



120 J...

C 076 // A 614

4387

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey,
ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
DERIVADOS DE PROSTAGLANDINAS.

Prioridad: de las solicitudes de patente estadouni-
denses.

Nº 483.178 del 25 de junio 1.974

Nº 566.566 del 9 de abril 1.975



1

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

5

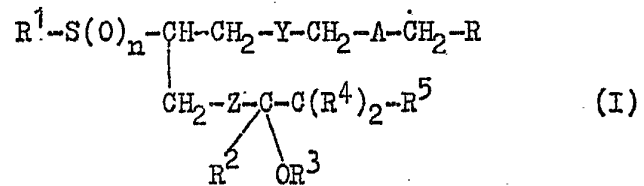
Esta invención se refiere a 9-tia- y oxotia- y 9-dioxotia-11,12-seco-prostaglandinas y a procedimientos para su manufactura. Estos compuestos tienen actividad biológica similar a la de las prostaglandinas y son especialmente útiles para el tratamiento de las enfermedades de la piel tales como psoriasis, para la prevención de la formación de trombos y para estimular la producción de hormona del crecimiento en animales intactos.

10

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a nuevas 9-tia(incluidas las 9-oxotia y 9-dioxotia)-11,12-seco-prostaglandinas de la siguiente fórmula:

15



20

donde R está seleccionado entre el grupo formado por carboxi y una sal carboxi, siendo formada dicha sal a partir de un catión farmacéuticamente aceptable, tales como los cationes metálicos derivados de los metales alcalinos y metales alcalino-térreos y aminas como amoniaco, aminas primarias y secundarias como metilamina o dimetilamina e hidróxidos de amonio cuaternario como hidróxido de tetrametil o tetraetil-amonio.

25



- 1 R también está seleccionado entre carboalcoxi
(-COOR⁶) donde R⁶ es alquilo C₁₋₁₀, carbamoilo (-CONH₂),
carbamoilo sustituido (-CONR⁷R⁸) donde R⁷ y R⁸ pueden ser
5 hidrógeno, alquilo C₁₋₄, dialquil(inferior)aminoalquilo
de 4 a 7 átomos de carbono o carbazoilo (-CONHNH₂).
- A es metileno (-CH₂-) u oxígeno (-O-). H H
Y es etileno (-CH₂-CH₂-), cis-vinileno (-C=C-) o
etinileno (-C≡C-).
- n es 0, 1 ó 2.
- 10 R¹ es metilo, etilo, 2-hidroxietilo, 2-(alquil(in-
ferior)oxi)etilo o vinilo.
- Z es etileno, vinileno o etinileno.
R² es hidrógeno o metilo.
R³ es hidrógeno o alcanóilo C₁₋₅.
- 15 R⁴ es hidrógeno o metilo.
R⁵ es alquilo C₃₋₆ o alquilo ramificado.
- Además:
- Cuando R⁵ es alquilo de cadena lineal y R² es meti-
lo, el átomo de carbono terminal de R⁵ puede estar unido
20 a R² (con abstracción de hidrógeno) para formar un anillo
carbocíclico de 6 a 9 átomos de carbono o cuando R⁵ es al-
quilo de cadena lineal y R² es hidrógeno, el átomo de car-
bono terminal de R⁵ puede estar unido al átomo de carbono
que lleva el grupo OR³ para formar un anillo carbocíclico
25 de 5 a 8 átomos de carbono.



1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los compuestos de Fórmula I se describen como 11,12-seco-prostaglandinas debido a su relación estructural con las prostaglandinas naturales.

5

Los compuestos de esta invención son útiles como compuestos farmacéuticamente activos. Así, estos compuestos son activos por vía oral en el tratamiento de los estados que responden a las acciones de las prostaglandinas naturales. Estos compuestos están indicados como útiles en el tratamiento de diversas enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis atópicas, dermatitis no específicas, formas de dermatitis debidas a irritación, dermatitis extrínseca alérgica, carcinoma escamoso de las células de la piel, lamela, ictiosis, hiperqueratosis epidermolítica, queratosis premaligna inducida por el sol, queratosis no maligna, acné y dermatitis seborreica en seres humanos así como dermatitis atópicas y sarna en los animales domésticos.

10

15

20

Algunos de los compuestos de esta invención son especialmente eficaces para inhibir la agregación en plaquetas en la sangre estimulada con el colágeno para producir agregación de plaquetas y, por lo tanto, al inhibir la agregación de plaquetas, son útiles en la prevención de la formación de trombos.

25

Además, algunos de los compuestos de esta inven-



1 ción son especialmente eficaces para liberar la hormona
del crecimiento de la glándula pituitaria en ensayos
in vivo e in vitro. Los compuestos que se ha encontrado
5 que son activos en estos ensayos son útiles para estimu-
lar la hormona del crecimiento en la glándula pituitaria
de débil funcionamiento.

Los compuestos de esta invención pueden ser admi-
nistrados tópicamente o sistémicamente (es decir, intravenosa,
subcutánea, intramuscular, oral o rectalmente) o por aereo-
10 solización en forma de implantaciones estériles de acción
prolongada.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser suspen-
siones o soluciones inyectables estériles o tabletas o
cápsulas sólidas, farmacéuticamente aceptables, administra-
15 bles por vía oral; las composiciones también pueden desti-
narse a la administración sublingual o para uso como supo-
sitorios. Es especialmente ventajoso formular las composi-
ciones en forma de dosis unitarias por facilidad y econo-
mía de administración y uniformidad de dosificación. El
20 término "dosis unitaria" en el sentido utilizado aquí se
refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como
dosis unitarias para sujetos animales y humanos, conteni-
do cada unidad una cantidad predeterminada de material ac-
tivo calculada para producir el efecto biológico deseado,
25 en asociación con los medios farmacéuticos requeridos.



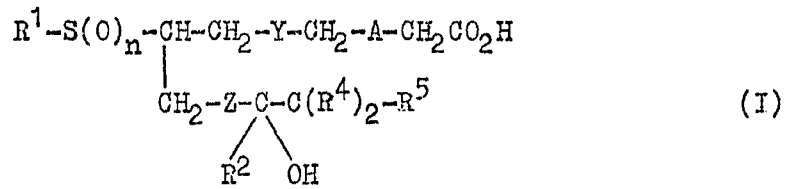
1 Se prefiere preparar las composiciones, ya sean
acuosas u oleosas, a una concentración comprendida en-
tre 2 y 50 mg/ml. Las concentraciones más bajas requie-
ren cantidades innecesarias de líquido. Las concentracio-
5 nes superiores a 50 mg/ml son difíciles de mantener y es
preferible evitarlas.

El bajo precio de coste y la fácil accesibilidad
de los compuestos de esta invención los hacen especial-
mente prometedores para aplicaciones en medicina veteri-
10 naria, en cuyo campo su utilidad es comparable a la obte-
nida en medicina humana.

PROCEDIMIENTOS PARA LA SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE ESTA

INVENCION

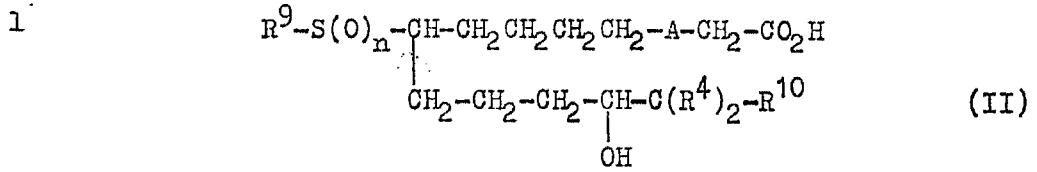
Uno de los grupos preferidos de compuestos de es-
15 ta invención es el representado por la fórmula:



20 donde R¹, n, Y, A, Z, R², R⁴ y R⁵ son los definidos ante-
riormente. Se emplean tres métodos principales en la sin-
tesis de los compuestos de este tipo general.

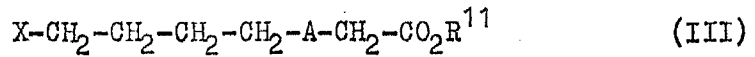
El primer método de síntesis es útil en la prepa-
ración de un subgrupo preferido de compuestos de fórmula:

25

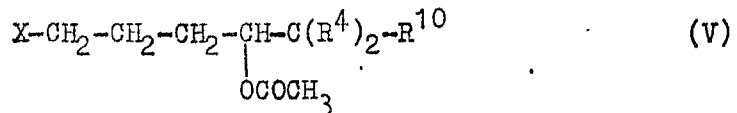


5 donde A, R⁴ y n son los definidos anteriormente; R⁹ es metilo, etilo, 2-hidroxietilo y 2-metoxietilo y R¹⁰ es alquilo o alquilo ramificado C₃₋₆ o 4,4,4-trifluorbutilo. Este método consiste esencialmente en alquilar sucesivamente en cualquier orden el malonato de di-terc-butilo, en presencia de hidróxido sódico, con ésteres halogenados de fórmula

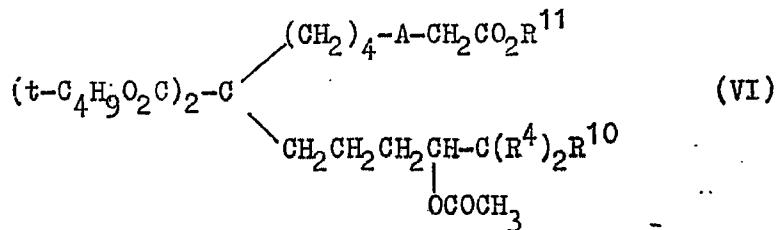
10



donde X es halógeno y R¹¹ es etilo o metilo; y

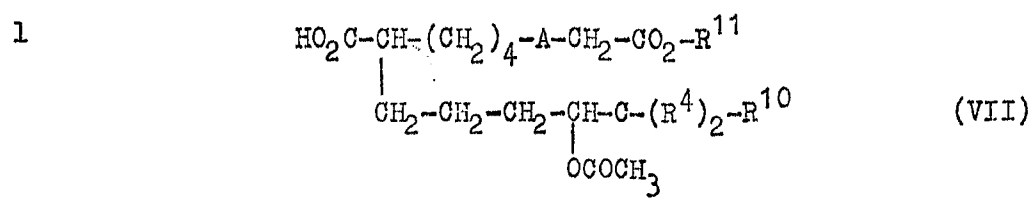


15 y calentar el éster malónico apropiadamente sustituido resultante de Fórmula VI



en presencia de un ácido fuerte (p-toluensulfónico o H₂SO₄ en un disolvente inerte) para eliminar isobutileno y dióxido de carbono con producción del producto intermedio clave VII de fórmula:

25

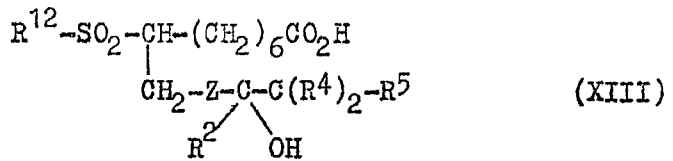


5 Este carboxidiester VII se trata después con óxi-
do mercúrico rojo y bromo para efectuar la sustitución
de la función carboxi por bromo. El compuesto bromado re-
sultante se trata después con un alquil(inferior)mercapta-
no en metanol o etanol para desplazar al sustituyente bro-
mo y producir un derivado del compuesto II que tiene las
10 funciones hidroxilo y carboxi protegidas en forma de éste-
res. Este compuesto alquiltio se somete después a hidrólisi-
s básica (NaOH o KOH diluidos en metanol, etanol o tetra-
hidrofurano) para producir uno de los subgrupos preferidos
de compuestos de esta invención de Fórmula II donde n = 0.
15 Este compuesto tia II se convierte después por oxidación
con metaperyodato sódico en solución diluída de bicarbona-
to sódico en el compuesto oxotia II correspondiente de es-
ta invención donde n = 1 o con peróxido de hidrógeno
20 (H₂O₂ al 30 % en agua) en un disolvente como etanol, iso-
propanol y ácido acético, para dar el compuesto dioxotia II
donde n = 2.

