acético a 60-80° durante 8 a 16 horas para dar 1-cloro-4-acetoxi-4-metilnonano en forma de aceite incoloro.

15 T. Preparación de 7-(metanosulfinamido)heptanoato de etilo

 La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 0, a excepción de que la metanosulfonamida se sustituye por una cantidad equimolecular de

1 metanosulfinamida. El 7-(metanosulfinamido)heptanoato de metilo se obtiene en forma de líquido amarillo por evaporación de los extractos en acetato de etilo.

5 U. Preparación de 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ciclohexano

Etapa 1. Preparación de 1-acetoxi-1-etinilciclohexano

Se añaden gota a gota y agitando 100 g (0,8 moles) de 1-etinilciclohexan-1-ol a una mezcla de 86,7 g (0,85 moles) de anhídrido acético y 0,25 ml de ácido sulfúrico. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 10-12°C durante la adición mediante un baño de hielo. Después la mezcla se agita sin enfriar durante hora y media. A continuación se vierte en 300 ml de agua de hielo. El producto oleoso se recoge en éter, se lava con agua, solución diluída de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Por destilación se obtienen 107 g (80 %) de 1-acetoxi-1-etinilciclohexano, p.e. 95-97°C/15 mm.

15 Etapa 2. Preparación de 1-acetoxi-1-(3-dietilamino-1-propinil)ciclohexano

20 Se agita bien una mezcla de 64,00 g (0,385 moles) de 1-acetoxi-1-etinilciclohexano, 30,95 g (0,424 moles) de dietilamina, 15,00 g (0,500 moles) de paraformaldehído, 1,5 g de cloruro cuproso y 60 ml de dioxano. Se produce gradualmente una reacción exotérmica que puede requerir refrigeración externa para evitar salpicaduras. Después de

25

1 esta reacción inicial, la mezcla se calienta en un baño de vapor durante hora y media.

La mezcla de reacción enfriada se trata con éter y el producto se extrae en ácido clorhídrico al 5 % enfriado
5 con hielo. Esta solución acuosa ácida fría se alcaliniza después con hidróxido sódico al 10 % enfriado con hielo. La amina oleosa se extrae con éter y los extractos combinados se lavan con solución saturada de cloruro sódico y después se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el
10 disolvente a vacío y el aceite residual se destila para dar 72,7 g (75 %) de un aceite amarillo pálido, p.e. 113-115°C/0,15 mm; RMP (CDCl₃): 1,07 (6H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 2,60 (4H, q, CH₃CH₂N), 3,52 (2H, s, CH₂C=).

15 Etapa 3. Preparación de 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)-ciclohexano

Se añaden 31,8 g (0,3 moles) de bromuro de cianógeno a una solución de 61 g (0,24 moles) de 1-acetoxi-1-(3-dietilamino-1-propinil)ciclohexano en 250 ml de éter y la solución resultante se deja en reposo a 25-27°C durante 18 ho-
20 ras. La solución etérea se lava con solución de ácido clorhídrico al 5 %, agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y el aceite residual se destila. Se obtienen 34,8 g (55 %) de 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ciclohexano, un aceite ligeramente amarillento, p.e.
25 114-120°C/0,2 mm.

1 V. Preparación de 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ciclo-
octano

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo U pero sustituyendo en la Etapa 1 el 1-etinilciclohexan-1-ol por 1-etinilciclooctan-1-ol, se obtienen sucesivamente
5 1-acetoxi-1-(3-dietilamino-1-propinil)ciclo octano (Etapa 2) y 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ciclooctano (Etapa 3).

W. Preparación de 1-bromo-4-acetoxi-4-propil-2-heptino

Etapa 1. Preparación de 3-acetoxi-3-propil-1-hexino

10 Se añaden gota a gota 98,0 g (0,7 moles) de 3-propil-1-hexin-3-ol a una mezcla agitada de 79,5 g (0,78 moles) de anhídrido acético y 0,25 ml de ácido sulfúrico, durante 50 minutos; la temperatura asciende a 50°C. La mezcla se deja en reposo durante 18 horas y después se vierte
15 en 300 ml de agua de hielo. El producto oleoso se recoge en éter, se lava con agua, solución diluída de bicarbonato sódico y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Por destilación da 108,5 g (86 %) de 3-acetoxi-3-propil-1-hexilo, p.e. 93-95°C/17 mm.

