



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	451093	20 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	30 AGO 1976	

**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO 611.855	10-9-1975	EE.UU.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la preparaci3n de compuestos farmacol3gicamente activos.

71 SOLICITANTE (S)

THE UNIVERSITY of CHICAGO. (sociedad de EE.UU.).

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

CHICAGO, Illinois 60637 (EE.UU.) 5801 South Ellis Avenue.

72 INVENTOR (ES)

Josef FRIED. (nacionalidad de EE.UU.).

73 TITULAR (ES)

THE UNIVERSITY of CHICAGO. (sociedad de EE.UU.).

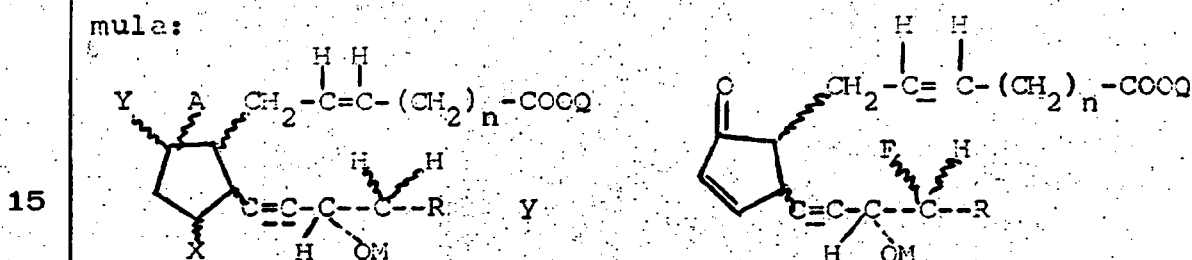
74 REPRESENTANTE

D. Carlos ROEB UNGEHEUER.

1 La presente solicitud de patente es una continua- -  
 ción en parte de la solicitud de patente de EE. UU. nº 400297  
 presentada el 24 de septiembre de 1973 que, a su vez, es una  
 continuación de la solicitud anterior serie nº 371.674 presen-  
 5 tada el 18 de mayo de 1973 que, a su vez, es una continuación  
 en parte de la solicitud anteriormente presentada serie nº -  
 53.663 presentada el 9 de julio de 1.970.

El objeto aquí reivindicado es único en la presente  
 solicitud.

10 Este invento se relaciona y tiene por objetivo la -  
 producción de compuestos farmacológicamente activos de la fór-  
 mula:



20 en que  $n$  es un número entero de 2 a 5; M es hidrógeno, acilo,  
 alquilo inferior o  $\alpha$ -alcoxi alquilo inferior; Q es H ó alqui-  
 lo inferior; R es alquilo, alquenoilo o aralquilo; A es hidró-  
 geno; Y es hidroxilo y cuando se toman conjuntamente, Y y A es  
 oxo ( $\text{O}=\text{C}$ ). Preferentemente, en la práctica de este invento M  
 es hidrógeno o metilo; Q es hidrógeno o metilo, R es alquilo  
 inferior de 3 a 6 átomos de carbono y  $n$ , A e Y son como se de-  
 25 fine arriba, y X es hidroxilo, aciloxilo o alcoxilo.

Siempre que en las fórmulas expuestas en esta memo-  
 ria y en las reivindicaciones anexas a la misma, se empleé -  
 una línea curva (f) en el enlace de los átomos, se pretende  
 denotar que el átomo conectado puede estar, bien sea por enci

1 ma, o por debajo del plano del papel, tal como puede determi-  
narse en cada uno de los respectivos compuestos comprendidos.

5 Los compuestos de este invento son compuestos fisiol-  
gicamente activos, que poseen actividad semejante a la pros-  
taglandina. Así, los productos obtenidos según este invento -  
pueden ser empleados al propósito de causar la contracción de  
músculos lisos, tales como, por ejemplo, los músculos del úte-  
ro preñado. Por lo tanto, los productos obtenidos según este  
invento pueden emplearse a propósito de inducir trabajos a -  
10 término o a inducir al aborto en una etapa temprana del emba-  
razo.

15 En adición, algunos de los productos de este invento  
causan la regresión del así llamado corpus luteum y, por lo -  
tanto, pueden ser utilizados para la sincronización del estro  
en animales de granja para conseguir mayor economía en la prác-  
tica de la inseminación artificial.

20 En adición, algunos de los productos de este inven-  
to accionan como bronco-dilatadores y, por lo tanto, pueden -  
utilizarse en el tratamiento de asma bronquial, particularmen-  
te cuando se usan en la forma de un aerosol. Además, estas -  
sustancias son inhibidores de la secreción de ácido gástrico  
y de pepsina y, por lo tanto, pueden utilizarse en la preven-  
ción o en el tratamiento de úlceras duodenales.

25 En adición, algunos de los productos obtenidos se-  
gún este invento, actúan como agentes hipotensivos y, por lo  
tanto, pueden utilizarse para tratar varios estados hiperten-  
sivos.

30 Algunos de los productos de este invento son inhibi-  
dores de la agregación de plateletas y, por lo tanto, pueden

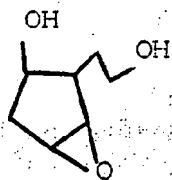
1 utilizarse en el tratamiento de infartos de miocardio, trombo-  
sis post-operativas y arterioesclerosis.

5 En adición, algunos de los productos de este inven-  
to se ha encontrado, que son resistentes a la acción de la -  
principal enzima inactivadora de la prostaglandina, prostaa-  
glandina 15-de hidrogenasa, en efecto, incluso pueden servir  
como inhibidores de esta importante enzima. Tal fallo en ser  
destruidos en el cuerpo tiene el efecto de prolongar a fomen-  
tar la acción de estas sustancias, si se compara con las pros-  
10 taglandinas, que se presentan naturalmente.

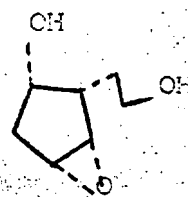
15 Los compuestos farmacológicamente activos, según es  
te invento, pueden administrarse a los mamíferos, que se tra-  
tan con ello de cualquier manera conocida y conveniente a los  
expertos en la materia, que pongan en práctica el invento, -  
ajustándose la dosificación y concentración del producto fi--  
nal a lo que requiera el paciente y las propiedades del res--  
pectivo compuesto, que se esté empleando. El experto en la ma-  
teria puede preparar los productos finales en tales composi--  
ciones y formas de dosificación, que empleen usualmente para  
20 tales propósitos, dependiendo de la ruta de administración -  
elegida para la composición final, por ejemplo, parenteral, -  
peroral o formas de dosificación final tópicas y rutas de ad-  
ministración.

25 Los productos finales, obtenidos según este invento  
se preparan por procedimientos también incluidos en este inven-  
to, que comprenden un número de etapas, que comienzan con un  
compuesto de epoxi-diol como material de partida. Las etapas  
y procedimientos según este invento pueden representarse gene-  
ralmente por las siguientes ecuaciones químicas, en que R y M

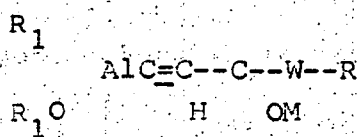
1 son como se definirá posteriormente:



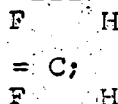
I



II



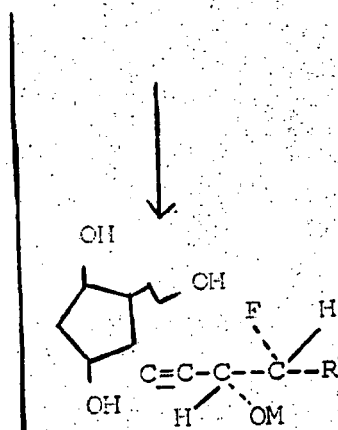
III



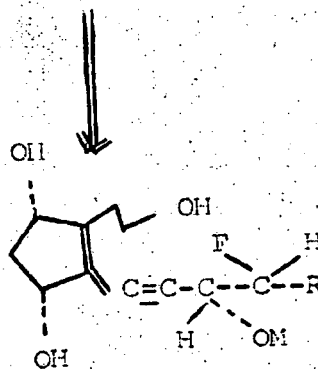
10 a.  $R_1 = CH_3$ ;  $W = C$ ;  $R = \text{alkyl}$

b.  $R_1 = CH_3$ ;  $W = C$ ;  $R = \text{alkyl}$

15

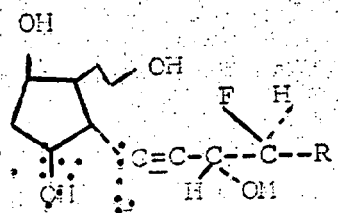


IVa

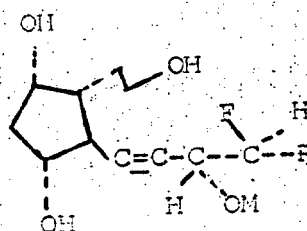


IV c

25



IV b



IV d

30

1

5

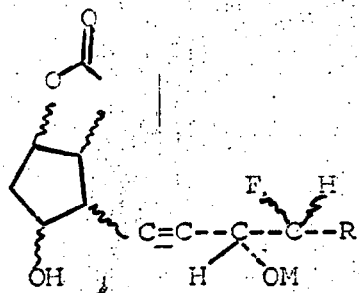
10

15

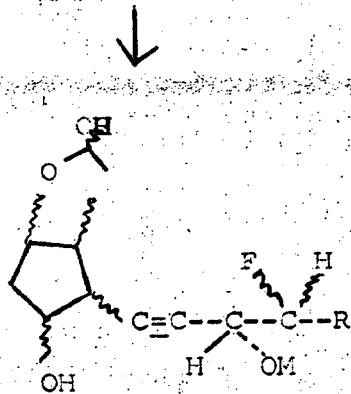
20

25

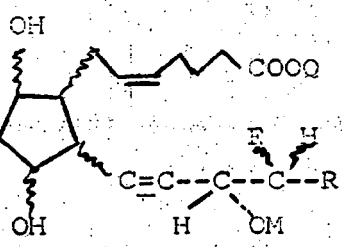
30



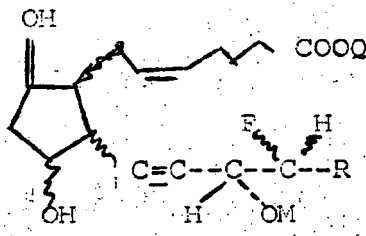
V



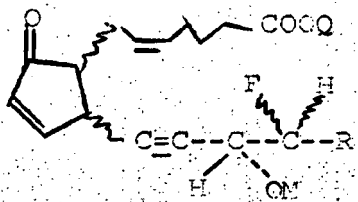
VI



VII



VIII



X

1            Los materiales de partida de epoxi-diol de este in-  
vento pueden prepararse de acuerdo con las enseñanzas de la -  
solicitud anteriormente presentada en EE.UU. por el mismo ti-  
tular serie nº 400.297 presentada el 24 de septiembre de 1973  
5 en que se describe el método para preparar materiales de par-  
tida de epoxi-diol (compuesto I y II) según este invento, Los  
compuestos de epoxi-diol son tratados con acetiliuro de alumí-  
nio fluorado (compuestos III) para producir los respectivos -  
compuestos de triol halogenados (compuestos IV) de este inven-  
10 to, que son compuestos nuevos de este invento.

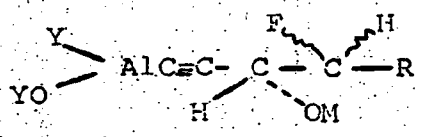
          Estos compuestos de triol (compuestos IV) entonces  
pueden ser tratados de acuerdo con los procedimientos de este  
invento para producir susproductos finales deseados. Cada uno  
de los cuatro isómeros estereo de los compuestos de triol -  
15 (compuestos IV a-d) entonces subsiguientemente pueden someter-  
se a los ulteriores pasos del procedimiento según este inven-  
to, como se representa por las ecuaciones precedentes para -  
producir los productos finales estereoisómeros de este inven-  
to deseado.

20            Así los trioles halogenados (compuestos IV) son con-  
vertidos a los intermediarios de la zona, Compuestos V) como,  
por ejemplo, por oxidación selectiva por tratamiento con pla-  
tino y oxígeno, Estos intermediarios de lactosa también son -  
nuevos compuestos obtenidos según este invento.

25            Los intermediarios de lactosa (compuestos V) enton-  
ces pueden ser tratados con un agente reductor, por ejemplo,  
hidruro de diisobutil aluminio para producir los compuestos -  
de hemiacetal (compuestos VI) que también son nuevos compues-  
tos obtenidos según este invento.

1 Los intermediarios de hemiacetal, (compuestos VI) en  
tonces pueden ser sometidos a una reacción de Wittig como por  
tratamiento con el iriuro derivado de ácido 5-trifenil fosfo-  
niovalérico, seguido de alquilización, por ejemplo, debutila-  
5 ción con ácido trifluoroacético para producir los productos -  
finales dihidroxi de este invento (compuestos VII) que tam- -  
bién son nuevos compuestos obtenidos según este invento. Es- -  
tos compuestos dihidroxi (compuestos (VII) entonces pueden -  
ser tratados ulteriormente para producir productos finales de  
10 cetona adicionales de este invento. (Compuestos VIII y IX) -  
que también son nuevos productos finales obtenidos según este  
invento. Así, los compuestos VII pueden ser tratados con N- -  
trimetilxilildietilamina a temperatura reducida, seguido de -  
oxidación con un adecuado agente oxidante, por ejemplo, com- -  
15 plejo de dióxido de cromo-piridina y ulteriormente seguido de  
desililación para producir el producto de cetona final desea-  
do de este invento ) compuestos VIII). Estos productos finales  
de cetona (compuestos VIII) entonces pueden ser tratados ulte-  
riormente como por deshidratación, por ejemplo, por tratamien-  
20 to con un catalizador ácido, tal como un ácido mineral, entre  
los que se encuentran los ácidos clorhídrico o sulfúrico, pa-  
ra producir los compuestos finales de cetona insaturados (com-  
puestos IX) de este invento que son también nuevos productos  
finales según este invento.

25 En la puesta en práctica de este invento, según se  
ha mencionado anteriormente, los materiales de partida de epo-  
xidol, (compuestos I y II) se hacen reaccionar con un aceti-  
liuro de aluminio fluorado de la fórmula:



1 en que cada Y es alquilo; R es alquilo o alqueno, o aralqui  
5 lo; y M es hidrógeno, alquilo o alquilo  $\alpha$ -alcoxi inferior. Se  
ha encontrado que los resultados más satisfactorios se obtie-  
nen en la práctica de este invento cuando el reactivo de ace-  
tiliuro empleado es uno que puede ser caracterizado general-  
mente como acetiliuro fluorado de alquilo-alcoxi-aluminio y -  
10 más preferentemente un acetiliuro fluorado inferior de alqui-  
lo-alcoxi inferior aluminio, por ejemplo, acetiliuro fluorado  
metil-metoxi aluminio.

15 Por lo tanto, volviendo a la arriba indicada fórmu-  
la estructural, la más preferida ejecución de este invento, -  
cada Y es alquilo inferior tal como metilo; M es hidrógeno o  
alquilo inferior; F, el sustituyente de fluor está, bien sea  
en la posición alfa o en la posición beta; y R es alquilo in-  
ferior o alqueno. Deberá entenderse que los susituyentes de  
20 los compuestos III pueden alterarse y/o modificarse de varias  
maneras y que estos varios sustituyentes se arrastrarán hasta  
los productos finales de este invento, Así, R, en la prepara-  
ción de los compuestos III, puede variarse para incluir dife-  
rentes mitades de alquilo inferior, tales como propilo, buti-  
25 lo, pentilo o mitades de aralquilo tales como parafluorobenci-  
lo, fenetilo, fenoxima-tileno y semejantes, que se arrastra-  
ran hasta el producto final. El sustituyente M es los compues-  
tos III, también puede ser variado en la preparación de los -  
compuestos III y así la respectiva variación, es decir, hidro

1 xi o alcoxi inferior o alcoxi alquilo inferior también se -  
arrastrará hasta los productos finales de este invento.