25 El segundo método es especialmente útil para la
preparación de otro subgrupo preferido de compuestos (Fór-
mula XIII):



1



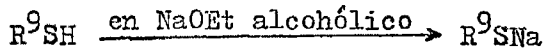
5

donde Z, R², R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente y R¹² es metilo o etilo.

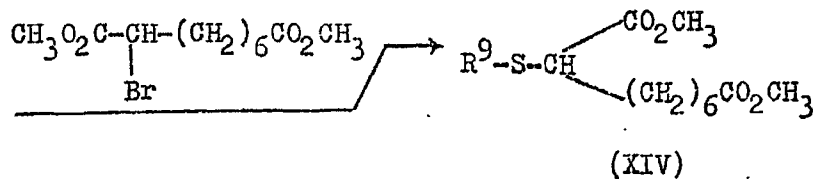
10

En este método, un derivado alquilsulfonílico de un diéster del ácido azelaico es alquilado bajo condiciones básicas con un haloéster o éter sustituido y el producto alquilado se calienta para efectuar la descarboalcoxilación del producto intermedio y producir un derivado del compuesto XIII en el que el sustituyente hidroxilo está protegido por un grupo alcanilo o bencilo y la función carboxi por esterificación. Por hidrólisis básica suave y/o hidrogenólisis del grupo bencilo, si está presente, se obtienen los compuestos del subgrupo XIII. Esta síntesis puede ser resumida como sigue:

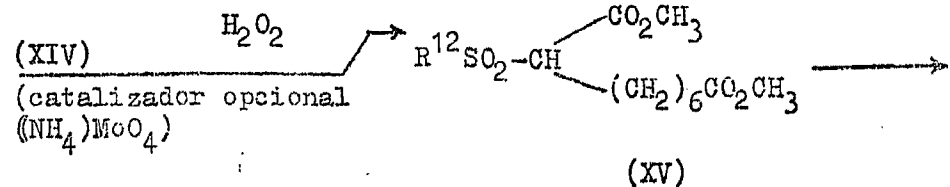
15

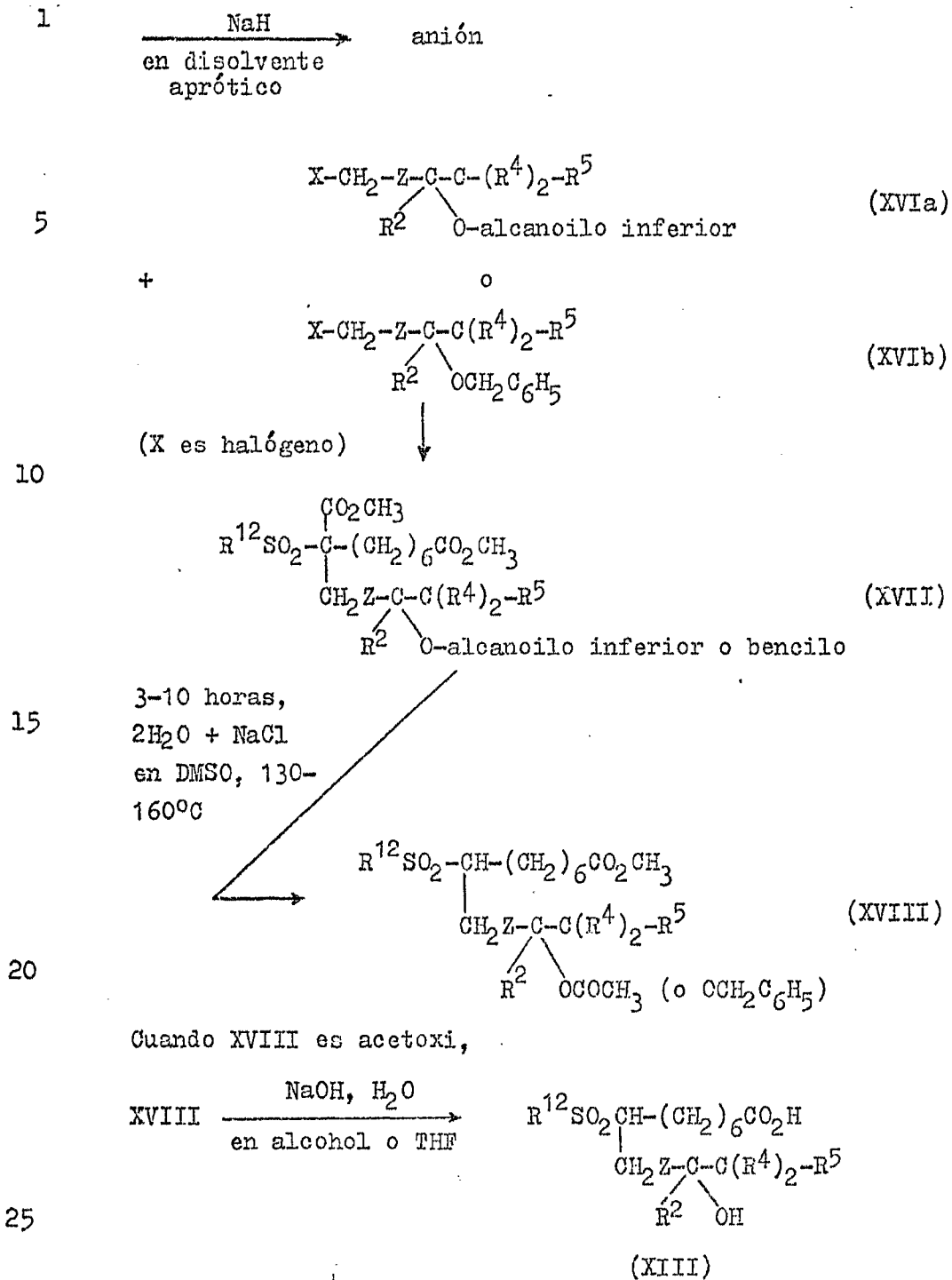


20



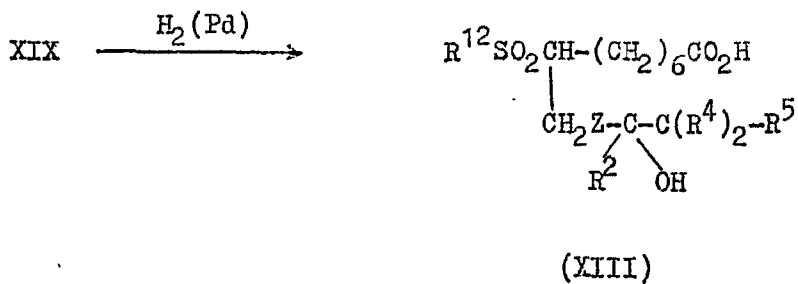
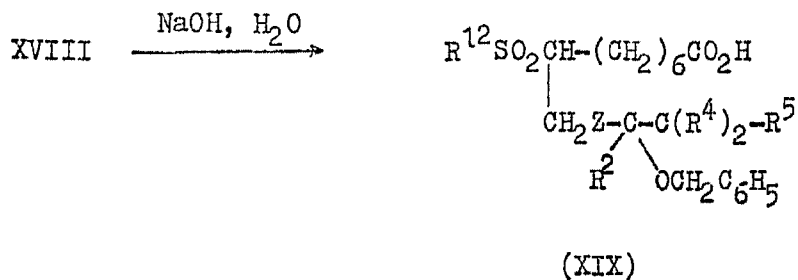
25