20 Etapa 2. Preparación de 1-dietilamino-4-acetoxi-4-propil-2-heptino

Se agita y se calienta en un baño de vapor durante 2 horas una mezcla de 115,2 g (0,634 moles) de 3-acetoxi-3-propil-1-hexino, 51 g (0,7 moles) de dietilamina, 24,9 g
25 (0,83 moles) de paraformaldehído y 120 ml de dioxano. La

1 mezcla de reacción se enfría, se trata con éter y el pro-
ducto se extrae con ácido clorhídrico al 5 % enfriado con
hielo. La solución ácida fría se alcaliniza después con
5 hidróxido sódico al 10 % enfriado con hielo. La amina oleo-
sa se recoge en éter, se lava con agua y salmuera y se se-
ca sobre sulfato sódico. Por destilación da 99,5 g (59 %) del producto amínico, p.e. 101-110°C/0,1 mm.

Etapa 3. Preparación de 1-bromo-4-acetoxi-4-propil-2-heptino

10 Se añaden 46,6 g (0,44 moles) de bromuro de cianó-
geno a una solución de 99,0 g (0,371 moles) de 1-dietil-
amino-4-acetoxi-4-propil-2-heptino en 400 ml de éter y la
solución resultante se deja en reposo a 25-27°C durante
16 horas. La solución etérea se lava con solución de ácido
15 clorhídrico al 5 %, agua y salmuera y se seca sobre sulfa-
to sódico. Se evapora el éter y se destila el aceite resi-
dual. Se obtienen 70,0 g (69 %) de 1-bromo-4-acetoxi-4-
propil-2-heptino, un aceite incoloro, p.e. 106-107°C/0,1 mm.

20 Análisis para $C_{12}H_{19}BrO_2$:
Calculado : C, 52,88; H, 6,96;
Encontrado: C, 52,00; H, 6,91.

25

1

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]heptanoico

5

Etapa A: Preparación de 7-[N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo

10

15

20

25

Se suspenden 0,715 g (0,0298 moles) de hidruro sódico en 30 ml de benceno y 30 ml de dimetilformamida. Se añaden 6,8 g (0,0271 moles) de 7-(metanosulfonamido)heptanoato de etilo (Ejemplo 0, Etapa 1) y la suspensión se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añaden 6,55 g (0,0298 moles) de 1-cloro-4-acetoxinonano (Ejemplo A, Etapa 3) durante 15 minutos y la solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 20 horas. Después la mezcla de reacción se vierte en 300 ml de agua y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. La capa orgánica se lava dos veces con 50 ml de salmuera cada vez, se seca sobre sulfato sódico y después se concentra a vacío hasta formar un aceite que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. El gel de sílice se eluye con metanol al 3 % en cloroformo y por evaporación de la fracción apropiada se obtiene 7-[N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo. El rendimiento es de 6,0 g (51 %).

Análisis para $C_{21}H_{41}NO_6S$:

Calculado : C, 57,90; H, 9,49; N, 3,22

Encontrado: C, 58,08; H, 9,99; N, 2,99

1 plo 1, Etapa 3). El producto de la Etapa A, es, por lo tan
to, 7-[N-(4-acetoxi-2-noninil)metanosulfonamido]heptanoato
de etilo.

Análisis para $C_{21}H_{37}NO_6S$:

5 -Calculado : C, 58,44; H, 8,64; N, 3,25

Encontrado: C, 57,92; H, 9,15; N, 3,20

La etapa subsiguiente da ácido 7-[N-(4-hidroxi-2-
noninil)metanosulfonamido]heptanoico (B).

Análisis para $C_{17}H_{31}NO_5S$:

10 Calculado : 56,48; H, 8,64; N, 3,88

Encontrado: 56,42; H, 9,03; N, 3,68

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 7-[N-(4-(R)-hidroxinonil)metanosulfo-
namido]heptanoico

15 La síntesis de este compuesto se realiza en la for-
ma descrita en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la
Etapa A, el 1-cloro-4-acetoxinonano se sustituye por una
cantidad equimolecular de 1-bromo-4(R)-acetoxi-2-nonino
(Ejemplo J). El producto de la Etapa A es, por lo tanto,
20 7-[N-(4(R)-acetoxi-2-noninil)metanosulfonamido]heptanoato
de etilo, $[\alpha]_D^{36} + 46^\circ$ (c = 2,95, $CHCl_3$).

Análisis para $C_{21}H_{37}NO_6S$:

Calculado : C, 58,44; H, 8,64; N, 3,25

Encontrado: C, 58,77; H, 8,98; N, 3,13

25 La etapa siguiente da ácido 7-[N-(4(R)-hidroxi-2-

1 noninil)metanosulfonamido heptanoico (B), $[\alpha]_D^{26} + 0,93^\circ$
(c = 3,3, CHCl₃).

