

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES

11

21

22

NUMERO

468.510

10 A1

FECHA DE PRESENTACION

3 abril 1.978

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
783.998	4 abril 1.977	Estados Unidos

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

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE INTERFENILEN-8-AZA-9-DIOXOTIA-11,12-SECO-PROSTAGLANDINAS.

71 SOLICITANTE (S)

MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

126 East Lincoln Avenue - Rahway, New Jersey - Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

John B. Bicking y Edward J. Gragoe, Jr.

73 TITULAR (ES)

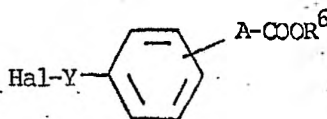
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

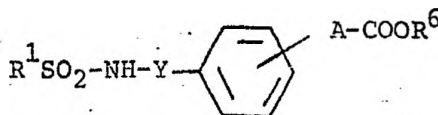
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

1 Se preparan interfenilen-8-aza-9-dioxotia-11,12-se-  
co-prostaglandinas mediante la alquilación en dos etapas  
del anión de una alquilsulfonamida inferior,  $R^1SO_2NH_2$ ,  
5 utilizando primero un compuesto de fórmula:



10 y en segundo lugar un compuesto de fórmula:



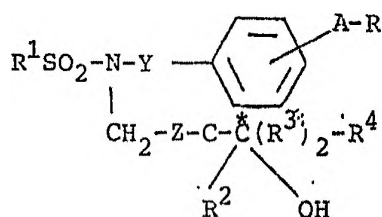
15 Los compuestos producidos presentan actividad vaso-  
dilatadora renal cuando se administran por vía oral y, por  
lo tanto, son útiles en el tratamiento de pacientes con  
trastornos renales.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

20 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de  
interfenilen-8-aza-9-dioxotia-11,12-seco-prostaglandina que  
pueden ser representados por la siguiente fórmula:

25

1



5

donde R está seleccionado entre el grupo formado por carboxi y una carboxisal que incorpora un catión farmacéuticamente aceptable como los cationes metálicos derivados de metales alcalinos, metales alcalino-térreos y aminas como amoniaco, aminas primarias y secundarias e hidróxidos de amonio cuaternario. Son cationes metálicos especialmente preferidos los derivados de metales alcalinos, v.g. sodio, potasio y litio.

R está también seleccionado entre alcóxicarbonilo (-COOR<sup>5</sup>) donde R<sup>5</sup> es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono.

A está seleccionado entre el grupo formado por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 0 (un enlace sencillo) o 2 u oximetileno (-O-CH<sub>2</sub>-) o vinileno (-CH=CH-).

Y está seleccionado entre el grupo formado por (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> donde n es 1, 3 o 4.

Los grupos Y y -A-R pueden estar situados en las posiciones orto, meta o para, uno con respecto a otro en el anillo bencénico y la suma de los elementos formadores de cadena (C y O) en A e Y está limitada a 3 o 4.

25

Z está seleccionado entre el grupo formado por etileno

1 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), vinileno (-CH=CH-) y etinileno (-C≡C-).

R<sup>1</sup> es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono.

R<sup>2</sup> está seleccionado independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y metilo.

5 R<sup>3</sup> está seleccionado independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y metilo.

R<sup>4</sup> es alquilo inferior de 3 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado (v.g. propilo, butilo, amilo, isoamilo, hexilo, 3,3-dimetilbutilo) o 3-butenilo.

10 Además, cuando R<sup>4</sup> es alquilo inferior y R<sup>2</sup> es metilo, pueden estar unidos entre sí (con abstracción de 2 átomos de hidrógeno) para formar un anillo carbocíclico de 6 a 9 miembros.

15 Asimismo, cuando R<sup>4</sup> es alquilo inferior y R<sup>2</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> puede estar unido al átomo de carbono que lleva el grupo R<sup>2</sup> y OH para formar un anillo carbocíclico de 5 a 8 miembros.

20 Se sobreentiende que el átomo de carbono marcado con un asterisco (\*) y, además, ciertos átomos de carbono incluidos en R<sup>4</sup>, son quirales. Los compuestos de esta invención incluyen los estereoisómeros individuales y las mezclas de estereoisómeros, cuya actividad biológica puede variar pero puede ser fácilmente determinada en los ensayos in vitro e in vivo aquí descritos.