Este invento también se relaciona con el procedi-  
miento para la producción del reactivo esencial, compuestos  
5 III y estos procedimientos comprenderán un número de etapas,  
que comienzan con un alcanato de alquilo, tal como etil-2--  
fluorohexanoato como material de partida, que puede represen  
tarse por las siguientes ecuaciones, en que Y, R y M son co-  
mo se definirá posteriormente:

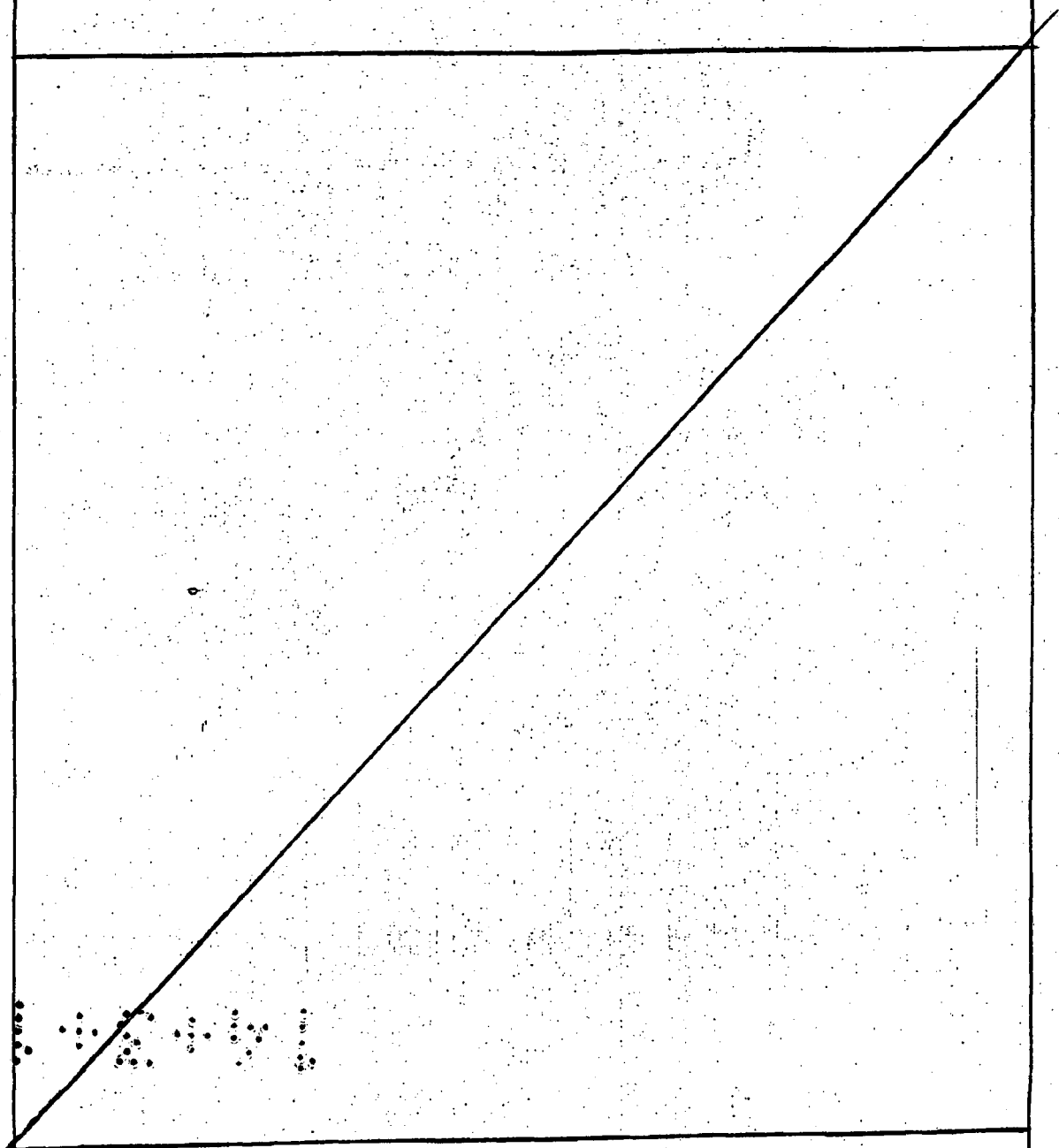
10

15

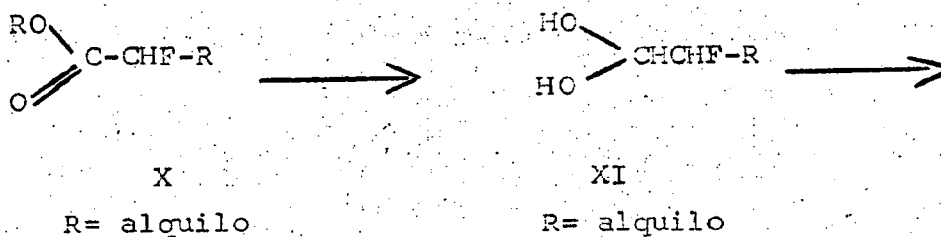
20

25

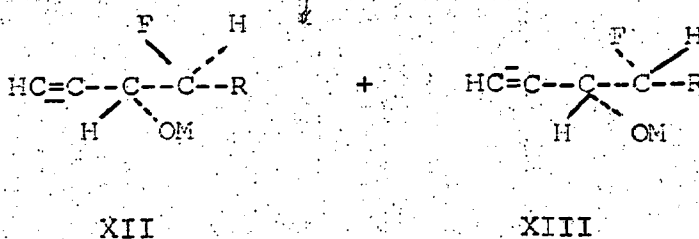
30



1



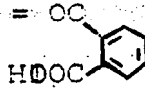
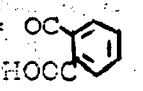
5



10

a. M = H; R = alquilo      a. M = H; R = alquilo o. alcóxialquilo inferior  
 b. M = alquilo      b. M = alquilo R = alquilo  
 R = alquilo

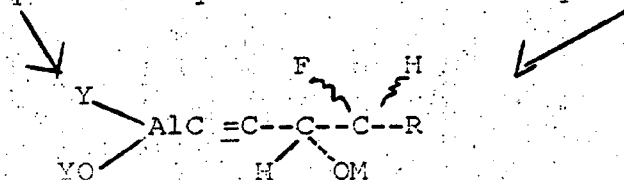
15

c. M =  ; R = alquilo o aralquilo      c. M =  ; R = alquilo o aralquilo



20

R = alquilo aralquilo      R = alquilo o aralquilo



25

Y = alquilo  
 M = H, o alquilo o *a*-alcóxialquilo inferior  
 R = alquilo o alqueno, aralquilo