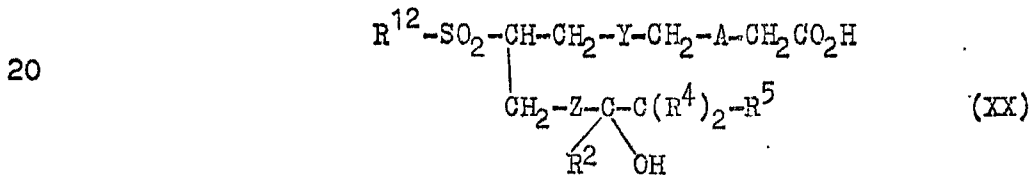


1 Cuando XVIII es bencilo,



15 La hidrogenolisis del grupo bencilo producirá al mismo tiempo la reducción de cualquier enlace insaturado en Z o R⁵.

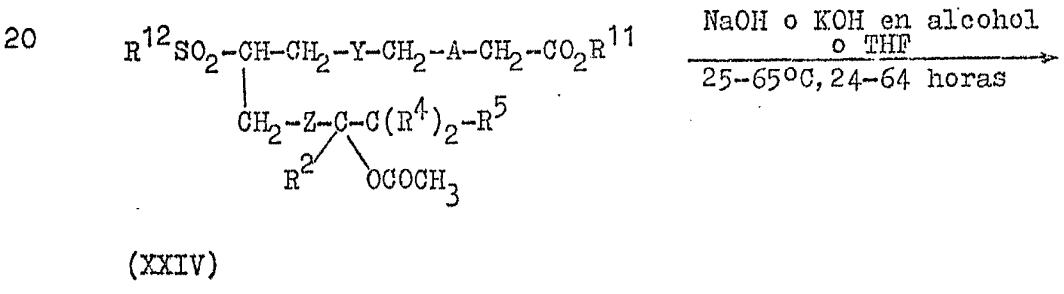
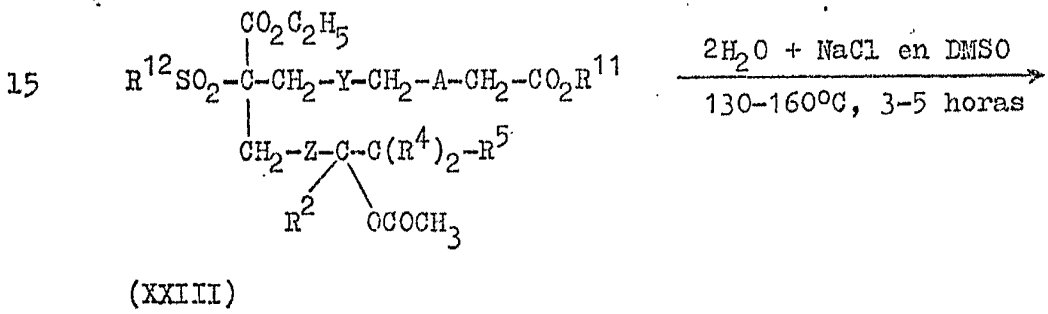
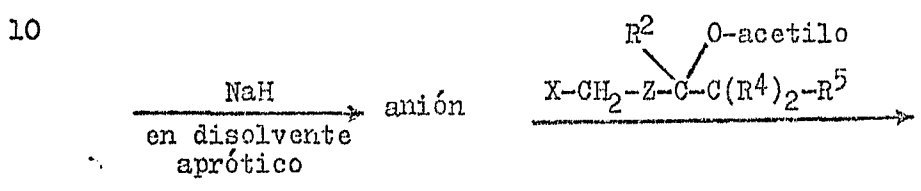
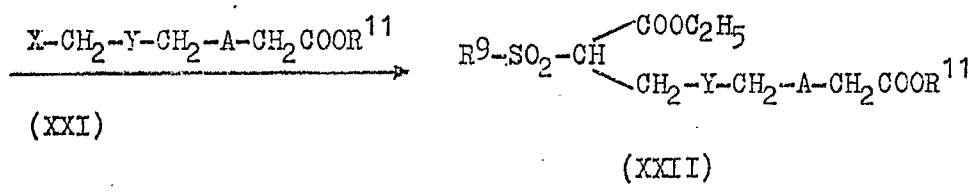
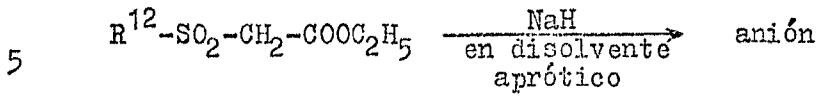
El tercer método de síntesis de esta invención es especialmente útil para la preparación de todavía otro subgrupo preferido de compuestos de fórmula XX:



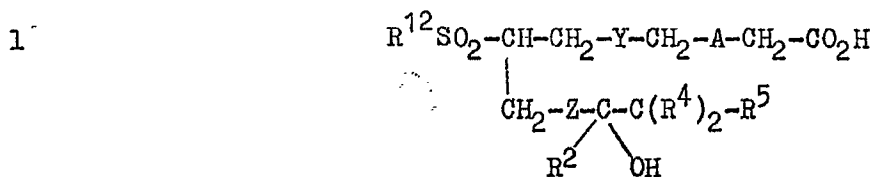
25 donde todos los símbolos son los definidos anteriormente. En este método, un derivado alquilsulfonílico de acetato de etilo es alquilado sucesivamente en presencia de una base fuerte con dos ésteres bromados seleccionados y



1 el producto resultante es decarboalcoxilado calentándolo
 en un disolvente. Por hidrólisis básica suave se obtienen
 los compuestos de esta invención.



25



5 (XX)

Frecuentemente es ventajoso, desde un punto de vista terapéutico, preparar compuestos de esta invención (Fórmula I) donde el átomo de carbono asimétrico que lleva los grupos R^2 y OR^3 se encuentra exclusivamente en la configuración R o S. Se recordará que el centro correspondiente en las prostaglandinas naturales se encuentra en la configuración S; la inversión de este centro habitualmente produce una reducción de actividad biológica, aunque algunas veces se obtiene un marcado aumento en la especificidad biológica.

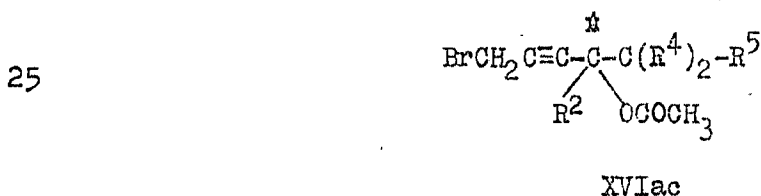
10

15

En nuestra serie de 9-tia-, 9-oxotia, y 9-dioxotia-11,12-seco-prostaglandinas, pueden producirse compuestos exclusivamente R o S en este centro empleando, en cualquiera de los tres métodos fundamentales, compuestos intermedios V, XVIa o XVIb, que son ópticamente activos, es decir, están resueltos en sus formas estereoisoméricas R y S.

20

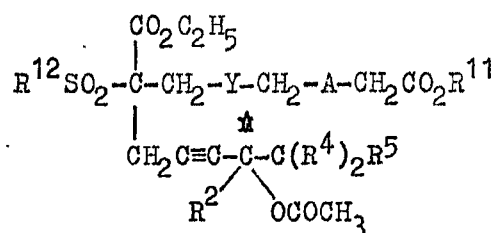
Hemos encontrado especialmente ventajoso emplear un reactivo ópticamente activo XVIac,





1 donde R², R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente y el átomo de carbono marcado con un asterisco se encuentra exclusivamente en la configuración R o S.

5 Por ejemplo, el uso de XVIac en el método III da los compuestos intermedios XXIIIa

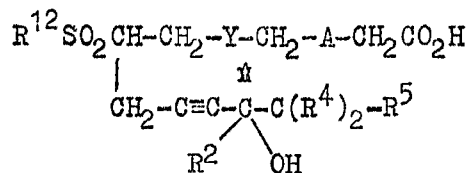


10

XXIIIa

que son descarboalcoxilados y posteriormente hidrolizados en una base para dar los productos ópticamente activos de la invención XXa en los que el átomo de carbono marcado con un asterisco se encuentra exclusivamente en la configuración R o S:

15



20

XXa

Por hidrogenación catalítica de los productos XXa se obtienen otros compuestos de la invención, XXb, en el que el átomo de carbono con asterisco se encuentra exclusivamente en la configuración R o S:

25

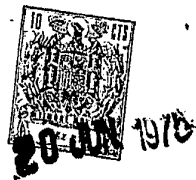


1 La mezcla de reacción enfriada se trata con
380 ml de agua y se separa la capa orgánica. La capa
acuosa se extrae con éter. Las soluciones orgánicas com
binadas se lavan con solución saturada de cloruro sódi-
5 co y después se secan sobre sulfato sódico anhidro. Los
disolventes se separan a vacío para dar el compuesto del
título como aceite residual, rendimiento 70,78 g.

Etapa B: Preparación de 1-cloro-4-acetoxinonano

Etapa B-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 100 ml de éter se añ
den gota a gota, durante 1 hora, 155,34 g (1,5 moles) de
4-clorobutironitrilo. Se continúa agitando durante 1 hora
15 más. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de
1000 g de hielo finamente machacado y 750 ml de ácido clor
hídrico concentrado. La capa etérea se separa rápidamente
y se desprecia. La capa acuosa se calienta en un baño de
vapor durante 1 hora para hidrolizar a la imina interme-
20 dia 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
cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se
separa el disolvente a vacío y el aceite residual se des-
25 tila para dar 69,0 g (26 %) de un aceite incoloro, p.e.



1 115-117^o/14 mm; RMP (CDCl₃) δ 0,90 (3H, t), 3,56 (2H,
t, CH₂Cl).

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

5 Una suspensión de 6,62 g (0,175 moles) de boro-
hidruro sódico y 1,3 g de hidróxido sódico en 310 ml de
etanol se trata gota a gota, durante 1 hora, con 61,40 g
(0,349 moles) de 1-cloro-4-nonanona mientras la tempera-
tura se mantiene a 45-50^oC. Se continúa agitando durante
1 hora ya sin refrigeración externa.

10 La mezcla de reacción se acidula con ácido clor-
hídrico concentrado hasta el punto de viraje del rojo Congo
y después el etanol se separa a presión reducida. El resi-
duo se trata con 200 ml de agua y el aceite resultante se
extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con una
15 solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sul-
fato sódico anhidro. El disolvente se separa a vacío para
dar el compuesto del título en forma de aceite residual ama-
rillo pálido, rendimiento 58,85 g; IR (neto) 3400 cm⁻¹.

Etapa B-3: Preparación de 1-cloro-4-acetoxinonano

20 Se calienta en un baño de vapor, durante hora y
media, una mezcla de 111,99 g (0,627 moles) de 1-cloro-4-
nonanol y 128,0 g (1,254 moles) de anhídrido acético.

25 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^oC/14 mm; RMP (CDCl₃) δ 0,89



1 (3H, t), 2,02 (3H, s, CH₃COO), 3,53 (2H, t, CH₂Cl),
4,89 (1H, m).

Etapa C: Preparación de 2-(4-acetoxinonil)-2-(6-etoxi-
carbonilhexil)malonato de di-terc-butilo

5 Una suspensión de hidruro sódico al 57 % en acei-
te mineral (peso neto 5,05 g, 0,21 moles) en una mezcla
disolvente de 95 ml de benceno y 95 ml de dimetilformami-
da se trata gota a gota, durante 30 minutos, con 69,70 g
(0,187 moles) de (6-etoxicarbonilhexil)malonato de di-
10 terc-butilo. Se continúa agitando durante 2 horas más. Des-
pués se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos,
46,35 g (0,21 moles) de 1-cloro-4-acetoxinonano y la mez-
cla se calienta a 100°C durante 42 horas.

15 La mezcla de reacción enfriada se trata con 380 ml
de agua y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se
extrae con éter. Las soluciones orgánicas combinadas se
lavan con solución saturada de cloruro sódico y después
se secan sobre sulfato sódico anhidro. Los disolventes se
20 separan a vacío para dar el compuesto del título en forma
de aceite residual, rendimiento 104,12 g; RMP (CDCl₃) δ 0,88
(3H, t), 1,45 (18H, s), 2,00 (3H, s, CH₃COO), 4,12 (2H, q).