25

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1 Los compuestos de fórmula I son interfenilen-8-aza-  
9-dioxotia-11,12-seco-prostaglandinas debido a una seme-  
5 janza formal entre las características estructurales de es-  
tos compuestos y las prostaglandinas naturales.

Las prostaglandinas constituyen una clase de ácidos  
grasos C<sub>20</sub> altamente funcionalizados. Se ha demostrado que  
aparecen extensamente a bajas concentraciones en los teji-  
dos de los mamíferos donde son rápidamente anabolizadas y  
10 catabolizadas y presentan un amplio espectro de actividades  
farmacológicas que incluyen papeles prominentes en (a) la  
hiperemia funcional, (b) la respuesta inflamatoria, (c) el  
sistema nervioso central, (d) el transporte de agua y elec-  
trolitos y (e) la regulación del AMP cíclico. Otros detalles  
15 relativos a las prostaglandinas pueden encontrarse en recien-  
tes revisiones de su química {J.E. Pike, Fortschr. Chem. Org.  
Naturst., 28, 313 (1970) y G.F. Bundy, A. Rep. In. Med. Chem., 7,  
157 (1972)}; bioquímica {J.W. Hinman, A. Rev. Biochem., 41,  
161 (1972)}; farmacología {J.R. Weeks, A. Rev. Pharm., 12, 317  
20 (1972)}; importancia fisiológica {E.W. Horton, Physiol. Rev.,  
49, 122 (1969)} y aplicación clínica general {J.W. Hinman,  
Postgrad. Med. J., 46, 562 (1970)}.

La aplicación potencial de las prostaglandinas natu-  
rales como agentes terapéuticos útiles en medicina en diver-  
25 sas enfermedades de los mamíferos es evidente pero presenta

1        tres formidables inconvenientes, a saber: (a) se sabe que  
las prostaglandinas son rápidamente metabolizadas in vivo  
en diversos tejidos de los mamíferos para formar una variedad  
de metabolitos que están desprovistos de la actividad biológica  
5        original deseada, (b) las prostaglandinas naturales están  
inherentemente desprovistas de la especificidad biológica que  
constituye un requisito de una droga útil y (c) aunque actual-  
mente se obtienen cantidades limitadas de prostaglandina por  
procedimientos químicos y bioquímicos, el coste de su produc-  
10        ción es extraordinariamente alto y, por consiguiente, su dis-  
ponibilidad es bastante restringida.

Por lo tanto, nuestro interés se ha centrado en sin-  
tetizar nuevos compuestos estructuralmente relacionados con  
las prostaglandinas naturales pero con las siguientes venta-  
15        jas únicas: (a) sencillez de síntesis conducente a un bajo  
coste de la producción; (b) especificidad de la actividad  
biológica y (c) mayor estabilidad metabólica de manera que  
resulten activas tanto por vía oral como parenteral.

20        Estas ventajas se han conseguido con los compuestos  
de esta invención.

Algunos de los compuestos presentan actividad vaso-  
dilatadora renal por administración oral y, por lo tanto,  
son útiles en el tratamiento de pacientes con trastornos  
renales. Dentro de este grupo están incluidos los pacientes  
25        de hipertensión, fallo renal, fallo cardiaco congestivo, glo-

1           mérulonefritis, uremia e insuficiencia renal crónica. Debido  
a su actividad vasodilatadora renal, los compuestos de esta  
invención mejoran la función renal tanto cuando se utilizan  
sólos como cuando se utilizan en combinación con otros agen-  
5           tes renales. Un ejemplo de compuesto con actividad vasodila-  
tadora renal es el ácido 4-{3-[N-(3-(1-hidrox ciclohexil)propil)metanosulfonamido]propil}benzoico.

          Además de su actividad como vasodilatadores renales,  
muchos compuestos de esta invención poseen propiedades adi-  
10           cionales útiles que aumentan su interés en el tratamiento de  
las enfermedades renales. Entre estas propiedades se encuen-  
tran efectos diurético, salurético, antihipertensor e immuno-  
regulador.