Análisis para C₁₇H₃₁NO₅S:

Calculado : C, 56,48; H, 8,64; N, 3,88

5 Encontrado: C, 55,96; H, 9,13; N, 3,85

El producto de la Etapa B se hidrogena sobre un ca-
talizador de platino en carbón para dar ácido 7-[N-(4(R)-
hidroxinonil)-metanosulfonamido]heptanoico, $[\alpha]_D^{26} - 3,0^\circ$
(c = 3,72, CHCl₃).

10 Análisis para C₁₇H₃₅NO₅S:

Calculado : C, 55,86; H, 9,65; N, 3,83

Encontrado: C, 55,62; H, 9,76; N, 3,70

EJEMPLO 4

15 Preparación de ácido 7-[N-(4(S)-hidroxinonil)metanosulfona-
mido]heptanoico

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha
descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A,
el 1-cloro-4-acetoxinonano se sustituye por una cantidad
equimolecular de 1-bromo-4(S)-acetoxi-2-nonino (Ejemplo K).

20 El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-(4(S)-ace-
toxi-2-noninil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo,
 $[\alpha]_D^{26} -48,8^\circ$ (c = 2,865, CHCl₃).

Análisis para C₂₁H₃₇NO₆S:

Calculado : C, 58,44; H, 8,64; N, 3,25

25 Encontrado: C, 58,72; H, 9,15; N, 3,13

1 La etapa posterior da ácido 7-[N-(4(S)-hidroxi-2-
noninil)metanosulfonamido]heptanoico (B), $[\alpha]_D^{26} - 0,53^\circ$
(c = 3,015, CHCl₃).

Análisis para C₁₇H₃₁NO₅S:

5 Calculado : C, 56,48; H, 8,64; N, 3,88

Encontrado: C, 56,30; H, 8,61; N, 3,79.

El producto de la Etapa B se hidrogena sobre un ca-
talizador de platino en carbón para dar ácido 7-[N-(4(S)-
hidroxinonil)metanosulfonamido]heptanoico, $[\alpha]_D^{26} + 3,92^\circ$
10 (c = 2,44, CHCl₃).

Análisis para C₁₇H₃₅NO₅S:

Calculado : C, 55,86; H, 9,65; N, 3,83

Encontrado: C, 55,45; H, 9,40; N, 3,74

EJEMPLO 5

15 Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)etanosulfonamido]-
heptanoico

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha
descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A,
el 7-(metanosulfonamido)heptanoato de etilo se sustituye
20 por una cantidad equimolecular de 7-etanosulfonamidohepta-
noato de etilo (Ejemplo P). El producto de la Etapa A es,
por lo tanto, 7-[N-(4-acetoxinonil)etanosulfonamido]hepta-
noato de etilo. La etapa subsiguiente da ácido 7-[N-(4-hi-
25 droxinonil)etanosulfonamido]heptanoico (B).

1

EJEMPLO 6

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)propanosulfonamido]heptanoico

5 La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A, el 7-(metanosulfonamido)heptanoato de etilo se sustituye por una cantidad equimolecular de 7-(propanosulfonamido)heptanoato de etilo (Ejemplo Q). El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-(4-acetoxinonil)propanosulfonamido]heptanoato de etilo. La etapa de hidrólisis posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)propanosulfonamido]heptanoico (B).

10

EJEMPLO 7

• Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)-1-metiletanosulfonamido]heptanoico

15

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A, el 7-(metanosulfonamido)heptanoato de etilo se sustituye por una cantidad equimolecular de 7-[(1-metiletano)sulfonamido]heptanoato de etilo (Ejemplo R). El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-(4-acetoxinonil)-1-metiletanosulfonamido]heptanoato de etilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)-1-metiletanosulfonamido]heptanoico (B).

20

25

1

EJEMPLO 8

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfona-
mido]2-metilheptanoico

5

Etapa A: Preparación de 7-[N-[4-(2-tetrahidropirani-
loxi)nonil]metanosulfonamido]-2-metilheptanoato de
etilo

10

Una suspensión agitada de 5,0 g (exceso) de hidru-
ro sódico al 57 % en una mezcla disolvente de 75 ml de ben-
ceno y 75 ml de dimetilformamida se trata, a lo largo de
30 minutos, con 32,1 g (0,1 moles) de N-[4-(2-tetrahidro-
pirani-loxi)nonil]metanosulfonamida (Ejemplo N, Etapa 4)
disueltos en 20 ml de benceno. Se continúa agitando durante
1 hora. Después se añaden gota a gota 25,3 g (0,1 moles) de
7-bromo-2-metilheptanoato de etilo (Ejemplo I, Etapa 4) y
la mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor duran-
te 6 horas. La mezcla de reacción enfriada se vierte en
400 ml de agua y se extrae dos veces con 200 ml cada vez de
acetato de etilo. Se combinan las fracciones orgánicas, se
lavan con salmuera y después se secan sobre sulfato sódico.
Los disolventes se separan a vacío para dar 7-[N-[4-(2-tetra-
hidropirani-loxi)nonil]metanosulfonamido]-2-metilheptanoato
de etilo en forma de líquido amarillo pálido.