Etapa D: Preparación de 8-carboxi-12-acetoxiheptadecanoa-
to de etilo

25 Se calienta a reflujo durante 9,5 horas una mez-
cla de 104,12 g (0,187 moles) de 2-(4-acetoxinonil)-2-



1 (6-etoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo, 3,30 g
de monohidrato de ácido p-toluensulfónico y 330 ml de
tolueno.

5 La mezcla de reacción enfriada se lava bien con
solución saturada de cloruro sódico y después se seca so
bre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separa a va
cío para dar el compuesto del título como aceite residual,
rendimiento 74,9 g. El aceite se purifica por cromatogra
fía en columna sobre gel de sílice con metanol al 2 % en
10 cloroformo como eluyente; RMP (CDCl₃) δ 0,88 (3H, t),
2,02 (3H, s, CH₃COO), 4,12 (2H, q), 10,97 (1H, s, COOH).
Etapa E: Preparación de 8-bromo-12-acetoxiheptadecanoato
de etilo

15 Se agita a la temperatura ambiente una mezcla de
31,5 g (0,079 moles) de 8-carboxi-12-acetoxiheptadecanoa-
to de etilo, 12,8 g (0,059 moles) de óxido mercuríco ro-
jo y 200 ml de tetracloruro de carbono mientras se añaden
gota a gota, a lo largo de 1 hora, 12,6 g (0,079 moles)
de bromo. La mezcla resultante se calienta a reflujo du-
20 rante 1 hora. Después se enfría la mezcla, se filtra, se
lava con ácido clorhídrico diluido, agua y salmuera y se
seca sobre sulfato sódico. La solución se evapora a vacío
para dar el producto en forma de aceite residual amarillo
que pesa 24,5 g. El producto se purifica por cromatogra-
25 fía en una columna que contiene 250 g de gel de sílice,

10 JUN 1970

1 empleando cloroformo como disolvente eluyente. Se obtie-
nen 14,4 g de 8-bromo-12-acetoxiheptadecanoato de etilo
purificado, un aceite amarillo con un $R_f = 0,49$ por cro-
matografía en capa fina sobre gel de sílice con elución
5 con cloroformo. RMP ($CDCl_3$) δ 0,90 (3H, t), 2,03 (3H, s,
CH₃CO), 4,07 (1H, m, HCB_r), 4,13 (2H, q), 4,92 (1H, m,
HCO).

Etapa F: Preparación de ácido 8-metiltio-12-hidroxihexa-
decanoico

10 Se hace burbujear metilmercaptano gaseoso por una
solución de 3,7 g (0,16 moles) de sodio en 150 ml de me-
tanol hasta que se han absorbido 7,7 g (0,16 moles) del
gas. Se añaden 17,8 g (0,041 moles) de 8-bromo-12-aceto-
xiheptadecanoato de etilo y la solución resultante se ca-
15 lienta a reflujo durante 4 horas. Después se añade una
solución de 5,0 g de hidróxido sódico en 50 ml de agua y
se continúa refluendo durante 1 hora más. Se enfría la
solución, se diluye con 500 ml de agua y se extrae con
éter. La solución acuosa se acidula con ácido clorhídrico
20 concentrado. El ácido oleoso que se separa se recoge en
éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se
evapora el éter para dar 12,5 g del producto crudo en for-
ma de aceite viscoso amarillo. La purificación se efec-
túa por cromatografía en una columna que contiene 250 g
25 de gel de sílice, empleando metanol al 2 % en cloroformo



1 como eluyente. Se obtienen 7,0 g (51 %) de ácido 8-metil-
tio-12-hidroxihexadecanoico en forma de aceite viscoso
amarillo pálido; RMP (CDCl₃) δ 0,90 (3H, t), 2,07 (3H, s,
CH₃S), 3,64 (1H, m, HCO).

5 Se repite la Etapa F empleando etilmercaptano en
lugar de metilmercaptano produciéndose el ácido 8-etiltio-
12-hidroxihexadecanoico.

De nuevo se repite la Etapa F empleando 2-mercapto-
etanol en lugar de metilmercaptano con producción de áci-
do 8-(2-hidroxietiltio)-12-hidroxihexadecanoico.

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxihexadecanoico

15 Se agita y se enfría en un baño de hielo una mezcla
de 3,0 g (0,009 moles) de ácido 8-metiltio-12-hidroxihexa-
decanoico (Ejemplo 1) y 0,10 g de molibdato amónico en
10 ml de alcohol isopropílico mientras se añaden gota a
gota 5 ml (0,044 moles) de peróxido de hidrógeno acuoso
al 30 %, a velocidad suficiente para mantener la tempera-
tura por debajo de 20°C. Después la mezcla se agita duran-
te 16 horas a 25°C. Se diluye con 75 ml de agua y el pro-
ducto se extrae en cloroformo, se lava con salmuera y se
seca sobre sulfato sódico. El cloroformo se evapora a va-
cío y el producto crudo se purifica por cromatografía so-
bre gel de sílice eluyendo con una mezcla 90:30:1 de ben-
ceno, dioxano y ácido acético. Se obtiene el compuesto del.



1 título en forma de aceite viscoso amarillento que pesa 1,85 g (rendimiento 56 %).

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxihexadecanoico

5

Etapa A: Preparación de 2-metilazolato de dimetilo

Se hace pasar un exceso de metilmercaptano por una solución rápidamente agitada de 13,5 g (0,25 moles) de metóxido sódico en 200 ml de metanol seco a 0°C para producir metilmercapturo sódico. La solución resultante se trata con 55,0 g (0,186 moles) de 2-bromoazolato de dimetilo, después se agita y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. La solución reaccionante se concentra a vacío, se diluye con éter y se filtra. El filtrado se lava con agua (hasta que las aguas de lavado son neutras), se seca sobre sulfato sódico y se destila para dar el compuesto del título en forma de líquido incoloro (28,4 g, 58 %), p.e. 128-138°C/0,2 mm; RMP (CDCl₃) δ 2,10 (s, 3H), 2,31 (t, 2H), 3,20 (t, H), 3,63 (s, 3H) y 3,71 (s, 3H).

10

15

20

Etapa B-1: Preparación de 2-metilsulfonilazolato de dimetilo

Se añaden gota a gota 28 g (aproximadamente 0,25 moles) de peróxido de hidrógeno al 30 % a una mezcla agitada y enfriada a unos 10°C de 26,2 g (0,01 moles) de 2-mercaptazolato de dimetilo y 0,3 g de molibdato amónico

25



1 (catalizador) en 20 ml de metanol, a una velocidad tal
que la temperatura interna se mantiene por debajo de
30°C. La mezcla de reacción resultante se agita a la
5 temperatura ambiente durante 16 horas, después se dilu-
ye con 150 ml de agua y se filtra para dar el compuesto
del título en forma de sólido cristalino blanco (26,2 g,
89 %), p.f. 47-48°C. Mediante recristalización en éter
a -10°C se obtiene una muestra analítica en forma de agu-
10 jas incoloras, p.f. 50-50,5°C; RMP (CDCl₃) δ 3,0 (s, 3H),
3,63 (s, 3H), 3,72 (t, H) y 3,82 (s, 3H).

Etapa B-2: Preparación de 1-yodo-4-acetoxinonano

Se agita y calienta a reflujo, con exclusión de
la luz, durante 10 horas, una mezcla de 35,3 g (0,16 mo-
les) de 1-cloro-4-acetoxinonano y 120 g (0,8 moles) de
15 yoduro sódico en 350 ml de acetona. Se filtra la suspen-
sión resultante y el cloruro sódico recogido se lava con
acetona. El filtrado y las aguas de lavado combinadas se
evaporan a vacío dejando una masa residual que se repar-
te entre éter y agua. El extracto orgánico se lava con so-
20 lución acuosa diluída de tiosulfato sódico y agua, se se-
ca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío dando el
compuesto del título en forma de líquido incoloro (48,7 g,
98 %); RMP (CDCl₃) δ 2,0 (s, 3H), 3,18 (t, 2H) y 4,98
(m, H).

25



1 Etapa C: Preparación de 8-metoxicarbonil-8-metilsulfo-
 nil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo

5 Una suspensión de 3,84 g (0,091 moles) de hidruro
sódico al 57 % en aceite mineral se lava por decantación
con éter de petróleo para separar el aceite mineral. El
sólido residual se suspende en 100 ml de dimetilformami-
da seca y se trata con una solución de 23,5 g (0,08 mo-
les) de 2-metilsulfonilazclato de dimetilo en 60 ml de
10 dimetilformamida seca, agregada gota a gota a la tempera-
tura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La solución re-
sultante se agita durante 1 hora a la temperatura ambien-
te, se enfría a unos 10°C y se trata con 30 g (0,096 mo-
les) de 1-yodo-4-acetoxinonano agregados a una velocidad
suficiente para mantener una temperatura interna infe-
15 rior a 35°C. Después de 19 horas a la temperatura ambien-
te, se filtra la mezcla de reacción. El yoduro sódico re-
cogido (17,1 g) se lava con éter. El filtrado y las aguas
de lavado combinados se concentran a vacío a unos 100°C
dando un aceite residual que se reparte entre éter y áci-
do clorhídrico diluido. El extracto orgánico se lava con
20 agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico
y se evapora a vacío dando el compuesto del título en for-
ma de aceite viscoso (37,7 g, 98 %); RMP (CDCl₃) δ 2,0
(s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) y 4,9
25 (b, H).



1975

1 Etapa D: Preparación de 8-metilsulfonil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo

5 Una mezcla de 36,7 g (0,077 moles) de 8-metoxi-carbonil-8-metilsulfonil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo, 4,68 g (0,08 moles) de cloruro sódico, 1 ml de agua y 60 ml de dimetilsulfóxido se calienta en un baño mantenido a 185°C bajo nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción resultante se concentra a vacío a 100°C dando un residuo oleoso que se diluye con agua. La mezcla
10 acuosa se acidula hasta viraje del rojo Congo con ácido clorhídrico 6 N y se extrae con éter. El extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío dando el compuesto del título en forma de aceite viscoso (31 g, 95 %); RMP (CDCl₃) δ 2,0 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,63 (s, 3H) y 4,9 (b, H).