          En cuanto a las indicaciones de que los compuestos  
15           de esta invención pueden ser útiles en terapia como reguladores  
de la respuesta inmune, puede afirmarse que la base de su acti-  
vidad en este campo es su capacidad de estimular la formación  
de AMP cíclico en las células. Los agentes que aumentan la  
concentración celular de AMP cíclico, incluidas las prosta-  
20           glandinas E, interfieren con la respuesta inmune mediada por  
células por inhibición de la expresión linfocítica en respues-  
ta al antígeno, por inhibición de la liberación de mediadores  
patológicos a partir de linfocitos sensibilizados y por inhi-  
bición de la destrucción de las células objetivo por dichos  
25           linfocitos. Para poner de manifiesto que las prostaglandinas

1 análogas de esta invención presentan una actividad simi-  
lar pueden utilizarse diversos ensayos que se basan en la  
medida de alguna función del linfocito inmunológicamente com-  
petente. Por ejemplo, la liberación de linfokinas (proteínas  
5 que son agentes de inflamación y destrucción de los tejidos)  
de los linfocitos sensibilizados en cultivo es fuertemente  
inhibida por estos análogos a bajas concentraciones. Por lo  
tanto, es evidente que los compuestos de esta invención son  
aplicables al tratamiento de las enfermedades autoinmunes en  
10 cuya patogénesis está implicada una reacción inmune mediada  
por células. Estas enfermedades varían desde la dermatitis  
de contacto a enfermedades destructivas crónicas como artri-  
tis reumatoide y posiblemente esclerosis múltiple y lupus sis-  
témico eritematoso.

15 Como el rechazo de los órganos injertados se considera  
ser predominantemente un fenómeno inmune mediado por células,  
otro campo de utilidad de los compuestos de esta invención  
es en la prevención del rechazo de transplantes.

20 Los compuestos de esta invención pueden ser administra-  
dos por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, rec-  
tal o por aerosolización en forma de implantaciones estériles  
de acción prolongada. Pueden ser formulados en diversas compo-  
siciones farmacéuticas con vehículos no tóxicos para este fin.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden ser suspensiones  
o soluciones inyectables estériles o tabletas o cápsulas sólidas.

1        das farmacéuticamente aceptables, administrables por vía  
oral; las composiciones también pueden utilizarse en adminis-  
tración sublingual o en forma de supositorios. Es especialmen-  
te ventajoso formular composiciones en dosis unitarias para  
5        sencillez y economía de administración y uniformidad de poso-  
logía. El término "dosis unitaria" en el sentido utilizado  
aquí se refiere a las unidades físicamente discretas adecua-  
das como dosis unitarias para el hombre y los animales, conte-  
niendo cada unidad una cantidad predeterminada de sustancia  
10        activa calculada para producir el efecto biológico deseado,  
en asociación con los vehículos farmacéuticos adecuados.

Ilustrativamente, una composición inyectable estéril  
puede encontrarse en forma de suspensión o solución acuosa  
u oleaginosas.

15        La composición inyectable estéril puede ser una sus-  
pensión o solución acuosa u oleaginosas. Las suspensiones pueden  
formularse mediante los métodos conocidos, empleando agentes  
dispersantes, humectantes y suspensores adecuados. Las solu-  
ciones se preparan análogamente a partir de la forma salina  
20        del compuesto. Para los animales de laboratorio, preferimos  
utilizar coadyuvante de Freund incompleto o solución salina  
estéril (9 %) como vehículo. Para uso humano parenteral, por  
ejemplo intramuscular, intravenoso o por perfusión localiza-  
da, el diluyente puede ser un vehículo acuoso estéril que  
25        contiene un preservativo, por ejemplo metilparaben, propil-

1 paraben, fenol y clorobutanol. El vehículo acuoso también  
puede contener cloruro sódico, preferiblemente en la pro-  
porción isotónica así como un agente suspensor, por ejemplo  
goma arábiga, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, monoglicé-  
5 cérico acetilado (existente en el mercado con el nombre de  
Myvacet de la Distillation Products Industry, división de  
la Eastman Kodak Company), monometilglicérico, dimetilglicé-  
rido o un polisorbitano de peso molecular moderadamente alto  
(que se encuentra en el mercado con los nombres de Tween o  
10 Span de Atlas Powder Company, Wilmington, Delaware). Otros  
materiales empleados en la preparación de composiciones químio-  
terapéuticas que contienen el compuesto pueden ser el gluta-  
tion, el 1,2-propanodiol, el glicerol y la glucosa. Además,  
el pH de la composición se ajusta empleando una solución  
15 acuosa como tri(hidroximetil)aminometano (tampón Tris).