30

1 En la primera etapa en el procedimiento para produ-  
cir del deseado acetiluro halogenado de aluminio, el alquil-  
haloalcanoato, material de partida (compuestos X) tales como  
alquil-fluoroalcanoato, por ejemplo, etil-2-fluorohexanoato -  
5 se reduce por tratamiento con un adecuado agente reductor, -  
por ejemplo, diisobutil aluminio hidruro para producir el res-  
pectivo hidrato de haloalcanoato (compuestos XI). El hidrato  
de haloalcanoato (compuestos XI) entonces pueden elaborarse pa-  
ra producir una mezcla de los deseados compuestos acetilénic-  
10 cos (compuestos XII y XIII), por ejemplo, por tratamiento con  
un haluro acetilénico de magnesio, por ejemplo, bromuro de -  
acetileno-magnesio. La mezcla resultante de estos compuestos  
acetilénicos (compuestos XII-XIII) pueden separarse de sus -  
componentes, individuales por su conversión en los ésteres de  
15 ftalato cristalinos (compuestos XIIc + XIIIc) que entonces -  
pueden ser separados por cristalización fraccional. Estos és-  
teres de ftalato, resultantes entonces, pueden resolverse en  
los antípodas ópticos por conversión en la sal con una amina  
activa ópticamente adecuada, tal como *l*-fenetil-amina para -  
20 producir los deseados compuestos de sal de amina (compuestos  
XIIId y XIIIId). Las resultantes sales de amina entonces son hi-  
drolizadas por tratamiento con una base, tal como una base de  
metal de álcali, por ejemplo hidróxido de sodio o potasio pa-  
ra producir los alcoholes libres (compuestos XIIa y XIIIa). -  
25 Estos alcoholes libres entonces pueden ser convertidos en sus  
respectivos éteres de alquilo, por ejemplo, *t*-butil ésteres,  
por tratamiento con un alquilo y un ácido mineral, tales co-  
mo isobutileno y ácido clorhídrico, para producir los desea-  
dos éteres de alquilo (compuestos 12b y 13b). Estos éteres de

1 alquilo (compuestos XIIb y XIIIb) entonces pueden ser trans-  
formados en sus respectivos derivados de aluminio por su reac-  
ción con un alquilo de litio, tal como butil litio, seguido -  
de reacción con un haluro de aluminio alquil alcoxi, por ejem-  
5 plo, cloruro de metil metoxi aluminio para producir los desea-  
dos reactivos halogenados de aluminio acetiliuro (compuestos  
III).

El invento puede ser ulteriormente ilustrado por -  
los siguientes ejemplos.

10 EJEMPLO 1

Preparación de eritro-4-fluoro-1-octina-3-ol (XIIa, R = n-bu-  
tilo) y treo-4-fluoro-1-octina-3-ol (XIIa, R = n-butilo).

2-fluorohexanal hidrato. Una solución de etil-2-fluor-  
rocaproato (X, R = n-butilo) preparada de acuerdo con el méto-  
15 do de Elkik y Assadi-Far, Compt. Rend., series C, 262-(9) 763  
(1966), (9.50g, 50,6mmol) en 45 ml de hexano seco se enfrió -  
bajo N<sub>2</sub> a -75° en un matraz de fondo redondo de 300 ml. equi-  
pado con un embudo de adición de 50 ml. de presión igualada.  
En el embudo se inyecta a través de un conducto de goma una -  
20 solución de hidruro de diisobutil aluminio en 30 ml. de hexa-  
no, preparado a partir de 15 ml. de 1,2 molar diisobutil alu-  
minio hidruro en tolueno evaporando el tolueno al vacío y reem-  
plazándole por hexano. Después de adición de la solución de -  
hidruro de diisobutil aluminio, durante 35 minutos de periodo,  
25 la mezcla fue agitada magnéticamente durante 5 horas a -70° ±  
3°. A la misma temperatura entonces se añadieron a gotas 75 ml  
de HCl al 10%, eliminándose el baño de hielo seco-acetona y -  
agitándose a continuación hasta que resultase una solución ho-  
mogénea.

30 Después de saturación con HCl, la solución acuosa

1 fue extraída con tres porciones de 100 ml. de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los ex-  
tractos combinados fueron lavados con cloruro sódico saturado  
(3 x 25 ml) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente -  
5 fue eliminado al vacío dejando un residuo líquido que, después  
de destilación, dió 6,04 gr. de hidrato de 2-fluorohexanal -  
(XI, R = n-butilo), punto de ebullición 70-80° a 167 ml. -  
Otras varias cadenas laterales, por ejemplo, los compuestos -  
III, en que R = alquilo o alquénilo, pueden prepararse por va-  
riación del procedimiento de Elkik y Assadi-Far, es bien cono-  
10 cido por los expertos en la materia. Así, en la preparación  
de los compuestos III, R puede sustituirse por alquilo infe-  
rior de 3-6 átomos de carbono, por alquénilo inferior de 3 a 6  
átomos de carbono o por aralquilo de 7-9 átomos de carbono me-  
ramente reordenando la configuración del material de partida.  
15 (+)-eritro y (+)-treo-4-fluoro-1-octina-3-ol.

Bromuro de etinilo magnesio en tetrahidrofurano. -  
(THF) preparado a partir de 4,0 g (164 mmol) de virutas de Mg  
y 20,4 g (167 mmol) etilbromuro se colocaron en un matraz de -  
20 fondo redondo de tres bocas de 500 ml., equipado con un agita-  
dor magnético y un embudo de adición bajo una atmósfera de -  
 $\text{N}_2$  y refrigerado a 2-3° con un baño de hielo. Una solución de  
hidrato de 2-fluorohexanal (4,70 g., 34,6 mmol) en 10 ml. de  
THF seco se colocó en el embudo adicional y se añadió a gotas  
25 al reactivo de Grignard durante 10 minutos de 2-3° con agita-  
ción. La resultante mezcla heterogénea gris se dejó agitar du-  
rante una hora bajo  $\text{N}_2$  dejando se fundiese el hielo. Cuando -  
se separó el baño se continuó la agitación durante otros 20 -  
30 minutos. La mezcla de reacción fue retirada con una jeringa  
de 50 ml. y se inyectó rápidamente en una solución saturada,

1 vigorosamente agitada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en agua, mantenida a temperatura de baño de hielo. La capa de THF fue separada y la capa acuosa extraída con éter (3 x 50 ml.) Las soluciones combinadas de THF-éter fueron lavadas con salmuera (4 x 25 ml.) y se  
5 secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de cuidadosa concentración sobre un evaporador rotativo (temperatura de baño  $20^\circ$ ) el residuo (8,71 g) fue destilado a presión reducida a través de una columna de Vigreux con una camisa de vacío para dar  
10 3,87 g (78%) de (+) -eritro y (+) -treo-4-fluoro-1-octina-3-ol como un aceite incoloro, punto de ebullición  $82,5-85^\circ$  a 10 mm. Análisis calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{OF}$ . C, 66,63; H, 9,09; F, 13,18; Hallado C, 66,69; H, 8,89; F, 13,61.

Este material consiste en una mezcla de eritro-treo en la proporción de 2,2:1. Eritro y treo-4-fluoro-1-octina-3-ol hidrógeno ftalato. Un matraz de 50 ml. en forma de pera  
15 con un condensador de reflujo espiral fue cargado con 0,576 gr. (4,0 mmol) de la arriba mencionada mezcla de 2,2:1 de eritro y treo-4-fluoro-1-octina-3-oles, 0,592 gr. (4,0 mmol) de anhídrido ftálico y 0,8 ml. de piridina seca. La mezcla se hizo  
20 refluir durante 2 horas (temperatura del baño de aceite  $115-120^\circ$ ) enfriada a temperatura ambiente y acidulada al pH 2 con HCl al 10% con refrigeración de baño de hielo. La mezcla acidulada fue extraída con benceno (4 x 5 ml.) y las capas combinadas fueron lavadas con salmuera (4 x 2 ml.) y se  
25 secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La eliminación del disolvente a presión reducida dió 1,12 gr. (96%) de un aceite viscoso amarillocastaño, que fue inducido a cristalización en un ml. de hexano. Después de lavar con otros 2 ml. de hexano se obtuvo un  
30 sólido casi incoloro (0,630 gr.) punto de fusión  $74,5-78,5^\circ$ .

- 1 Las lavaduras de hexano produjeron 336 mg. de un aceite. El sólido arriba indicado después de dos cristalizaciones a partir de  $\text{CCl}_4$ -hexano dieron el eritro hidrógeno ftalato (0,38 gr. (punto de fusión 82-82,6° como cristales incoloros (34% de rendimiento). Una muestra analítica fue obtenida después de tres cristalizaciones a partir de hexano, punto de fusión 83-84°.