15 Etapa E: Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxiheptadecanoico

20 Se agita a la temperatura ambiente durante 17 horas una solución de 29,4 g (0,07 moles) de 8-metilsulfonil-12-acetoxiheptadecanoato de metilo y 70 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 20 % en 70 ml de metanol. La solución resultante se evapora a vacío a unos 100°C hasta dar un residuo oleoso que se disuelve en agua. La solución
25 acuosa se extrae con éter y el extracto orgánico se desprecia. Después la fase acuosa se acidula hasta viraje del



1978

1 rojo Congo con ácido clorhídrico 6 N y se extrae con
éter. El extracto orgánico se lava con agua, se seca
sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra a va-
cío a unos 100°C dando el compuesto del título crudo en
5 forma de aceite viscoso (23,6 g, 93 %).

El aceite viscoso se aplica a una columna de gel
de sílice (700 g, 0,063-0,2 mm, E. Merck, Darmstadt)
con benceno-dioxano-ácido acético (90:15:1 en volumen/vo-
lumen/volumen). Por elución con la misma mezcla se obtie-
10 ne el compuesto del título puro en forma de aceite inco-
loro viscoso (16,5, 65 %); RMP (CDCl₃) δ 2,82 (s, 3H),
2,82 (b, H), 3,63 (b, H) y 7,2 (s, 2H, intercambiable);
pK_a 5,20 (agua).

EJEMPLO 4

15 Preparación de ácido 8-metilsulfinil-12-hidroxiheptade- canoico

Se disuelven 6,7 g (0,0202 moles) de ácido 8-metil-
tio-12-hidroxiheptadecanoico (Ejemplo 1) en una solución
de 1,0 g (0,025 moles) de hidróxido sódico en 80 ml de
20 agua. Se añaden 4,7 g (0,022 moles) de metaperyodato só-
dico y la mezcla resultante se agita a la temperatura am-
biente durante la noche, (17 horas). Después el sólido
presente se separa por filtración y el filtrado se acidu-
la con ácido clorhídrico diluido para liberar el producto
25 ácido oleoso. El aceite se recoge en éter, se lava con



1 agua y se seca sobre sulfato sódico. El éter se evapora
a vacío para dar el ácido 8-metilsulfinil-12-hidroxihep-
tadecanoico crudo en forma de aceite amarillento visco-
so que pesa 5,8 g. La purificación se efectúa por cromatografía
5 en una columna que contiene 125 g de gel de sílice empleando metanol al 4 % en cloroformo como eluyente. Se obtienen 2,2 g de ácido 8-metilsulfinil-12-hidroxiheptadecanoico puro, un aceite viscoso incoloro con un $R_f = 0,14$ en los cromatogramas en capa fina de gel de sílice eluyendo con cloroformo-metanol-ácido acético 93:3:1;
10 RMP ($CDCl_3$) δ 0,90 (3H, t), 2,50 (3H, s, CH_3SO), 3,64 (1H, m, HCO).

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 8-(2-hidroxi-etilsulfoxil)-12-hidroxiheptadecanoico

15 Se deja en reposo durante 18 horas, a 25°C, una solución constituida por 6,0 g (0,0165 moles) de ácido 8-(2-hidroxi-etiltio)-12-hidroxiheptadecanoico, 8 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % y 40 ml de alcohol isopropílico. Después la solución se diluye con 140 ml de
20 agua. El producto oleoso se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter para dar 6,8 g de producto crudo en forma de aceite amarillo viscoso. El producto se purifica por cromatografía
25 en una columna que contiene 125 g de gel de sílice em-



1 pleando metanol al 3 % en cloroformo como eluyente. Se
obtienen 2,4 g de ácido 8-(2-hidroxiethylsulfonil)-12-hi-
droxiheptadecanoico, un aceite viscoso incoloro con un
Rf = 0,18 en el cromatograma en capa fina de gel de sí-
5 lize con cloroformo-metanol-ácido acético 95:4:1 como elu-
yente; RMP (CDCl₃) δ 0,090 (3H, t), 2,37 (2H, t, CH₂CO₂H),
3,21 (2H, t, CH₂SO₂), 3,66 (1H, m, HCO), 4,14 (2H, t,
CH₂OH), 5,52 (3H, s, COOH y OH).

EJEMPLO 6

10 Preparación de ácido 8-vinilsulfonil-12-hidroxiheptade-
canoico

Etapa A: Preparación de 8-(2-hidroxiethyltio)-12-acetoxi-
heptadecanoato de etilo

15 Se disuelven 31,2 g (0,4 moles) de 2-mercaptoeta-
nol en una solución de 9,2 g (0,4 moles) de sodio en
300 ml de metanol. Se añaden 43,5 g (0,1 moles) de 8-bro-
mo-12-acetoxiheptadecanoato de etilo (Ejemplo 1, Etapa E)
y la solución resultante se calienta a reflujo durante
5 horas. Después la mayor parte del metanol se separa por
20 evaporación a vacío. Se añaden 350 ml de agua al residuo
y el producto oleoso se recoge en éter, se lava con agua
y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Por evapora-
ción del éter queda el compuesto del título en forma de
aceite residual amarillo que se emplea en la siguiente
25 etapa sin más purificación.



1 Etapa B: Preparación de 8-(2-cloroetiltio)-12-acetoxi-
heptadecanoato de etilo

5 Se añaden gota a gota y agitando 13,1 g (0,11 moles) de cloruro de tionilo a una solución de 43,2 g (0,10 moles) de 8-(2-hidroxi-etiltio)-12-acetoxiheptadecanoato de etilo en 150 ml de benceno. La solución se calienta a reflujo durante 2 horas. Después el disolvente y el exceso de cloruro de tionilo se separan por evaporación a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite residual amarillo anaranjado.

10

Etapa C: Preparación de 8-(2-cloroetilsulfonil)-12-acetoxiheptadecanoato de etilo

15 Se deja en reposo durante 20 horas, a 25°C, una solución de 45,1 g (0,1 moles) de 8-(2-cloroetiltio)-12-acetoxiheptadecanoato de etilo y 50 ml de peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % en 225 ml de ácido acético. La solución se diluye con 600 ml de agua. El producto oleoso se recoge en éter, se lava con solución diluida de bicarbonato sódico y cuatro veces con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del éter a vacío da el compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido.

20

Etapa D: Preparación de ácido 8-vinilsulfonil-12-hidroxiheptadecanoico

25 Se agita a 25°C, durante 24 horas, una mezcla de 43,5 g (0,09 moles) de 8-(2-cloroetilsulfonil)-12-aceto-



JUN 1973

1 xiheptadecanoato de etilo, 14,4 g (0,36 moles) de hidró-
xido sódico, 150 ml de agua y 600 ml de tetrahidrofurano.
La mayor parte del tetrahidrofurano se separa por evapo-
ración a vacío manteniendo la temperatura de la solución
5 evaporante en 30°C o menos. El residuo se diluye con
300 ml de agua y se extrae con éter. La solución acuosa
se acidula con ácido clorhídrico diluido. El producto oleo-
so se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sul-
fato sódico. Se evapora el éter para dar el producto en
10 forma de aceite amarillento muy viscoso. La purificación
se efectúa por cromatografía en columna sobre gel de sí-
lice con benceno-dioxano como mezcla disolvente eluyente.
El compuesto del título se obtiene en forma de aceite vis-
coso incoloro.

15

EJEMPLO 7

Preparación de ácido 5-metilsulfonil-9-hidroxitetradecil- oxi-acético

Etapa A: 4-Bromobutoxiacetato de etilo

20 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, a lo lar-
go de 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-dibro-
25 mobutano a la suspensión espesa resultante. La mezcla se
calienta suavemente para iniciar una reacción fuertemente



JUN. 1973

1 exotérmica; después la mezcla se calienta durante 3 ho-
ras en un baño de vapor. Se vierte la mezcla en agua
fría. La capa oleosa densa se recoge en éter, se lava
tres veces con agua y se seca sobre sulfato sódico.

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

Etapas B: Preparación de [4-(etoxicarbonilmetoxi)butil]-
malonato de di-terc-butilo

10 Se repite el método del Ejemplo 1, Etapa A, a ex-
cepción de que el 7-bromoheptanoato de etilo de ese ejem-
plo se sustituye por 4-bromobutoxiacetato de etilo. El
compuesto del título se obtiene en forma de aceite resi-
dual.

15 Etapas C, D, E, F y G: Preparación de ácido 5-metil-sulfo-
nil-9-hidroxitetradeciloxiacético

20 Este compuesto se prepara esencialmente por el mé-
todo descrito en el Ejemplo 1, Etapas C, D, E y F y Ejem-
plo 2, a excepción de que el material de partida Ejemplo 1,
Etapa C, (6-etoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo,
se sustituye por [4-(etoxicarbonilmetoxi)butil] malonato de
di-terc-butilo con la producción intermedia de 2-(4-aceto-
xinonil)-2-[4-(etoxicarbonilmetoxi)butil] malonato de di-
25 terc-butilo, 5-carboxi-9-acetoxitetradeciloxiacetato de
etilo, 5-bromo-9-acetoxitetradeciloxiacetato de etilo y



1 ácido 5-metiltio-9-hidroxitetradeciloxiacético. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y se obtiene en forma de aceite amarillento muy viscoso.

EJEMPLO 8

5 Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-5-heptadecinoico

Etapas A: 2-(6-metoxicarbonil-2-hexin-1-il)-2-(metilsulfonil)acetato de etilo

10 Una suspensión de hidruro sódico al 57 % en aceite mineral (peso neto 5,05 g, 0,21 moles) en una mezcla disolvente de 95 ml de benceno y 95 ml. de dimetilformamida se trata gota a gota, durante 30 minutos, con 33,2 g (0,20 moles) de metilsulfonilacetato de etilo. Se continúa agitando durante 30 minutos más. Después se añaden gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 43,8 g (0,20 moles) de 7-bromo-5-heptinoato de metilo y la mezcla se calienta a 80°C durante hora y media.

15 La mezcla enfriada se trata con agua y la capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo residual.

20 Etapas B: Preparación de 2-(6-metoxicarbonil-2-hexin-1-il)-2-(4-acetoxinonil)-2-(metilsulfonil)acetato de etilo

25 Este compuesto se prepara esencialmente por el mé-



1 todo descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, a excepción de que el (6-metoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo de ese ejemplo se sustituye por 2-(6-metoxicarbonil-2-hexin-1-il)-2-(metilsulfonil)acetato de etilo.