También pueden utilizarse vehículos farmacéuticos  
oleosos ya que disuelven al compuesto y permiten emplear  
altas dosis. Normalmente se utilizan muchos vehículos oleosos  
en farmacia, por ejemplo aceite mineral, manteca, aceite de  
20 algodón, aceite de cacahuet, aceite de sésamo o similares.

Las composiciones acuosas u oleosas, se preparan pre-  
feriblemente a una concentración comprendida entre 2 y 50 mg/  
ml. Las concentraciones más bajas requieren cantidades innece-  
sarias de líquido. Las concentraciones superiores a 50 mg/ml  
25 son difíciles de mantener y es preferible evitarlas.

1 Las formas de administración oral de la droga tam-  
bién pueden prepararse para animales de laboratorio o pa-  
cientes humanos siempre que estén encapsuladas para su dis-  
pensación en el intestino. La droga es sometida a descomposi-  
5 ción enzimática en el medio ácido del estómago. Pueden utili-  
zarse las mismas dosis para las formas inyectables; sin embar-  
go, pueden emplearse proporciones incluso mayores para compen-  
sar la biodegradación durante su transporte. En general, pue-  
de prepararse una dosis unitaria sólida conteniendo de 0,5  
10 a 25 mg de ingrediente activo.

Cualquiera que sea la forma de administración, se  
utilizan dosis comprendidas aproximadamente entre 0,10 y  
20 mg/kg de peso corporal y preferiblemente de 1 a 10 mg/kg/  
día, administradas de una a cuatro veces al día, dependiendo  
15 la dosis exacta de la edad, peso y estado del paciente y de  
la frecuencia y vía de administración.

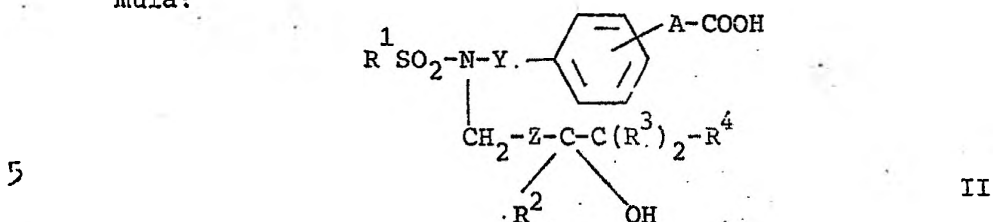
El bajo coste y la accesibilidad de los compuestos  
de esta invención los hace especialmente prometedores para  
aplicaciones en veterinaria, en cuyo campo su utilidad es  
20 comparable a la encontrada en medicina humana.

#### MÉTODOS DE SÍNTESIS

##### A. Síntesis general

Los nuevos compuestos que se obtienen por los procedi-  
mientos de síntesis primarios empleados en esta invención  
25 son los de fórmula I donde R es carboxi. Estos compuestos,

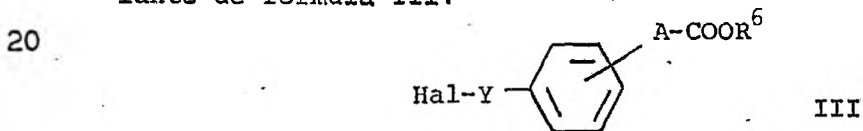
1 por lo tanto, pueden ser representados por la siguiente fórmula:  
mula:



donde A, Y, R<sup>1</sup>, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los definidos para la fórmula I.

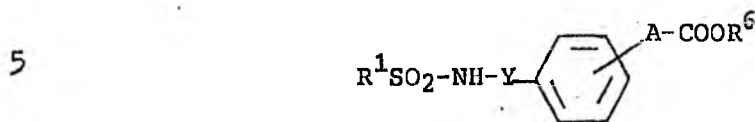
10 El método general de síntesis consta de tres etapas.