Análisis, calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{F}$ . C, 65,74; H, 5,86; F, 6,50. Hallado C, 65,58; H, 5,77; F, 6,22.

- 10 El aceite procedente de las lavaduras de hexano y los licores madre del arriba indicado isómero eritro fueron combinados y cristalizados varias veces a partir de  $\text{CCl}_4$ -hexano (1 a 3). Esto dió cantidades adicionales de isómero eritro, seguido del isómero treo puro, punto de fusión 79,79,5°. Después de dos cristalizaciones a partir de etilo acetato-hexano, la muestra fue analizada.

Hallado: C, 65,67; H, 5,91; F, 6,32

Resolución de eritro y treo-4-fluoro-1-octina-3-ol.

- 20 Preparación de sal de (3 S, 4 S)-4-fluoro-1-octina-3-ol hidrógeno ftalato (S)- $\alpha$ -fenetilamina.

- A una solución de 292 mg. de eritro-4-fluoro-1-octina-3-ol hidrógeno ftalato (0,1 mmol) en 2 ml. de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriado en baño de agua de hielo. se añadieron 121 mg. (0,1 mmol) de (-)-(S)- $\alpha$ -fenetilamina. La mezcla se dejó calentar a 25° y se mantuvo a aquella temperatura durante 20 minutos. El disolvente entonces fue evaporado a presión reducida y la sal se enfrió en un refrigerador durante la noche, lo que indujo la cristalización. Dos cristalizaciones de esta sal a partir de etil acetato, produjeron la sal pura (3S, 4S)-4-fluoro-1-oc-

1 tina-3-ol- hidrógeno italato de fenetilamina.

Preparación de (3S, 4S)-4-fluoro-1-octina-3-ol.

5 La arriba mencionada sal de (S)-*d*-fenetilamina se disolvió en 5 ml. de NaOH al 5% y la solución se almacenó a -5-10° durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y ex-  
trajo con 6 porciones de 10 ml. de éter. La capa de éter se lavó con 0,5 N HCl (3 x 10 ml.) hasta que el pH alcanzó 1, se  
10 guido de lavado con 10 ml. de salmuera, 2 ml. de bicarbonato sódico al 5% y de nuevo con 10 ml. de salmuera. La solución se secó sobre sulfato de magnesio y el éter se eliminó cuidadosamente por destilación fraccionada. El residuo constituye  
(3-S, 4S)-4-fluoro-1-octina-3-ol puro.

Preparación de (3S, 4S)-3-t-butiloxi-4-fluoro-1-octina.

15 Se condensó isobutileno (7 ml.) desde un cilindro por debajo de -20° bajo N<sub>2</sub> y se diluyó con 25 ml. prefrigerados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Esta solución fue enfriada a -60° y se añadieron 2,9 gr. (21 mmol) o (3S, 4S)-4-fluoro-1-octina-3-ol, -  
20 en 15 ml. de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,70 ml. de BF<sub>3</sub> eterato y 0,34 ml. de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> anhidro en el orden indicado. La mezcla se dejó calentar a -0-15° y se agitó durante 40 minutos a aquella temperatura. La resultante solución amarilla pálida fue enfriada de nuevo a -50° y se vertió en una solución vigorosamente agitada de bicarbonato sódico saturado (70 ml.) mantenida fría en  
25 un baño de agua de hielo. La mezcla heterogénea fue agitada vigorosamente hasta que la capa orgánica resultó básica respecto a un papel de pH. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fue separada, lavada con agua (40 ml.) y salmuera (30 ml.) y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La concentración sobre un evaporador rotativo produ-

1 jo 9,87 gr. de un aceite incoloro que fue cromatografiado so  
bre 70 gr. de gel de sílice. Impurezas menores polares fue--  
ron eluidas con hexano. La elución con pentano-éter 9 : 1 -  
(100 mb.) dió por resultado la t-butiloxi fluorooctina cruda,  
5 que después de destilación al vacío (punto de ebullición 57°  
a 3-4 minutos) dió 3,69 gr. (91%) de material puro.

Análisis: calculado para  $C_{12}H_{21}OF$ . C, 71,96; H, -  
10,57; F, 9,49. Hallado: C, 71,71; H, 10,48, F, 9,79.

Cuando se aplicó la arriba mencionada secuencia de  
10 etapas al treo-4-fluoro-1-octina-3-ol hidrógeno ftalato, se -  
obtuvo (3S, 4R)-3-t-butiloxi-4-fluoro-1-octina.

#### EJEMPLO 2

Preparación del triol. (compuesto IVD M es t-butilo, R = n--  
butilo).

15 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, seca-  
do al horno de 50 ml., equipado con un desagüe, un embudo de  
adición y un condensador, teniendo encima un inyector de ad-  
misión de nitrógeno, purgado con nitrógeno, se colocaron 1,3  
g (6,5 mmol) de (3S, 4S)-3-t-butil-oxi-4-fluoro-1-octina con  
20 1,5 ml. de tolueno seco. A la mezcla enfriada al hielo se -  
añadieron 3,82 ml. (6,5 mmol) de 1,7 molar n-butil-litio en  
hexano, a gotas, durante un periodo de 45 minutos y la mez-  
cla agitada en frío durante otros 15 minutos. A esta solu- -  
ción se añadieron 4,3 ml. (4,23 mmol) de 1,0 metil metoxi -  
25 aluminio cloruro, por vía de una jeringa, y la mezcla resul-  
tante se agitó en frío durante 50 minutos. La solución, lige-  
ramente amarilla, se dejó calentar a temperatura ambiente, y  
una solución del material de partida de epoxi-diol (compues-  
30 to II), 2,72 mg. (0,5 mmol) en 1,6 ml de tolueno se inyectó -

1 por vía de una jeringa. La mezcla resultante fue calentada a  
35° + 2° durante 3-1/4 horas. Entonces se enfrió en un baño  
de hielo y se añadió  $N_2SO_4$  saturado, hasta que cesó la evolu-  
ción de gas, (aproximadamente 2 ml.) . La mezcla fue agitada  
5 a 20° durante 5 minutos y después se transfirió a un matraz  
de Erlenmeyer de 250 ml. con 100 ml. de éter. Se añadió sul-  
fato sódico anhidro y la mezcla se agitó durante 10 minutos.  
El sólido fue filtrado y cuidadosamente lavado con éter. La  
elaboración del disolvente dió 1,4 gr. de aceite amarillo. -  
10 El arriba indicado aceite crudo fue cromatografiado sobre 30  
gr. de gel de sílice. La elución de la columna con pentano-  
éter 9 : 1 rindió 1,09 gr. de la recuperada (3S, 4S)-3-t-bu-  
tiloxi-4-fluoro-1-octina, que se purificó por destilación. -  
15 Ulterior elución con acetato de pentano etilo (1 : 4), conte-  
niendo 0,1% de piridina, eluyó 76,6 mg. de producto (compues-  
tos IVd) (M = t-butilo, R = n-butilo). Con el fin de elimi-  
nar un producto secundario, del que el fluoruro de hidrógeno  
había sido eliminado, la mezcla de producto crudo fue hidrolí-  
zada con 2,5 ml. de cloruro de hidrógeno 0,03 n en acetoni-  
20 trilo-agua (2 : 1) a temperatura ambiente durante 16 horas.  
La mezcla fue neutralizada añadiendo bicarbonato sódico sólido  
a pH 7 después saturado con cloruro sódico sólido y ex-  
traído con 4 x 3 ml. de éter. La fase acuosa fue tratada con  
25  $Na_2SO_4$  y se evaporó a sequedad para suministrar 69,5 mg. del  
trio (M = t-butilo, R = n-butilo y algún producto secundario  
cetónico. Estos dos productos fueron separados por cromato-  
grafía de capa fina preparatoria sobre dos placas de 20 x 20  
cms. de gel de sílice (2,5 ml. de grosor) y las placas fue-

1 ron eluidas tres veces con etil acetato. La banda superior -  
fue extraída con etil acetato para dar 36,7 mg. del 16-fluoro  
triol (M = t-butilo, R = n-butilo). La banda justamente debajo  
de la misma a la extracción con etil acetato produjo 6 mg. de  
5 producto secundario cetónico.