5 Etapa C: Preparación de 8-metilsulfonil-12-acetoxi-5-heptadecinoato de metilo

Una solución de 48,8 g (0,1 moles) de 2-(6-metoxicarbonil-2-hexin-1-il)-2-(4-acetoxinonil)-2-(metilsulfonil)acetato de etilo, 3,6 g (0,2 moles) de agua y 6,5 g (0,11 moles) de cloruro sódico en 120 ml de dimetilsulfóxido se calienta a 130-150°C durante 6 horas hasta que el desprendimiento de dióxido de carbono es completo. Se enfría la mezcla, se trata con 400 ml de agua y el producto oleoso se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del éter a vacío queda el compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo.

15 Etapa D: Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-5-heptadecinoico

20 Se añaden 41,6 g (0,10 moles) de 8-metilsulfonil-12-acetoxi-5-heptadecinoato de metilo a una solución de 12,0 g (0,3 moles) de hidróxido sódico en 120 ml de agua y 600 ml de metanol. La solución resultante se calienta a 55-60°C durante 24 horas. La mayor parte del metanol se separa por evaporación a vacío. El residuo se diluye con

25



1

EJEMPLO 10

Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-10-hepta- decenoico

Etapas A: Preparación de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno

5

Se hierve a reflujo durante 3 horas una mezcla de 73,5 g (0,4 moles) de 4-acetoxi-2-noneno, 80,0 g (0,45 moles) de N-bromosuccinimida y 500 ml de tetracloruro de carbono. Después la mezcla se enfría y la succinimida suspendida se separa por filtración. La solución en tetracloruro de carbono se lava con solución diluida de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. El tetracloruro de carbono se evapora a vacío y el aceite residual se destila para dar 62 g (59 %) de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno en forma de aceite amarillo pálido, p.e. 110-112°C/0,1 mm.

10

15

Etapas B, C y D: Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12- hidroxi-10-heptadecenoico

Se sigue el método del Ejemplo 3, Etapas C, D y E, a excepción de que el 1-yodo-4-acetoxi-nonano de partida se sustituye por una cantidad equivalente de 1-bromo-4-acetoxinonano con producción intermedia de 8-metoxicarbonil-8-metilsulfonil-12-acetoxi-10-heptadecenoato de metilo y 8-metilsulfonil-12-acetoxi-10-heptadecenoato de metilo.

25



1

EJEMPLO 11

Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12(S)-hidroxi-10-heptadecinoico

Etapas A-1: Preparación de 3(S)-acetoxi-1-octino

5

Se disuelven 100 g (0,794 moles) de (S)-1-octin-3-ol en 79 g (1,0 moles) de piridina y se añaden gota a gota y agitando, durante 1 hora, 81,6 g (0,80 moles) de anhídrido acético. La temperatura asciende a 45°C. La solución se calienta a 55°C durante 1 hora y después se enfría y se vierte en 200 ml de ácido clorhídrico al 5 % enfriada con hielo. El producto oleoso se recoge en éter, se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y el aceite residual se destila para dar 106,4 g (80 %) de 3(S)-acetoxi-1-octino, p.e. 91-92°C/15 mm; $[\alpha]_D^{26} -79^\circ$ (c = 3,0, CHCl₃).

10

15

Etapas A-2: Preparación de 1-dietilamino-4(S)-acetoxi-2-nonino

Se calienta en un baño de vapor bajo un refrigerante de reflujo, durante 17 horas, una mezcla de 58,5 g (0,35 moles) de 3-(S)-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. La solución resultante se enfría y diluye con 250 ml de éter. Se extrae la solución con 300 ml de ácido clorhídrico al 5 %. El extracto acuoso ácido se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al

20

25



1 10 %. La amina liberada se recoge en éter, se lava con
agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se eva-
pura el éter y el aceite residual se destila para dar
5 73,1 g (89 %) de 1-dietilamino-4(S)-acetoxi-2-nonino,
p.e. 103-109°/0,3 mm; $[\alpha]_D^{26} -80^\circ$ (c = 3,3, CHCl₃).

Etapa A-3: Preparación de 1-bromo-4(S)-acetoxi-2-nonino

Se deja en reposo a 25-27°C, durante 18 horas, una
solución de 50,6 g (0,20 moles) de 1-dietilamino-4(S)-
acetoxi-2-nonino y 21,2 g (0,20 moles) de bromuro de cianó-
10 nógeno en 250 ml de éter. La solución etérea se lava con
una solución de ácido clorhídrico al 5 %, agua y salmue-
ra y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y
el aceite residual se destila. Después de unas cabezas de
dietilcianamida, se recogen 34,1 g (65 %) de 1-bromo-4(S)-
15 acetoxi-2-nonino, p.e. 97-105°/0,2 mm; $[\alpha]_D^{26} -83^\circ$ (c = 3,7,
CHCl₃).

Etapa B, C y D: Preparación de ácido 8-metilsulfonil-12(S)-
hidroxi-10-heptadecinoico

Se sigue el método del Ejemplo 3, Etapas C, D y E,
20 a excepción de que el 1-yodo-4-acetoxinonano se sustituye
por una cantidad equivalente de 1-bromo-4(S)-acetoxinonino
con producción intermedia sucesiva de 8-metoxicarbonil-8-
metilsulfonil-12(S)-acetoxi-10-heptadecinoato de metilo y
25 8-metilsulfonil-12(S)-acetoxi-10-heptadecinoato de metilo.



1

EJEMPLO 12

Utilizando uno o más de los procedimientos indicados en la memoria de los ejemplos anteriores o variaciones de los mismos evidentes para los expertos en la técnica, se obtienen los siguientes productos a partir de los materiales de partida y de los productos intermedios indicados:

5

1. Acido 8-metilsulfonil-12(R)-hidroxi-10-heptadecinoico empleando R-1-octin-3-ol como material de partida y los productos intermedios siguientes en el orden indicado:

10

a. 3(R)-acetoxi-1-octino, $[\alpha]_D^{26} +70^\circ$ (c = 3,1, CHCl₃)

b. 1-dietilamino-4(R)-acetoxi-2-nonino, $[\alpha]_D^{26} +74^\circ$
(c = 3,2, CHCl₃)

15

c. 1-bromo-4(R)-acetoxi-2-nonino, $[\alpha]_D^{26} +75^\circ$ (c = 3,2, CHCl₃)

d. 8-metoxycarbonil-8-metilsulfonil-12(R)-acetoxi-10-heptadecinoato de metilo

20

e. 8-metilsulfonil-12(R)-acetoxi-10-heptadecinoato de metilo;

2. Acido 8-metilsulfonil-12(S)-hidroxiheptadecanoico empleando ácido 8-metilsulfonil-12(S)-hidroxi-10-heptadecinoico como material de partida;

25

3. Acido 8-metilsulfonil-12(R)-hidroxiheptadecanoico empleando ácido 8-metilsulfonil-12(R)-hidroxi-10-hepta-



- 1 decinoico como material de partida;
4. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-12-metilheptadecanoico
utilizando ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxiheptadecanoi-
co como material de partida y los siguientes productos
5 intermedios en el orden indicado:
- a. ácido 8-metilsulfonil-12-oxoheptadecanoico
 b. ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-12-metilheptade-
 canoico;
- 10 5. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13,13-dimetilheptade-
 canoico utilizando el complejo de acetiluro de litio/eti-
 lendiamina como material de partida y los siguientes
 productos intermedios en el orden indicado:
- 15 a. 3-acetoxi-4,4-dimetil-1-octino
 b. 1-dietilamino-4-acetoxi-5,5-dimetil-2-nonino
 c. 1-bromo-4-acetoxi-5,5-dimetil-2-nonino
 d. 8-metoxicarbonil-8-metilsulfonil-12-acetoxi-13,13-
 dimetil-10-heptadecinoato de metilo
 e. 8-metilsulfonil-12-acetoxi-13,13-dimetil-10-hepta-
 decinoato de metilo
20 f. ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13,13-dimetil-10-
 heptadecinoico;
- 25 6. Acido 8-metilsulfonil-11-(1-hidrox ciclohexil)-10-unde-
 cinoico empleando 1-etinilciclohexan-1-ol como material
 de partida y los siguientes productos intermedios en el
 orden indicado:



- 1
- a. 1-acetoxi-1-etinilciclohexano
 - b. 1-acetoxi-1-(3-dietilamino-1-propinil)ciclohexano
 - c. 1-acetoxi-1-(3-bromo-1-propinil)ciclohexano
 - d. 8-metoxicarbonil-8-metilsulfonil-11-(1-acetoxi-
- 5
- ciclohexil)-10-undecinoato de metilo
 - e. 8-metilsulfonil-11-(1-acetoxiciclohexil)-10-undecinoato de metilo;
7. Acido 8-metilsulfonil-11-(1-hidroxiciclohexil)undecanoico utilizando ácido 8-metilsulfonil-11-(1-hidroxiciclohexil)-10-undecinoico como material de partida;
- 10
8. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-16-heptadecenoico utilizando 5-bromo-1-penteno como material de partida y los siguientes productos intermedios en el orden indicado:
- 15
- a. 1-cloro-8-nonen-4-ona
 - b. 1-cloro-8-nonen-4-ol
 - c. 1-cloro-4-acetoxi-8-noneno
 - d. 1-yodo-4-acetoxi-8-noneno
 - e. 8-metoxicarbonil-8-metilsulfonil-12-acetoxi-16-heptadecenoato de metilo
- 20
- f. 8-metilsulfonil-12-acetoxi-16-heptadecenoato de metilo;
9. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-17,17,17-trifluorheptadecanoico utilizando 1,1,1-trifluor-5-bromopentano
- 25
- como material de partida y los siguientes productos in-



- 1 termedios en el orden indicado:
- a. (6-etoxicarbonilhexil)malonato de di-terc-butilo
- b. 1-cloro-9,9,9-trifluor-4-nonanona
- c. 1-cloro-9,9,9-trifluor-4-nonanol
- 5 d. 1-cloro-9,9,9-trifluor-4-acetoxinonano
- e. 2-(4-acetoxi-9,9,9-trifluornonil)-2-(6-etoxicar-
- bonilhexil)malonato de di-terc-butilo
- f. 8-carboxi-12-acetoxi-17,17,17-trifluorheptadecanoa-
- to de etilo
- 10 g. 8-bromo-12-acetoxi-17,17,17-trifluorheptadecanoato
- de etilo
- h. ácido 8-metiltio-12-hidroxi-17,17,17-trifluorhepta-
- decanoico;
10. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-16,16-dimetilhepta-
- 15 decanoico utilizando 1-bromo-4,4-dimetilpentano como
- material de partida y los siguientes productos inter-
- medios en el orden indicado:
- a. 1-cloro-8,8-dimetil-4-nonanona
- b. 1-cloro-8,8-dimetil-4-nonanol
- 20 c. 1-cloro-8,8-dimetil-4-acetoxinonano
- d. 2-(4-acetoxi-8,8-dimetilnonil)-2-(6-etoxicarbonil-
- hexil)malonato de di-terc-butilo
- e. 8-carboxi-12-acetoxi-16,16-dimetilheptadecanoato de
- etilo
- 25