1. Una alquil (inferior)sulfonamida, R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, se convierte en su anión, R<sup>1</sup>SO<sub>2</sub>NH<sup>-</sup>, por tratamiento con una base fuerte, preferiblemente hidruro sódico, en un disolvente aprótico o mezcla disolvente adecuados, como dimetilformamida, glima, diglima o dimetilformamida-benceno. Habitualmente es necesario calentar para convertir la sulfonamida en su anión, siendo especialmente ventajosas unas temperaturas comprendidas entre 50 y 95°C. Después el anión se trata con un agente alquilante de fórmula III:



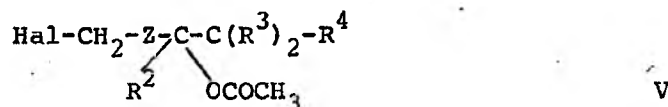
25 donde R<sup>6</sup> es alquilo inferior de cadena lineal, preferiblemente etilo o metilo, Hal es cloro, bromo o yodo y A e Y son los definidos anteriormente. La reacción de desplazamiento del anión

1 con III requiere generalmente calentar a 60-90°C durante  
periodos de 4 a 20 horas. El producto obtenido en esta  
reacción puede ser representado por la fórmula IV:

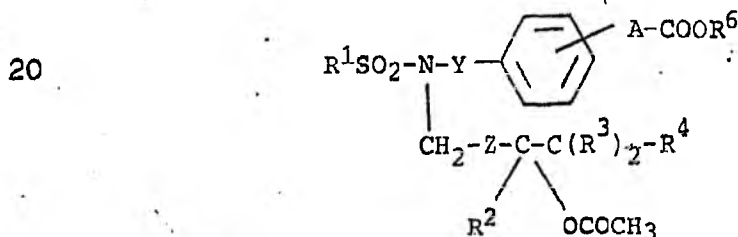


IV

2. Después la sulfonamida alquilada IV se convierte  
en su anión por tratamiento con una base fuerte, preferible-  
mente hidruro sódico, en los disolventes y a las temperaturas  
10 descritas para la operación similar de la etapa 1. El anión  
en solución se trata con un agente alquilante de fórmula V:



donde Hal es cloro, bromo o yodo y Z,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los  
definidos anteriormente. Generalmente es necesario calentar  
a 80-100°C durante 8 a 30 horas para esta reacción. El pro-  
ducto obtenido puede ser representado por la fórmula VI:



VI

25 Debe observarse que el orden de alquilación carece  
de importancia. Así, puede obtenerse el compuesto VI por

1 alquilación primero de  $R^1SO_2NH_2$  con V y después con III.

3. La tercera etapa es la hidrólisis de las funciones  
ésteres protectoras de los intermediarios VI para dar los  
hidroxiácidos de esta invención de fórmula II. Esta hidró-  
5 lisis puede realizarse en condiciones ácidas (ácido acético -  
ácido clorhídrico diluído) pero las condiciones preferidas  
para la hidrólisis consisten en disolver los intermediarios  
VI en una mezcla de una solución acuosa de hidróxido sódico  
al 5-10 % y metanol o etanol y dejandó que la hidrólisis trans-  
10 curra a 25-60°C durante un periodo de 4 a 24 horas.

B. Derivatización de los productos de fórmula II

1. Cuando los grupos A o Z en los agentes alquilantes  
III y V están insaturados (es decir, contienen dobles o tri-  
15 ples enlaces), los productos II derivados de ellos serán  
insaturados; es decir, contendrán uno o más dobles o triples  
enlaces en los grupos A y Z. Estos productos pueden ser hidro-  
genados sobre catalizadores de platino o paladio para formar  
productos saturados de esta invención de fórmula II donde A  
y Z son etileno.

20 2. Para obtener carboxisales, los ácidos II se di-  
suelven en un disolvente como etanol, metanol, glicina y simi-  
lares y la solución se trata con un hidróxido o alcóxido  
alcalino o alcalino-térreo apropiado para formar la sal me-  
tálica o con una cantidad equivalente de amoniaco, una amina  
25 o un hidróxido de amonio cuaternario para formar la sal amf-

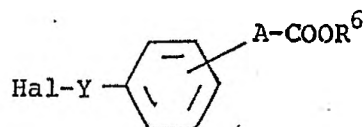
1 nica. En todos los casos, la sal se separa de la solución  
o puede ser recuperada por evaporación del disolvente. Pueden  
prepararse soluciones acuosas de las sales tratando una sus-  
5 pensión acuosa de II con una cantidad equivalente de un hidró-  
xido de metal alcalino o alcalino-térreo o amoniacó, una ami-  
na o un hidróxido amónico cuaternario.

3. Para obtener carboxiésteres (es decir, compuestos  
de fórmula I donde R es COOR<sup>5</sup>), los productos ácidos II se  
tratan preferiblemente en éter con una solución etérea del  
10 diazoalcano apropiado. Por ejemplo, los ésteres metílicos  
se obtienen por reacción de II con diazometano.