Siguiendo el procedimiento arriba indicado, pero -  
sustituyendo el otro epóxido enantiomérico de did (compuesto  
I), se obtuvo el correspondiente triol fluorado (compuesto -  
IVb).

10 De nuevo aplicando el arriba indicado procedimiento  
a los epóxidos de trid (compuestos I y II) pero sustituyendo  
el reactivo de aluminio preparado de (3S, 4R)-3-t-butoxi-4-  
fluoro-1-octina, se obtuvieron los correspondientes trioles  
fluorados (compuestos IVa y IVc, respectivamente IV).

15 EJEMPLO 3

Preparación de la 15-t-butoxi lactona (compuesto Vd).

Dióxido de platino (121 mg. Engelhart no. 46) fue -  
reducido con hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmos-  
férica en 11 ml. de agua destilada en 1 3/4 horas. El reci- -  
20 piente de reacción entonces fue sucesivamente evacuado y re-  
llenado con nitrógeno (cuatro veces) después de cuyo tiempo -  
se dejó burbujear oxígeno en la mezcla catalizadora durante -  
5 minutos. Una solución de 70 mg. del fluoro triol (compuesto  
IVd) del ejemplo 2, en 5,4 ml. de acetona-agua 1 : 4 se añe-  
25 dió durante un periodo de 2 minutos por vía de un embudo de -  
adición y el embudo se lavó con 0,8 ml. de acetona. El matraz  
de reacción entonces fue colocado en un baño de aceite a 57°  
y se introdujo oxígeno directamente dentro de la mezcla hete-  
rogénea. Después de completar la reacción (5-2/3 horas) el -

1 catalizador fue filtrado por succión a través de celita y la  
celita fue cuidadosamente lavada con etil acetato. La capa -  
acuosa fue extraída tres veces con etil acetato y los extrac-  
5 tos combinados de etil acetato fueron lavados sucesivamente  
con HCl al 5% y solución saturada de NaCl y después se fil-  
trarón con succión al vacío, dieron lactona cruda (54,6 mg.,  
92% de rendimiento), que fue purificada por cromatografía de  
capa fina preparativa (eluyente etil acetato hexano 5 : 1) -  
para dar 35 mg. (59,1% de lactona pura) (compuesto Vd).

10 Cuando el procedimiento arriba indicado fue repeti-  
do empleando los otros 16 fluoro tioles diastereoméricos del  
Ejemplo 2 como reactivos, se obtuvieron las correspondientes  
lactonas diastereoméricas, respectivamente (compuesto V).

#### EJEMPLO 4

15 Preparación de 16 fluoro hemiacetal (compuesto VIId).

A una solución de 3,9 mg. (0,0115 mmol) de la 16-  
fluoro lactona (compuesto Vd) del Ejemplo 3, en 0,1 ml. de -  
tolueno, se añadieron a -60° a -65°, 0,031 mmol (26 ml.) de -  
una solución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolu-  
20 no. La reacción se completó después de 1-1/2 horas bajo ni-  
trógeno, después de lo cual la mezcla fue acidulada con áci-  
do clorhídrico al 5% y se dejó calentar a temperatura ambien-  
te. Se añadió sulfato sódico anhidro sólido en acetato de -  
etilo, la mezcla se agitó vigorosamente y las sales sólidas  
25 se eliminaron por filtración de succión. La eliminación del  
disolvente al vacío dió el 16-fluoro hemiacetal crudo (com-  
puesto VIId) (4,6 mg.) que fue purificado por cromatografía -  
de capa fina, (elución con acetato de etilo) para dar 2,7 mg  
(70%) de 16-fluoro hemiacetal puro (compuesto VIId).

1            Cuando fue repetido el procedimiento arriba indica  
do con las otras 16-fluoro lactonas diastereoméricas del -  
Ejemplo 3, arriba indicado, se obtuvieron los correspondien--  
tes hemiacet-les diastereoméricos (compuestos VI) respectiva  
5            mente..

EJEMPLO 5

Preparación de (15S, 16S) 16-fluoro-13-dehidro PGF<sub>2</sub>a, (com--  
puesto VIId).

10            En un matraz de fondo redondo, de dos bocas, seca-  
do y enjuagado con nitrógeno se colocaron 74,6 mg. de una -  
suspensión en aceite de NaH al 45%, que había sido lavada -  
tres veces con hexano seco, bajo nitrógeno, seguido de adi--  
ción de 1 ml. de dimetil sulfóxido seco, DMSO, (recién desti  
lado sobre CaH<sub>2</sub> y almacenado sobre tamices moleculares). La  
15            suspensión resultante fue calentada a una temperatura de ba-  
ño de 70-75° durante 1 horas, la resultante solución grisá--  
cea-verde enfriada a 25° y 372 mg. de bromuro de ácido 5-tri  
fenilfosfoniovalérico (secado al vacío a 70° durante 24 ho--  
ras), disuelto en un ml. de DMSO añadido lentamente por je--  
20            ringa a través de un tapón de goma. Después de 10 minutos se  
retiraron 0,11 ml. de esta solución roja (0,0456 mmol) y se  
añadieron a 2,6 mg. (0,0076 mmol) del 16-fluoro-hemiacetal -  
(compuesto VIId) del Ejemplo 4 disuelto en 20 ml. de DMSO ba-  
jo nitrógeno. La mezcla fue calentada a 55° durante 2-1/2 ho-  
25            ras, enfriada en baño de hielo y cuidadosamente se aciduló -  
con HCl al 0,5% a un pH 2. Se añadió salmuera adicional y la  
solución se extrajo con 4 x 2 ml. de etil acetato. Los ex- -  
tractos combinados de etil acetato fueron lavados con salmue

1 ra (1 x 2 ml. + 1 x 1 ml.) y secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El producto  
crudo obtenido por evaporación de disolvente al vacío, fue  
triturado con 2 ml. de éter y cinco gotas de etil acetato, se  
sembró con cloruro de ácido trifenilfosfonio-valérico y se de  
5 jó permanecer en el congelador durante la noche. Cristales del  
ácido no reaccionado fueron centrifugados y lavados con éter  
(1 x 2 ml., 1 x 1 ml.) y la solución de etilacetato éter se  
concentró al vacío. El residuo fue disuelto en 1 ml. de éter,  
se añadieron dos gotas de hexano y la mezcla se mantuvo a -10°  
10 durante 4 horas para precipitar más del ácido no reaccionado.  
El residuo, después de la eliminación de éter-hexano fue reci  
bido en solución de carbonato sódico (pH 9) y se extrajo cua  
tro veces con éter. Las capas de éter fueron lavadas de nuevo  
con tres gotas de carbonato sódico saturado, en 0,5 ml. de  
15 salmuera y finalmente salmuera y la capa de éter, conteniendo  
óxido de trifenilfosfina y otras impurezas, fueron desecadas.  
La fase acuosa fue acidulada con ácido clorhídrico al 5% al  
pH 1 y se extrajo cuatro veces con etil acetato. El extracto  
de acetato de etilo fue lavado de nuevo con salmuera (1 ml.)  
20 secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó a sequedad al vacío dejando  
2,9 mg. del producto de reacción crudo.