- 1 f. 8-bromo-12-acetoxi-16,16-dimetilheptadecanoato de etilo
- g. ácido 8-metiltio-12-hidroxi-16,16-dimetilheptadecanoico;
- 5 11. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(4-fluorfenoxi)-tridecanoico utilizando p-fluorfenol como material de partida y los siguientes productos intermedios en el orden indicado:
- 10 a. dietilacetal de 4-fluorfenoxiacetaldehido
- b. 4-fluorfenoxiacetaldehido
- c. 5-(4-fluorfenoxi)-1-penten-4-ol
- d. 4-benciloxi-5-(4-fluorfenoxi)-1-penteno
- e. 4-benciloxi-5-(4-fluorfenoxi)-1-pentanol
- f. tosilato de 4-benciloxi-5-(4-fluorfenoxi)-1-pentanol
- 15 g. 4-benciloxi-5-(4-fluorfenoxi)-1-yodopentano
- h. 8-metilsulfonil-8-metoxicarbonil-12-benciloxi-13-(4-fluorfenoxi)tridecanoato de metilo
- i. 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(4-fluorfenoxi)-tridecanoato de metilo
- 20 j. ácido 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(4-fluorfenoxi)tridecanoico;
- 25 12. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(4-metilfenoxi)-tridecanoico utilizando p-cresol como material de partida y los siguientes productos intermedios en el orden indicado:



- 1 a. dietilacetal de 4-metilfenoxiacetaldehido
- b. 4-metilfenoxiacetaldehido
- c. 5-(4-metilfenoxi)-1-penten-4-ol
- d. 4-benciloxi-5-(4-metilfenoxi)-1-penteno
- 5 e. 4-benciloxi-5-(4-metilfenoxi)-1-pentanol
- f. tosilato de 4-benciloxi-5-(4-metilfenoxi)-1-pentanol
- g. 4-benciloxi-5-(4-metilfenoxi)-1-yodopentano
- h. 8-metilsulfonil-8-metoxycarbonil-12-benciloxi-13-(4-metilfenoxi)-tridecanoato de metilo
- 10 i. 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(4-metilfenoxi)-tridecanoato de metilo
- j. ácido 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(4-metilfenoxi)tridecanoico;
- 15 13. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(3-trifluormetilfenoxi)tridecanoico utilizando 3-trifluormetilfenol como material de partida y los siguientes productos intermedios en el orden indicado:
- 20 a. dietilacetal de 3-trifluor-metilfenoxiacetaldehido
- b. 3-trifluormetilfenoxiacetaldehido
- c. 1-(2-tetrahidropirani-oxi)-4-acetoxi-5-(3-trifluor-metilfenoxi)-2-pentino
- d. 1-(2-tetrahidropirani-oxi)-4-acetoxi-5-(3-trifluor-metilfenoxi)pentano
- 25 e. 4-acetoxi-5-(3-trifluormetilfenoxi)-1-pentanol



- 1 f. 1-(p-toluensulfoniloxi)-4-acetoxi-5-(3-trifluor-
metilfenoxi)pentano
- g. 1-yodo-4-acetoxi-5-(3-trifluormetilfenoxi)pentano
- h. 8-metilsulfonil-8-metoxicarbonil-12-acetoxi-13-
5 (3-trifluormetilfenoxi)tridecanoato de metilo
- i. 8-metilsulfonil-12-acetoxi-13-(3-trifluormetil-
fenoxi)tridecanoato de metilo;
- 14. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-fenoxitridecanoico
empleando fenol como material de partida con prepara-
10 ción de los productos intermedios en el siguiente or-
den:
 - a. dietilacetal de fenoxiacetaldehido
 - b. fenoxiacetaldehido
 - c. 5-fenoxi-1-penten-4-ol
 - 15 d. 4-benciloxi-5-fenoxi-1-penteno
 - e. 4-benciloxi-5-fenoxi-1-pentanol
 - f. tosilato de 4-benciloxi-5-fenoxi-1-pentanol
 - g. 4-benciloxi-5-fenoxi-1-yodopentano
 - h. 8-metilsulfonil-8-metoxicarbonil-12-benciloxi-
20 13-fenoxitridecanoato de metilo
 - i. 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-fenoxitridecanoato
de metilo
 - j. ácido 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-fenoxitri-
decanoico
 - 25 k. ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-fenoxitride-
canoico;



- 1 15. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(2,4-diclorofeno-
xi)tridecanoico utilizando 2,4-diclorofenol como mate-
rial de partida y los siguientes productos interme-
dios en el orden indicado:
- 5 a. dietilacetal de 2,4-diclorofenoxiacetaldehido
b. 2,4-diclorofenoxiacetaldehido
c. 5-(2,4-diclorofenoxi)-1-penten-4-ol
d. 4-benciloxi-5-(2,4-diclorofenoxi)-1-penteno
e. 4-benciloxi-5-(2,4-diclorofenoxi)-1-pentanol
10 f. tosilato de 4-benciloxi-5-(2,4-diclorofenoxi)-1-
pentanol
g. 4-benciloxi-5-(2,4-diclorofenoxi)-1-yodopentano
h. 8-metilsulfonil-8-metoxicarbonil-12-benciloxi-
13-(2,4-diclorofenoxi)tridecanoato de metilo
15 i. 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(2,4-diclorofeno-
xi)tridecanoato de metilo
j. ácido 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(2,4-dicloro-
fenoxi)tridecanoico
20 k. ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(2,4-diclo-
rofenoxi)tridecanoico;
- 25 16. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(4-metilfenoxi)-
tridecanoico utilizando 4-metoxifenol como material
de partida y los siguientes productos intermedios en
el orden indicado:



- 1 a. dietilacetal de 4-metoxifenoxiacetaldehido
b. 4-metoxifenoxiacetaldehido
c. 5-(4-metoxifenoxi)-1-penten-4-ol
d. 4-benciloxi-5-(4-metoxifenoxi)-1-penteno
- 5 e. 4-benciloxi-5-(4-metoxifenoxi)-1-pentanol
f. tosilato de 4-benciloxi-5-(4-metoxifenoxi)-1-pentanol
g. 4-benciloxi-5-(4-metoxifenoxi)-1-yodopentano
h. 8-metilsulfonil-8-metoxicarbonil-12-benciloxi-13-(4-metoxifenoxi)tridecanoato de metilo
- 10 i. 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(4-metoxifenoxi)-tridecanoato de metilo
j. ácido 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(4-metoxifenoxi)tridecanoico
k. ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(4-metoxifenoxi)tridecanoico;
- 15 17. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(3-piridiloxi)-tridecanoico a partir de 3-hidroxipiridina y los siguientes productos intermedios en el orden indicado:
- 20 a. dietilacetal de 3-piridiloxiacetaldehido
b. 3-piridiloxiacetaldehido
c. 5-(3-piridiloxi)-1-penten-4-ol
d. 4-benciloxi-5-(3-piridiloxi)-1-penteno
e. 4-benciloxi-5-(3-piridiloxi)-1-pentanol
- 25 f. tosilato de 4-benciloxi-5-(3-piridiloxi)-1-pentanol

20 JUN 1976

- 1 g. 4-benciloxi-5-(3-piridiloxi)-1-yodopentano
- h. 8-metilsulfonil-8-metoxicarbonil-12-benciloxi-13-(3-piridiloxi)tridecanoato de metilo
- 5 i. 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(3-piridiloxi)-tridecanoato de metilo
- j. ácido 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-(3-piridiloxi)tridecanoico
- k. ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-(3-piridiloxi)-tridecanoico;
- 10 18. Acido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-propoxitridecanoico utilizando 1-propanol como material de partida y los siguientes productos intermedios en el orden indicado:
 - 15 a. dietilacetal de propoxiacetaldehido
 - b. propoxiacetaldehido
 - c. 5-propoxi-1-penten-4-ol
 - d. 4-benciloxi-5-propoxi-1-penteno
 - e. 4-benciloxi-5-propoxi-1-pentanol
 - f. tosilato de 4-benciloxi-5-propoxi-1-pentanol
 - 20 g. 4-benciloxi-5-propoxi-1-yodopentano
 - h. 8-metilsulfonil-8-metoxicarbonil-12-benciloxi-13-propoxitridecanoato de metilo
 - i. 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-propoxitridecanoato de metilo
 - 25 j. ácido 8-metilsulfonil-12-benciloxi-13-propoxitridecanoico



- 1 k. ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxi-13-propoxi-
tridecanoico;
19. 8-metilsulfonil-12-hidroxiheptadecanoato de metilo.

EJEMPLO 13

5 Acido 8-metilsulfonil-12-acetoxiheptadecanoico

Se calienta a 60°C durante 18 horas una mezcla de 9,1 g (0,025 moles) de ácido 8-metilsulfonil-12-hidroxiheptadecanoico y 0,1 g (0,06 moles) de anhídrido acético. Después la mezcla se enfría y se disuelve en 80 ml de éter etílico. La solución se extrae con una solución en-
10 friada con hielo de 8 g de hidróxido sódico en 150 ml de agua. La solución básica se separa y acidula con ácido clorhídrico concentrado. El ácido oleoso que se separa se recoge en éter, se lava con agua y se seca sobre sulfato
15 sódico. Se evapora el éter para dar 9,0 g del producto oleoso crudo.

El producto se purifica por cromatografía en una columna que contiene 150 g de gel de sílice y empleando metanol al 1 % en cloroformo como disolvente eluyente. Se
20 obtiene el ácido 8-metilsulfonil-12-acetoxiheptadecanoico como aceite viscoso incoloro.

Sustituyendo el anhídrido acético empleado en el Ejemplo 32 por una cantidad equivalente de anhídrido pro-
25 piónico, anhídrido butírico, anhídrido isobutírico, anhídrido valérico o anhídrido piválico y efectuando la reac-



1978

1 ción como se ha descrito en el Ejemplo 32, se obtienen:
ácido 8-metilsulfonil-12-propioniloxiheptadecanoico,
ácido 8-metilsulfonil-12-butiloxiheptadecanoico,
ácido 8-metilsulfonil-12-isobutiloxiheptadecanoico,
5 ácido 8-metilsulfonil-12-valeriloxiheptadecanoico y
ácido 8-metilsulfonil-12-pivalciloxiheptadecanoico,
respectivamente.