C. Preparación de reactivos

1. Los reactivos III que responden a la siguiente  
fórmula general:

15



III

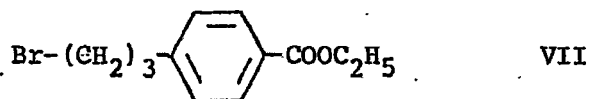
20 donde Hal, R<sup>6</sup>, A e Y son los descritos anteriormente, consti-  
tuyen un amplio grupo de compuestos algunos de los cuales  
han sido descritos en la literatura química. No puede pres-  
cribirse ningún método individual general de síntesis para  
el resto de estos compuestos; puede seleccionarse una gran  
25 variedad de reacciones orgánicas conocidas para su prepara-  
ción, que dependen de la longitud y naturaleza de las cade-

1 nas A e Y y de la orientación de estas cadenas en el anillo  
bencénico (orto, meta o para). Los siguientes ejemplos se  
han elegido para ilustrar los procedimientos que resultan más  
útiles en la preparación de los reactivos III.

5 a. Reactivos III con orientación para

(1) Cuando Hal es Br, R<sup>6</sup> es etilo, A es (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (un  
enlace sencillo), Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> y A e Y se encuentran en orienta-  
ción para, el reactivo III es el 4-(3-bromopropil)benzoato  
de etilo (VII):

10

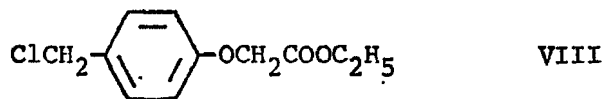


15

Para preparar el compuesto VII, el 3-bromopropil-  
benceno es acilado con cloruro de acetilo en presencia de  
cloruro de aluminio; la acetofenona resultante se oxida con  
hipobromito sódico a ácido 4-(3-bromopropil)benzoico y el  
ácido se esterifica con etanol y un catalizador ácido mine-  
ral para formar el compuesto VII.

20

(2) Cuando Hal es Cl, R<sup>6</sup> es etilo, A es oximetileno,  
Y es CH<sub>2</sub> y A e Y están en orientación para, el reactivo III  
es el 4-clorometilfenoxiacetato de etilo (VIII):



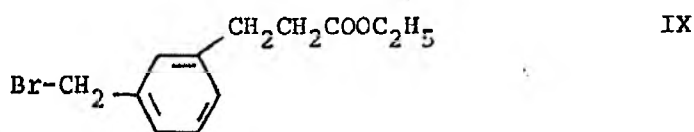
25

El reactivo VIII se prepara por clorometilación de

1 fenoxiacetato de etilo, que consiste en calentar el fenoxi-  
acetato de etilo con formaldehído y ácido clorhídrico con-  
centrado.

b. Reactivos III con orientación meta

5 (1) Cuando Hal es Br, R<sup>6</sup> es etilo, A es (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Y es  
CH<sub>2</sub> y A e Y están en posición meta, el reactivo III es m-bro-  
mometilhidrocinnamato de etilo (IX):