Este material fue disuelto en 5 micrólitros de  
 $\text{CF}_3\text{COOH}$  y 10 micrólitros de anisol a 0° y se dejó permanecer  
a aquella temperatura durante 1,5 horas. El ácido fluoroacéti  
25 co y anisol después se eliminaron al vacío finalmente a 1 ml.  
El residuo resultante fue hidrolizado con bicarbonato sódico  
(0,1 ml. de solución saturada 1/3) a 25 durante 1/2 hora para  
eliminar los ésteres de ácido trifluoroacético. La solución  
de hidrólisis entonces fué extraída con éter (3 x 1 ml.) y la

1 capa de éter fué de nuevo lavada con carbonato sódico y sal-  
muera (0,45 ml. + 3 gotas de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturado) y finalmente -  
con salmuera (0,5 ml.) Las capas acuosas combinadas fueron -  
entonces aciduladas con 5% de ácido clorhídrico al pH 1, sa-  
5 turadas en cloruro sódico y extraídas con acetato de etilo -  
(4 x 2 ml.). Los extractos combinados de etil acetato fueron  
de nuevo lavados con salmuera (0,5 ml.) y secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El grueso del disolvente fué evaporado al vacío en di-  
solventes adicionales añadidos y evaporados para eliminar -  
10 trazas de ácido trifluoroacético. El producto residual a la  
purificación por cromatografía líquida de alta presión sobre  
gel de sílice dió (15S, 16S)-16-fluoro-13-dehidro-PGF<sub>2a</sub>, -  
(compuesto VIIId) puro.

15 Repitiendo el procedimiento arriba indicado, pero  
empleando los otros hemiacetales de fluorodiasteroméricos -  
del Ejemplo 4, se obtuvieron las correspondientes 16-fluoro-  
13-dehidroprostaglandinas diastereoméricas F<sub>2a</sub>, (compuestos  
VII) respectivamente.

#### EJEMPLO 6

20 Preparación de (15S, 16S)-16-fluoro-13-dehidro-PGE<sub>2</sub> metil és-  
ter (compuestos VIIIId, R = CH<sub>3</sub>)

25 A una solución de 20 mg. de (15S, 16S)-16-fluoro--  
13-dehidro-PGF<sub>2</sub> metil éster (preparado del compuestos del -  
Ejemplo 5, con diazometano etéreo conteniendo 10% de metanol  
durante 10 minutos a 0° seguido de evaporación del disolven-  
te) se añadieron en 0,4 ml. de acetona seca con agitación a  
-40° bajo nitrógeno, 0,8 ml. de N-trimetilxilildietilamina.

Después de una hora la reacción fue amortiguada con 0,6 ml.  
de metanol seco y la mezcla se dejó calentarse a 25°. La eva

1 poración a sequedad a presión reducida rindió como producto -  
principal el derivado 11, 15-bis-trimetilxililo, que fué oxi-  
dado con el reactivo de Collins a pie de laboratorio (prepara-  
do de 36 mg. de trióxido de cromo y 55 microlitros de piridi-  
5 na en 0,8 ml. de  $CH_2Cl_2$ ) durante 5 minutos a 25°, seguido de  
desililación con una mezcla de 1 ml. de metanol, 0,1 ml. de -  
agua y 0,05 ml. de ácido acético durante 1 hora. Cromatografía  
líquida a alta presión sobre gel de sílice produjo una elución  
con proporciones variables de hexano y etil acetato 10 mg. de  
10 (15S, 16S)-16-fluoro-13-dehidro-PGE<sub>2</sub> metil éster) (compuesto  
VIIIId, Q = CH<sub>3</sub>).

Aplicando el procedimiento arriba indicado a las -  
otras fluoro-13-dehidro-prostaglandina diastereoméricas F<sub>2</sub>a -  
del Ejemplo 5, se obtuvieron los correspondientes E<sub>2</sub> metil és-  
15 teres de fluoro-13-dehidroprostaglandina (compuestos VIII).

#### EJEMPLO 7

Preparación de (15S, 16S)-16-fluoro-13-dehidro-PGA<sub>2</sub> metil és-  
ter (compuesto IXd, Q = CH<sub>3</sub>)

Una solución de 20 mg. de (15S, 16S)-16-fluoro-13-  
20 dehidro-PGE<sub>2</sub> metil éster del Ejemplo 6 en 2 ml. de HCl 0,5 N  
en tetrahidrofurano-H<sub>2</sub>O(1 : 1) fue agitada vigorosamente a -  
25° durante 72 horas. La solución entonces fue parcialmente  
neutralizada al pH 4 y extraída con etil acetato. El extracto  
de etil acetato fue lavado de nuevo una vez con salmuera y el  
25 disolvente evaporado al vacío. El residuo consistió en 13,3 -  
mg. de (15S, 16s)-16-fluoro-13-dehidro-PGA<sub>2</sub> metil éster (com-  
puesto IXd, Q = CH<sub>3</sub>).

Siguiendo el procedimiento arriba indicado pero uti-  
lizando en su lugar los otros metil ésteres diastereoméricos

1 del Ejemplo 6, se obtuvieron los correspondientes derivados  
de 16-fluoro-PGA<sub>2</sub> (compuestos IX).

5 Deberá entenderse en la práctica de este invento -  
que en la preparación de los varios compuestos producibles -  
por el mismo, siempre es un compuesto teniendo grupos hidro-  
10 xi libres se produzca, por la serie ulteriormente tratada de  
acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica para precu-  
rar sus respectivos derivados de acilo y alquilo. Por lo tan-  
to, un compuesto según este invento teniendo grupos hidroxí-  
15 xi libres puede ser tratado con un adecuado agente acilador, -  
tal como aquellos derivados de ácidos carboxílicos de hidro-  
carburo de 12 átomos de carbono o menos para rendir los de-  
seados derivados aciloxi según es bien conocido para los ex-  
pertos en lamateria. Análogamente aquellos compuestos hidro-  
20 xi libres pueden ser tratados con un agente alquilizador co-  
nocado adecuado para rendir los respectivos derivados alcoxi  
y más preferiblemente puede emplearse en la práctica de este  
invento los agentes alquilizadores inferiores para rendir -  
los deseados derivados alcoxi inferiores.

25 El invento de otro modo puede incorporarse de va-  
rias maneras dentro del alcance de las reivindicaciones ane-  
xas.

-----oooOooo-----

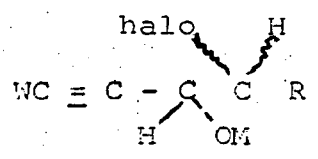
25

30

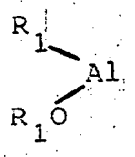
- N O T A -  
=====

La presente patente de invención comprende las siguientes reivindicaciones:

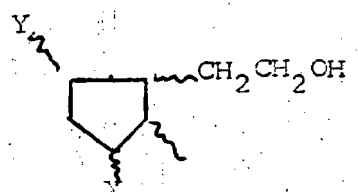
1.- Procedimiento para la preparación de compuestos farmacológicamente activos, de la fórmula



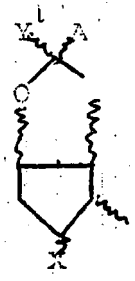
en que W es



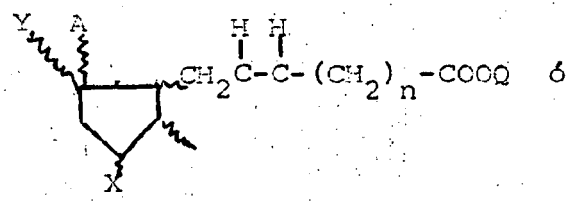
6



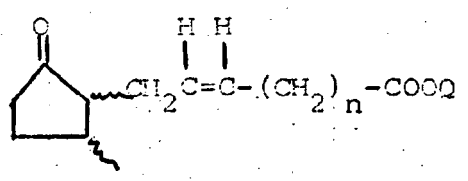
6



6



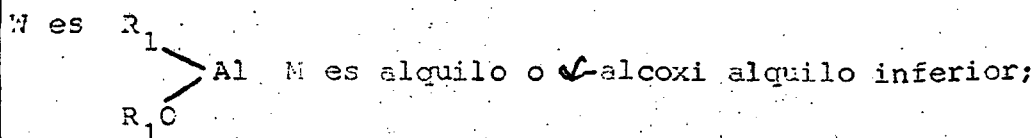
6



25

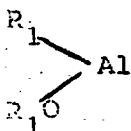
30

1 em que R<sub>1</sub> es alquilo inferior; Y es hidróxi, aciloxi o alcoxi;  
 A es hidrógeno; ó Y y A tomados juntos forman un oxo(O=); X -  
 es hidróxi, aciloxi o alcoxi; Q es hidrógeno o alquilo; y n -  
 es un número entero desde 2 a 5; R es alquilo, alqueniolo o -  
 5 aralquilo; halo es halógeno; y M es hidrógeno,  $\alpha$ -alcoxi alqui  
 lo inferior, alquilo o acilo con la condición de que, cuando