15

20

25

Etapa B: Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metano-
sulfonamido]2-metilheptanoico

Se prepara una solución a partir de 4,9 g (0,01 mo-
les) de 7-[N-[4-(2-tetrahidropirani-loxi)nonil] metanosulfona-

1 mido]-2-metilheptanoato de etilo, 50 ml de etanol y 4 gotas
de ácido clorhídrico concentrado y se mantiene a la tempera-
tura ambiente durante 4,5 horas. Después se añade a la mez-
cla de reacción una solución de 0,72 g (0,018 moles) de hi-
5 dróxido sódico en 10 ml de agua y la mezcla de reacción se
mantiene a la temperatura ambiente durante 20 horas más. La
mayor parte del etanol se separa a vacío y el residuo se di-
suelve en 100 ml de agua. La solución se extrae una vez con
10 75 ml de éter y después se acidula con ácido clorhídrico di-
luído. El aceite que se separa se extrae en éter, se lava
el éter con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y después
se separa a vacío para dar ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)meta-
nosulfonamido]-2-metilheptanoico en forma de líquido amari-
llo.

15

EJEMPLO 9

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]- 2,2-dimetilheptanoico

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha
descrito en el Ejemplo 8 a excepción de que, en la Etapa A,
20 el 7-bromo-2-metilheptanoato de etilo se sustituye por una
cantidad equimolecular de 2,2-dimetil-7-yodoheptanoato de me-
tilo. El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-[4-(2-
tetrahidropirani)oxi)nonil]metanosulfonamido]-2,2-dimetil-
heptanoato de metilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-
25 hidroxinonil)metanosulfonamido]-2,2-dimetilheptanoico (B).

1

EJEMPLO 10.

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]-3-metilheptanoico

5

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 8 a excepción de que, en la Etapa A, el 7-bromo-2-metilheptanoato de etilo se sustituye por una cantidad equimolecular de 3-metil-7-yodoheptanoato de metilo. El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-[4-(2-tetrahidropirani-loxi)nonil]metanosulfonamido]-3-metilheptanoato de metilo. La etapa de hidrólisis posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]-3-metilheptanoico (B).

10

EJEMPLO 11

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]-3,3-dimetilheptanoico

15

La síntesis de este compuesto se realiza como se describe en el Ejemplo 8 a excepción de que, en la Etapa A, el 7-bromo-2-metilheptanoato de etilo se sustituye por una cantidad equimolecular de 3,3-dimetil-7-yodoheptanoato de metilo. El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-[4-(2-tetrahidropirani-loxi)nonil]metanosulfonamido]-3,3-dimetilheptanoato de metilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]-3,3-dimetilheptanoico (B).

20

25

1

EJEMPLO 12

Preparación de ácido 4-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]-
butoxiacético

5

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 8 a excepción de que, en la Etapa A, el 7-bromo-2-metilheptanoato de etilo se sustituye por una cantidad equimolecular de 4-bromobutoxiacetato de etilo (Ejemplo M). El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 4-[N-[4-(2-tetrahidropirani)loxi]nonil]metanosulfonamido]butoxiacetato de etilo. La etapa posterior da ácido 4-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]butoxiacético (B).

10

Análisis para $C_{16}H_{33}NO_6S$:

Calculado : C, 52,29; H, 9,05; N, 3,81

Encontrado: C, 52,04; H, 8,90; N, 3,81

15

EJEMPLO 13

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxi-8-metilnonil)metanosulfonamido]heptanoico

20

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A, se emplea el 1-cloro-4-acetoxi-8-metilnonano (Ejemplo B, Etapa 3). Por lo tanto, el producto de la Etapa A es 7-[N-(4-acetoxi-8-metilnonil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxi-8-metilnonil)metanosulfonamido]heptanoico (B).

25

1

EJEMPLO 14

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxiundecil)metanosulfona-
mido]heptanoico

5

10

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A, el 1-cloro-4-acetoxinonano es sustituido por una cantidad equimolecular de 1-cloro-4-acetoxiundecano (Ejemplo H, Etapa 3). Por lo tanto, el producto de la Etapa A es 7-[N-(4-acetoxiundecanil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxiundecanil)metanosulfonamido]heptanoico (B).