EJEMPLO 14

Preparación de N-(2-dimetilaminoetil)-8-metilsulfonil- 10 12-hidroxiheptadecanamida

Una solución de 3,6 g (10 milimoles) de ácido 8-me-
tilsulfonil-12-hidroxiheptadecanoico (Ejemplo 2), 1,74 ml
(12,5 milimoles) de trietilamina y 18 ml (1,0 moles) de
agua destilada en 100 ml de acetonitrilo se trata con
15 3,0 g (12,5 milimoles) de perclorato de N-terc-butil-5-
metilisoxazolio. La solución resultante se evapora a va-
cío (trompa de agua) a 20-23°C durante 4 horas, dando un
residuo pegajoso que se tritura con 150 ml de agua a 0-5°C
durante 15 minutos. Después de decantar la fase acuosa,
20 el residuo oleoso se disuelve en 200 ml de benceno/éter
1:1. El extracto orgánico se seca sobre sulfato sódico,
se filtra y evapora a vacío a 35-40°C dando el "éster ac-
tivo" deseado, N-terc-butil-3-(8-metilsulfonil-12-hidroxi-
heptadecanoiloxi)crotonamida en forma de aceite amarillo
25 pálido.



1973

1 Una solución de 0,88 g (10 milimoles) de 2-dime-
tilaminoetilamina en 25 ml de acetonitrilo se añade a
una solución del "éster activo" en 25 ml de acetonitrilo
formándose una solución transparente que se agita a 25°C
5 durante 17 horas. El disolvente se separa a vacío a 40-
50°C dejando un aceite residual que se reparte entre
200 ml de éter y dos veces 100 ml de agua. El extracto or-
gánico se lava dos veces con 100 ml cada vez de salmuera
saturada, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se
10 evapora a vacío a 40-50°C dando un aceite crudo de color
pardo.

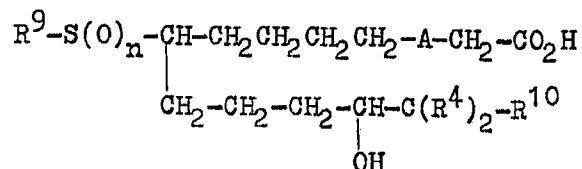
 El aceite se reparte entre 100 ml de ácido clorhí-
drico al 5 % y dos veces 100 ml de éter. La fase ácida
acuosa se alcaliniza lentamente con 16,8 g (0,2 moles) de
15 bicarbonato sódico y después con 10 ml de solución acuosa
de hidróxido sódico al 40 % dando una mezcla heterogénea
que se extrae con 100 ml de éter. El extracto etéreo se
lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato sódico.
Después se evapora el éter a vacío para dar el compuesto
20 del título en forma de aceite viscoso amarillo pálido.

 Habiendo descrito la invención, se considera como
una novedad y, por lo tanto, reclamamos como de nuestra
propiedad lo contenido en las siguientes:

25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de prostaglandinas de fórmula:



donde

A está seleccionado entre el grupo formado por metileno y oxígeno,

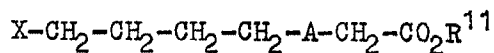
R⁴ es hidrógeno o metilo,

n es 0, 1 ó 2,

R⁹ es metilo, etilo o 2-hidroxi-etilo y

R¹⁰ es alquilo o alquilo ramificado de 3 a 6 átomos de carbono o 4,4,4-trifluorbutilo,

cuyo procedimiento consiste en alquilar sucesivamente el malonato de di-terc-butilo en cualquier orden con un éster halogenado de fórmula



donde

A es el definido anteriormente,

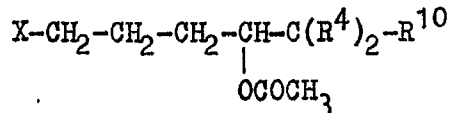
X es halógeno (cloro, bromo o yodo) y

R¹¹ es alquilo inferior de cadena lineal (etilo o metilo),

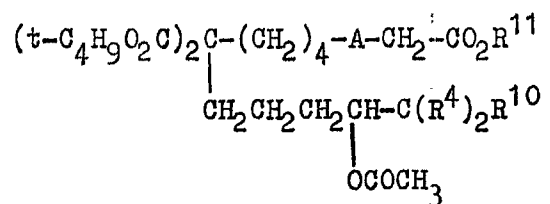
y un éster halogenado de fórmula:

ME

1:



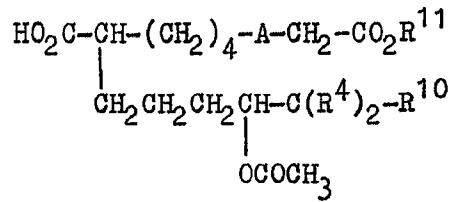
donde X, R⁴ y R¹⁰ son los definidos anteriormente,
para producir un éster malónico disustituído de fórmula



10

donde R⁴, R¹⁰ y A son los definidos anteriormente y R¹¹
es alquilo inferior de cadena lineal (etilo o metilo),
calentar dicho éster malónico disustituído en presencia
de un ácido fuerte para producir un compuesto de ácido
malónico sustituido descarboxilado de fórmula:

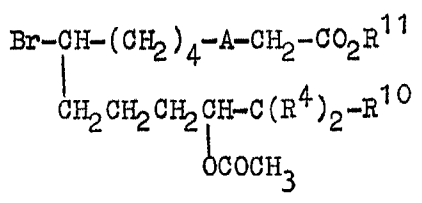
15



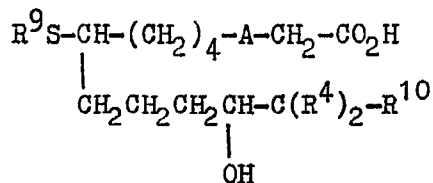
20

donde R⁴, R¹⁰, R¹¹ y A son los definidos anteriormente,
poner en contacto dicho compuesto de ácido malónico des-
carboxilado con bromo en presencia de óxido mercúrico pa-
ra efectuar la sustitución del carboxi por bromo con la
consiguiente producción de un éster bromado de fórmula:

25



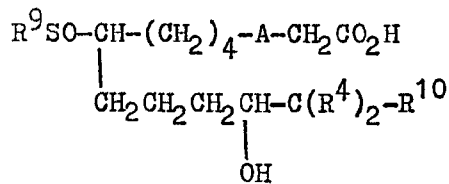
donde R⁴, R¹⁰, R¹¹ y A son los definidos anteriormente, poner en contacto dicho éster bromado sustituido con una sal de metal alcalino de un mercaptano y después hidrolizar las funciones éster en un álcali acuoso diluido para formar un compuesto de tia-11,12-seco-prostaglandina de fórmula:



10

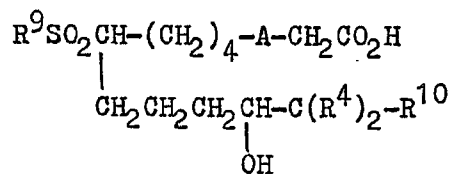
donde R⁴, R⁹, R¹⁰ y A son los definidos anteriormente y oxidar dicho compuesto de tia-11,12-seco-prostaglandina para formar un compuesto de oxo- o dioxo-tia-11,12-seco-prostaglandina seleccionado entre el grupo formado por los compuestos de fórmula:

15



20

y



donde R⁴, R⁹, R¹⁰ y A son los definidos anteriormente.

25

ME

1 2. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE PROSTAGLANDINAS.

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

Madrid, 20 junio 1.975
BERNARDO UNGRIA

D.P.



10

15

20

25



Fig. 1

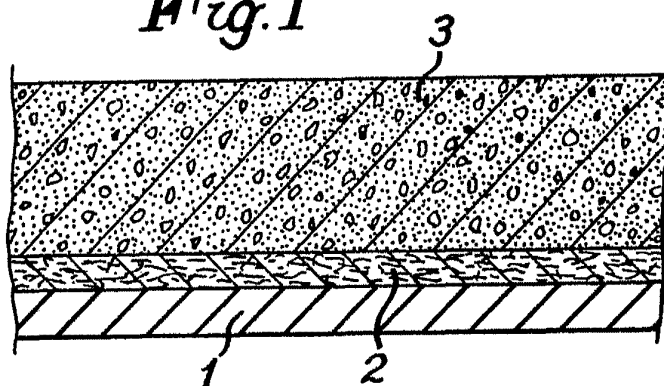
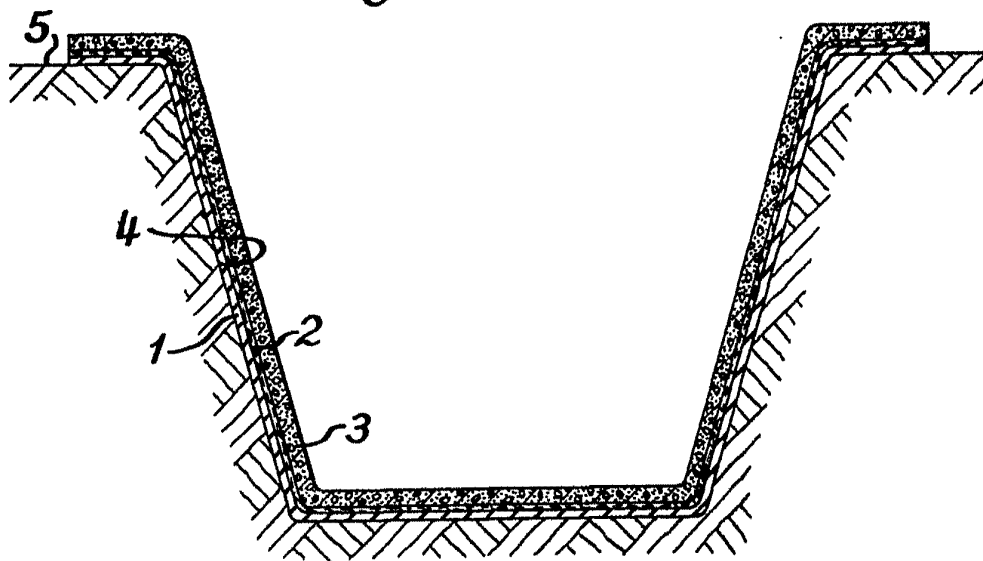


Fig. 2



ESCALA VARIABLE
Madrid, 20 junio 1.975
BERNARDO JUNGRIA
P. 110