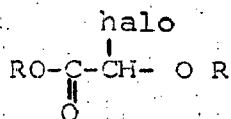
10 caracterizado porque comprende:

(i) cuando W es



la operación de reducir un halo-alcanoato de la fórmula

15



en que R y halo tienen los significados arriba definidos, el  
 correspondiente halo-alcanal hidrato, que estratado con halu-  
 20 ro acetilénico de magnesio, para dar una mezcla racémica de -  
 compuestos acetilénicos de haloalcanol, que son separados por  
 destilación fraccional después de conversión a los respecti-  
 vos ésteres de étalato, resolviéndose dichos ésteres en los -  
 antípodas ópticos por conversión a una sal de amina, que es -

25

hidrolizada por tratamiento con una base a los alcoholes ace-  
 tilénicos libres, que son convertidos a los respectivos alquil  
 éteres por tratamiento con un alquileo y un ácido mineral, -  
 cuyos éteres son tratados con alquilo de litio y después un -  
 alquil alcoxi aluminio haluro para dar el deseado acetiliuro

30

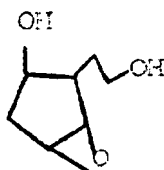
1 de aluminio halogenado;

(ii) cuando W es  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

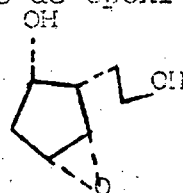


5

e Y y X son hidroxilo, tratar un compuesto de epoxi diol de la fórmula



6



10

con el arriba obtenido acetiluro halogenado de aluminio para dar el deseado compuesto de triol;

(iii) cuando W es



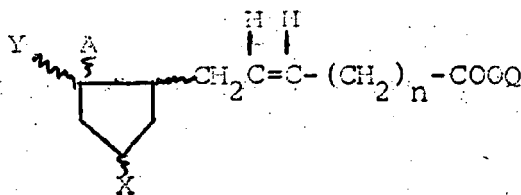
15

X es hidroxilo e Y y A conjuntamente representan un oxo para formar un compuesto de lactona, oxidando selectivamente el arriba obtenido compuesto de triol por tratamiento con platino y oxígeno y cuando X e Y son hidroxilo y A es hidrógeno, formar un hemiacetal, reduciendo el así obtenido compuesto de lactona con un hidruro de alquilo de aluminio;

20

(iv) cuando E es

25



es hidrógeno, X e Y son hidroxilo y A es hidrógeno,

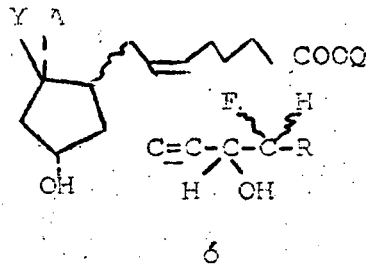
30



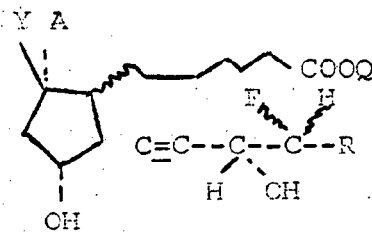
1 piado haluro ácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de la fórmulas

5



10

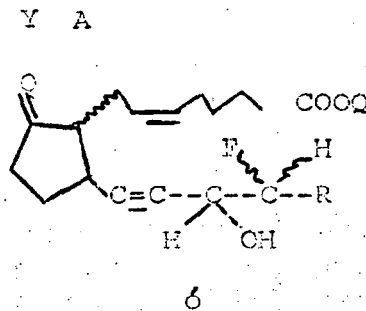


15

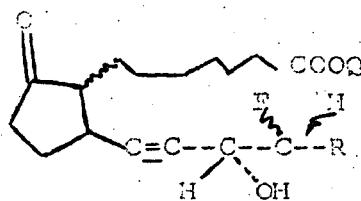
A, Y, Q y R son como se define en la reivindicación 1.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de la fórmula

20



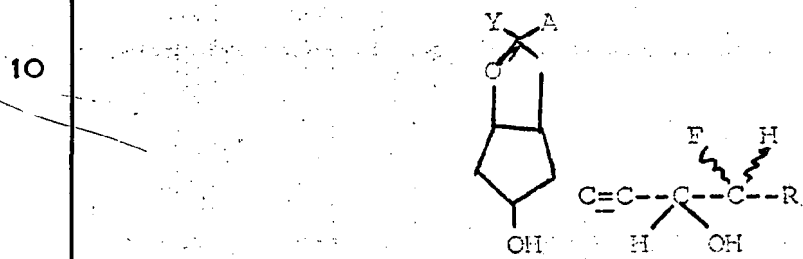
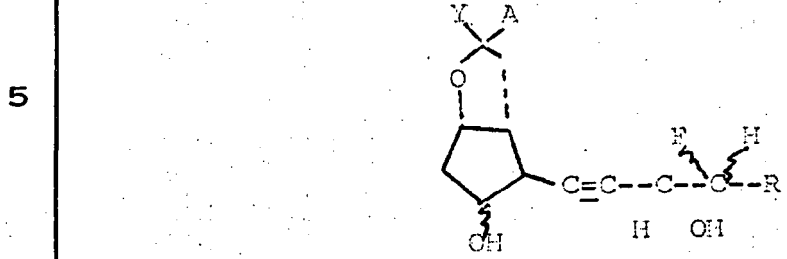
25



30

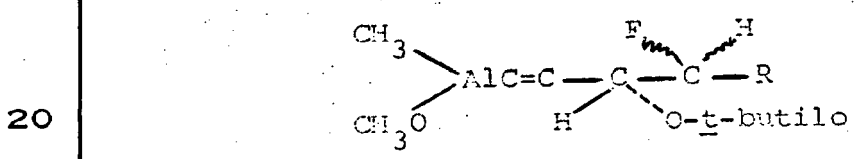
1 Q y R son como se define en la reivindicación 1.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de la fórmula



15 Y, A y R son como se define en la reivindicación 1.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de la fórmula

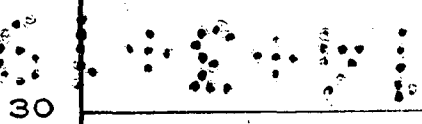


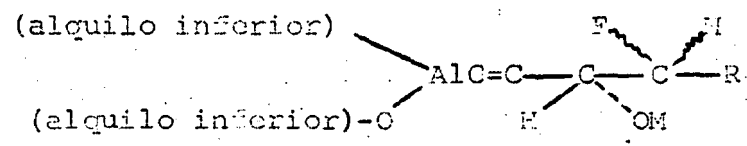
R es como se define en la reivindicación 1.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de la fórmula



con un compuesto de acetiliuro de aluminio de la fórmula





en que R y M son como se define en la reivindicación 1.

7.- Procedimiento para la preparación de compuestos farmacológicamente activos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva.

Consta la presente memoria de treinta y dos hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

MADRID

30 AGO 1976

CARLOS ROEB  
P. P.

Fdo: Pedro Melamoron

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30