EJEMPLO 15

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxi-8,8-dimetilnonil)meta-
nosulfonamido]heptanoico

15

20

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A, el 1-cloro-4-acetoxinonano se sustituye por una cantidad equimolecular de 1-cloro-4-acetoxi-8,8-dimetilnonano (Ejemplo D). El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-(4-acetoxi-8,8-dimetilnonil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxi-8,8-dimetilnonil)metanosulfonamido]heptanoico (B).

25

1

EJEMPLO 16

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxi-9,9,9-trifluoronil)metanosulfonamido]heptanoico

5

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A, se usa el 1-cloro-4-acetoxi-9,9,9-trifluoronano (Ejemplo E). El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-(4-acetoxi-9,9,9-trifluoronil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxi-9,9,9-trifluoronil)metanosulfonamido]heptanoico (B).

10

EJEMPLO 17

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxi-8-nonenil)metanosulfonamido]heptanoico

15

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A, el 1-cloro-4-acetoxinonano se sustituye por una cantidad equimolecular de 1-cloro-4-acetoxi-8-noneno. Por lo tanto, el producto de la Etapa A es 7-[N-(4-acetoxi-8-nonenil)metanosulfonamido]octanoato de etilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxi-8-nonenil)metanosulfonamido]heptanoico (B).

20

EJEMPLO 18

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxi-5,5-dimetilnonil)metanosulfonamido]heptanoico

25

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A,

1 el 1-cloro-4-acetoxinonano se sustituye por una cantidad
equimolecular de 1-cloro-4-acetoxi-5,5-dimetilnonano (Ejem-
plo G). El producto de la Etapa A es, por lo tanto, 7-[N-(4-
acetoxi-5,5-dimetilnonil)metanosulfonamido]heptanoato de
5 etilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxi-5,5-dime-
tilnonil]metanosulfonamido]heptanoico (B).

EJEMPLO 19

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxi-(E)-2-nonenil)metano- sulfonamido]heptanoico

10 La síntesis de este compuesto se lleva a cabo como
se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Eta-
pa A, el 1-cloro-4-acetoxinonano se sustituye por una canti-
dad equimolecular de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno (Ejemplo H).
Por lo tanto, el producto de la Etapa A es ácido 7-[N-(4-
15 acetoxi-(E)-2-nonenil)metanosulfonamido]heptanoico (B).

EJEMPLO 20

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxi-4-metilnonil)metanosul- fonamido]heptanoico

20 La síntesis de este compuesto se lleva a cabo como
se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Eta-
pa A, el 1-cloro-4-acetoxinonano se sustituye por una canti-
dad equimolecular de 1-cloro-4-acetoxi-4-metilnonano (Ejem-
plo S). Por lo tanto, el producto de la Etapa A es 7-[N-(4-
acetoxi-4-metilnonil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo.
25 La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxi-4-metilnonil)me-

1 tanosulfonamido]heptanoico (B).

EJEMPLO 21

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]-
heptanoico

5 La síntesis de este compuesto se lleva a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 1 a excepción de que, en la Etapa A, el 7-(metanosulfonamido)heptanoato de etilo se sustituye por una cantidad equimolecular de 7-(metanosulfonamido)-heptanoato de etilo (Ejemplo T). Por lo tanto, el producto de la Etapa A es 7-[N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamido]heptanoato de etilo. La etapa posterior da ácido 7-[N-(4-hidroxi-
10 nil)metanosulfonamido]heptanoico (B).

EJEMPLO 22

Preparación de 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]hepta-
15 noato de metilo

Una solución de diazometano (aproximadamente 2,5 g, 0,06 moles) en 100 ml de éter se mezcla con una solución de 10,8 g (0,03 moles) de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]heptanoico (Ejemplo 1, Etapa B) en 50 ml de éter.
20 La solución resultante se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después se añade ácido acético para destruir el exceso de diazometano y la solución se lava con solución diluída de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación de la sustancia volátil
25 a presión reducida se obtiene 7-[N-(4-hidroxinonil)metano-

1 sulfonamido]heptanoato de metilo en forma de aceite viscoso.

EJEMPLO 23

Preparación de 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]heptanoato de decilo

5 Empleado el método del Ejemplo 22 pero utilizando una solución etérea de 1-diazodecano en lugar de la solución etérea de diazometano, se obtiene 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]heptanoato de decilo en forma de aceite viscoso.

EJEMPLO 24

10 Preparación de N-[(2-dimetilamino)etil]-7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido] heptanamida

Una solución de 3,65 g (10 milimoles) de ácido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]heptanoico (Ejemplo 1, Etapa B), 1,74 ml (12,5 milimoles) de trietilamina y 18 ml de
15 agua destilada en 100 ml de acetonitrilo se trata con 3,0 g (12,5 milimoles) de perclorato de N-terc-butil-5-metil-isoxazolio. La solución resultante se evapora a vacío a 20-25°C durante 4 horas dando un residuo pegajoso que se tritura con
20 150 ml de agua a 0-5°C durante 15 minutos. Después de decantar la fase acuosa, el residuo oleoso se disuelve en 200 ml de una mezcla 1:1 de benceno y éter. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico y después se evapora a vacío dando el "éster activo" deseado.

25 Una solución de 0,88 g (10 milimoles) de 2-dimetilaminoetilamina en 25 ml de acetonitrilo se agrega a una solu-

1 ción del "éster activo" en 25 ml de acetonitrilo y la solu-
ción se agita a 25°C durante 17 horas. El disolvente se se-
para a vacío, el aceite residual se reparte entre 200 ml de
éter y 200 ml de agua. La capa etérea se extrae dos veces con
5 50 ml cada vez de ácido clorhídrico al 5 %. La fase acuosa
ácida se alcaliniza con carbonato sódico acuoso y después se
extrae con éter. El extracto etéreo se lava con 100 ml de so-
lución de salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapo-
ra a vacío dejando la N-[2-dimetilamino)etil]-7-[N-(4-hidro-
10 xixonil)metanosulfonamido]heptanamida en forma de aceite vis-
coso.

EJEMPLO 25

Preparación de 7-[N-(4-hidroxixonil)metanosulfonamido]-hep-
tanamida

15 Utilizando el método del Ejemplo 24 pero empleando
una solución de amoniaco en acetonitrilo en lugar de la solu-
ción de 2-dimetilaminoetilamina en acetonitrilo, se obtiene
7-[N-(4-hidroxixonil)metanosulfonamido]heptanamida.

EJEMPLO 26

20 Preparación de ácido 7-[N-(4-acetoxixonil)metanosulfonamido]-
heptanoico

25 Se calienta a 60°C durante 18 horas una mezcla de
10,9 g (0,03 moles) de ácido 7-[N-(4-hidroxixonil)metanosul-
fonamido]heptanoico (Ejemplo 1, Etapa B) y 6,1 g (0,06 moles)
de anhídrido acético. Se enfría la mezcla y se recoge en 80 ml

1 de éter etílico. La solución se extrae con una solución en-
friada con hielo de 8 g de hidróxido sódico en 150 ml de
agua. La solución básica se separa y acidula con ácido clor-
hídrico concentrado. El producto crudo que se separa se extrae
5 en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se
evapora el éter y el aceite residual se purifica por cromato-
grafía sobre gel de sílice empleando metanol al 2 % en clo-
roformo como disolvente eluyente. Se obtiene ácido 7-N-(4-
acetoxinonil)metanosulfonamido]heptanoico en forma de aceite
10 viscoso.

Sustituyendo el anhídrido acético empleado en el
Ejemplo 26 por una cantidad equivalente de anhídrido acético-
fórmico, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido
isobutírico, anhídrido valérico o anhídrido piválico y efec-
15 tuando la reacción en la forma descrita en el Ejemplo 21, se
obtiene ácido 7-[N-(4-formiloxinonil)sulfonamido]heptanoico,
ácido 7-[N-(4-propioniloxinonil)sulfonamido]heptanoico, ácido
7-[N-(4-butiloxinonil)sulfonamido]heptanoico, ácido 7-[N-
(4-isobutiloxinonil)sulfonamido]heptanoico, ácido 7-[N-(4-
20 valeriloxinonil)sulfonamido]heptanoico y ácido 7-[N-(4-piva-
loiloxinonil)sulfonamido]heptanoico, respectivamente.

EJEMPLO 27

Preparación de ácido 7-[N-[3-(1-hidrox ciclohexil)propil]-me-
tanosulfonamido] heptanoico

25 La síntesis de este compuesto se efectúa como se ha

1 descrito en el Ejemplo 3 a excepción de que, en la Etapa A,
el 1-bromo-4(R)-acetoxi-2-nonino se sustituye por una canti-
dad equimolecular de 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ci-
clohexano (Ejemplo U). Por lo tanto, el producto de la Eta-
5 pa A es 7-[N-[3-(1-acetoxiciclohexil)-2-propinil]metanosul-
fonamido]heptanoato de etilo.

Análisis para $C_{21}H_{35}NO_6S$:

Calculado : C, 58,72; H, 8,21; N, 3,26

Encontrado: C, 59,05; H, 8,39; N, 3,05

10 La etapa posterior da ácido 7-[N-[3-(1-hidroxiciclo-
hexil)-2-propinil]metanosulfonamido]heptanoico (B).

Análisis para $C_{17}H_{29}NO_5S$:

Calculado : C, 56,80; H, 8,13; N, 3,90

Encontrado: C, 56,24; H, 8,52; N, 3,51

15 La etapa de hidrogenación (C) da el ácido 7-[N-[3-(1-hidroxiciclohexil)propil]metanosulfonamido]heptanoico (C).

Análisis para $C_{17}H_{33}NO_5S$:

Calculado : C, 56,17; H, 9,15; N, 3,85

Encontrado: C, 56,01; H, 9,48; N, 3,73

20 EJEMPLO 28

Preparación de ácido 7-[N-[3-(1-hidroxiciclooctil)propil]-
metanosulfonamido]heptanoico

25 La síntesis de este compuesto se realiza como se ha
descrito en el Ejemplo 3 a excepción de que, en la Etapa A,
el 1-bromo-4(4)-acetoxi-2-nonino se sustituye por una canti-

1 dad equimolecular de 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ciclo-
octano (Ejemplo 5). El producto de la Etapa A es, por lo
tanto, 7-[3-(1-acetoxiciclooctil)-2-propinil]metanosulfo-
namido]heptanoato de etilo. Las etapas posteriores dan áci-
5 do 7-[N-[3(1-hidroxiciclooctil)-2-propinil]metanosulfona-
mido]heptanoico (B) y ácido 7-[N-[3-(1-hidroxiciclooctil)-pro-
pil]metanosulfonamido]heptanoico (C).

EJEMPLO 29

Preparación de ácido 7-[N-(4-hidroxi-4-propilheptil)metano- sulfonamido heptanoico

10

La síntesis de este compuesto se realiza como se ha
descrito en el Ejemplo 3 a excepción de que, en la Etapa A,
el 1-bromo-4(R)-acetoxi-2-nonino se sustituye por una can-
tidad equimolecular de 1-bromo-4-acetoxi-4-propil-2-heptino
15 (Ejemplo W). Por lo tanto, el producto de la Etapa A es
7-[N-(4-acetoxi-4-propil-2-heptinil)metanosulfonamido]hepta-
noato de etilo. Las etapas posteriores dan ácido 7-[N-(4-
hidroxi-4-propil-2-heptinil)metanosulfonamido]heptanoico
(B) y ácido 7-[N-(4-hidroxi-4-propilhexil)metanosulfonami-
20 do]heptanoico (C).

EJEMPLO 30

Formulación de cápsulas

Acido 7-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]hepta- noico	50 g
25 Acido esteárico (farmacopea estadounidense, triple presión)	125 g

1	Pluronic F-68	7,5 g
	Almidón de maíz	125 g

El ácido esteárico y el ácido plurónico unidos en una vasija se funden empleando un baño de agua a 60-65°C.

5 El ácido sulfonamidoheptanoico se dispersa en la mezcla y se añade el almidón de maíz con agitación que se continúa hasta que la mezcla se enfría a la temperatura ambiente. La mezcla se reduce a gránulos tamizándola y se introduce en una cápsula de gelatina dura del número 0 conteniendo
10 307,5 mg de sólidos totales y 50 mg de ácido 7-N-(4-hidro-
xinonil)metanosulfonamido]heptanoico por cápsula.

EJEMPLO 31

Formulación parenteral de una solución de dosis múltiples

para uso intramuscular e intravenoso

15	Acido 7-N-[3-(hidroxiciclohexil)propil]metano- sulfonamido]heptanoico	1 g
	Tri(hidroxiometil)aminometano (calidad reacti- vo Tham), c.s. para ajustar la solución a	pH 7,4
	Cloruro Sódico (farmacopea estadounidense)	c.s. para dar una solución isotónica
20	Metilparaben	10 mg
	Propilparaben	1 mg
	Agua destilada (exenta de pirógenos) c.s. hasta	10 ml

25 El ácido 7-N-[3-(1-hidroxiciclohexil)propil]meta-
nosulfonamido]heptanoico se suspende en unos 6 ml de agua
y se trata con tri(hidroxiometil)aminometano agitando hasta

1 el pH llega a 7,4. Se añaden el metilparaben y el propil-
paraben con agitación y se agrega cloruro sódico suficien-
te para producir una solución isotónica. Después se añade
5 agua para llevar el volumen final a 10 ml, la solución se
esteriliza por filtración por membrana y se introduce en
un vial por una técnica aséptica. La solución contiene la
sal de Tham del ácido 7-[N-[3-(1-hidrox ciclohexil)propil]-
metanosulfonamido]heptanoico equivalente a 100 mg/ml del
ácido libre.

10

EJEMPLO 32

Preparación de supositorios

Acido 7-[N-(4(S)-hidroxinonil)metanosulfona- mido]heptanoico	200 g
Hidroxianisol butilado	82 mg
15 Hidroxitolueno butilado	82 mg
Acido etilendiaminotetraacético	163 mg
Glicerina, farmacopea estadounidense	128 g
Cloruro sódico, microfino	52,5 g
Polietilenglicol 6000	128 g
20 Polietilenglicol 4000	1269 g

El polietilenglicol 4000 y polietilenglicol 6000 se
introducen en una vasija rodeada por un baño de agua a la
temperatura requerida para mantener el contenido de la ma-
sa fundida en 60,65°C. A la masa fundida se añade el hidro-
25 xianisol butilado y el hidroxitolueno butilado con agita-
ción. Después se añaden el ácido etilendiaminotetraacético

1 y el cloruro sódico microfino y se dispersan en la mezcla.
El ácido 7-[N-4(S)-hidroxinonil]metanosulfonil]heptanoico
se agrega a continuación y se dispersa en la mezcla. Final
mente la temperatura se desciende hasta 55-60°C y se añaa-
5 de y dispersa la glicerina.

Manteniendo la temperatura de 55-60°C y mezclando
continuamente, la masa fundida se dispersa en cavidades
de supositorios plásticos de un dispositivo convencional de
moldeo en frío de supositorios. Los supositorios así pre-
parados contienen un total de 1,7778 g de contenido de los
10 cuales 200 mg son de ácido 7-[N-(4-hidroxi-8,8-dimetilno-
nil)metanosulfonamido]heptanoico.

En resumen, la patente de invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

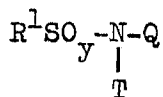
25

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de se-
coprostaglandinas de fórmula:

5



donde uno de los radicales Q o T es $-(CH_2)_4-A-COOH$ y el otro
 es $-CH_2-Z-C-C(R^4)_2CH_2CH_2R^5$
 $\begin{array}{c} \diagdown \\ R^2 \quad OH \end{array}$

10

y A es etileno, trimetileno, α -metiletileno, β -metiletile-
no, α - α -dimetiletileno, β - β -dimetiletileno u oximetile-
no;

R^1 es metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R^2 es hidrógeno, metilo, etilo o propilo;

15

Z es etileno, vinileno o etinileno

R^4 es independientemente hidrógeno o metilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, vinilo o 2,2,2-trifluore-
tilo e y es 1 o 2

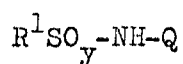
20

además cuando R^5 es alquilo inferior y R^2 es metilo, pueden estar
 unidos entre si (con abstracción de hidrógeno) para formar un
 anillo carbocíclico de 6 a 9 miembros; asimismo, cuando R^5 es
 alquilo inferior y R^2 es hidrógeno, R^5 puede estar unido al -
 átomo de carbono que lleva el grupo R^2 y OH para formar un -
 anillo carbocíclico de 5 a 8 miembros;

25

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto
de fórmula

1



con aproximadamente un equivalente de una base fuerte y después con alrededor de un equivalente de un compuesto de fórmula

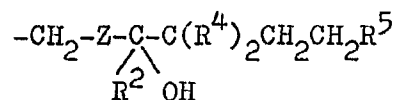
5



donde X es halógeno, el grupo COOH está protegido con un radical R^8 que representa alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono y

10

Q y T tienen los significados dados anteriormente, con la condición de que cuando Q es



15

y T es $-(CH_2)_4-A-COOR^8$, el radical R^5 no puede ser vinilo, R^2 es H y el grupo OH está protegido con un radical tetrahidropiraniilo y cuando Q es $-(CH_2)_4-A-COOR^8$ y T es $-\text{---}$
 $-CH_2-Z-\underset{\substack{R^2 \\ \diagdown \\ OH}}{C}-C(R^4)_2CH_2CH_2R^5$, entonces el grupo OH está protegido

20

do con un radical alcanoilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono recuperar el producto intermedio así producido, someterlo a hidrólisis suave para separar los grupos de bloqueo R^8 y tetrahidropiraniilo o alcanoilo inferior y recuperar el producto deseado.

25

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde A es etileno.

1

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde R^8 es etilo y R^2 es acetilo.

5

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SECOPROSTAGLANDINAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de setenta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Abril de 1.974.

10

BERNARDO UNGRÍA
p.p.



15

20

25