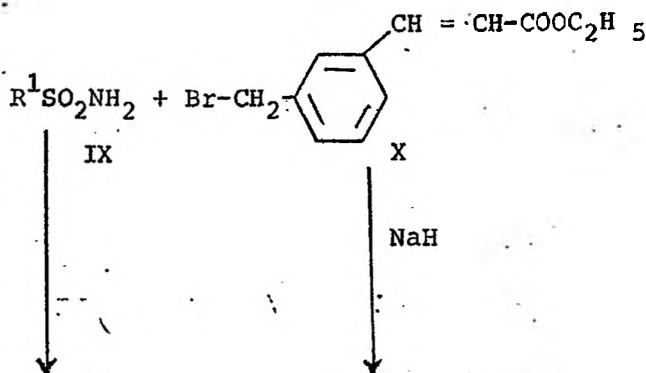


10

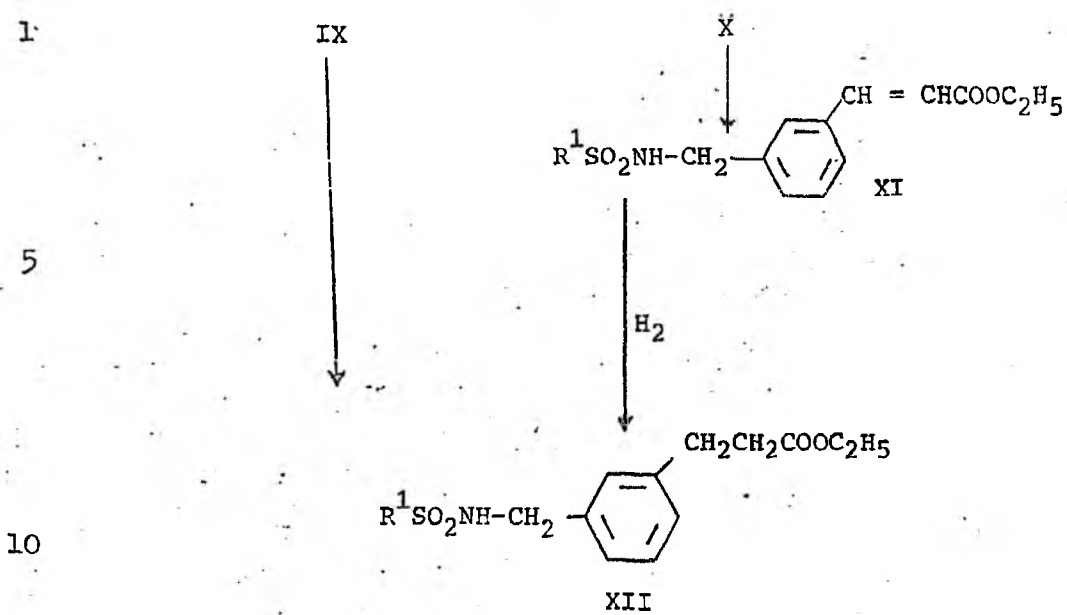
Como el reactivo IX es difícil de preparar, es ven-  
tajoso utilizar su equivalente funcional, el reactivo X  
mostrado a continuación. La alquilación de una alcanosul-  
fonamida con X da lugar a la formación del producto XI que  
puede ser hidrogenado para formar el mismo intermediario  
XII que se obtendría por alquilación de la sulfonamida con  
el producto IX.

15

20

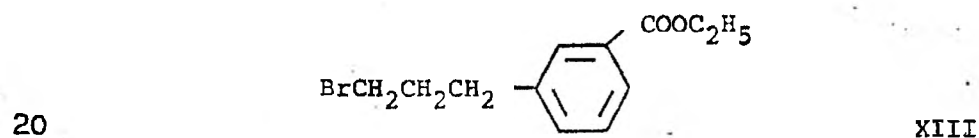


25



El reactivo X (m-bromometilcinamato de etilo) se prepara por reacción de N-bromosuccinimida con m-metilcinamato de etilo en solución en tetracloruro de carbono.

15 (2) Cuando Hal es Br, A es  $(\text{CH}_2)_0$ ,  $\text{R}^6$  es etilo, Y es  $(\text{CH}_2)_3$  y A e Y están en orientación meta, el reactivo III es 3-(3-bromopropil)benzoato de etilo (XIII):

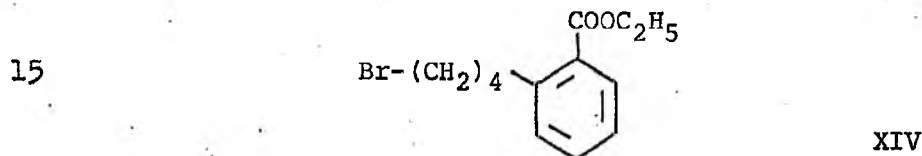


25 El compuesto XIII se prepara mediante la siguiente serie de reacciones: (1) el m-toluoato de etilo se bromo con N-bromosuccinimida en  $\text{CCl}_4$  para formar 3-bromometilbenzoato de etilo; (2) el compuesto bromado se trata con bis-t-butil-

1 malonato sódico y el producto se calienta en tolueno con  
una cantidad catalítica de un ácido fuerte (preferiblemente  
ácido p-toluensulfónico) para producir la eliminación y des-  
carboxilación y formar ácido m-etoxicarbonilhidrocinámico;  
5 (3) este último compuesto se hace reaccionar con cloruro de  
tionilo y el cloruro de ácido resultante se reduce con bo-  
rohidruro sódico o potásico para dar 3-(3-hidroxipropil)ben-  
zoato de etilo; (4) el hidroxíéster se trata con tribromuro  
de fósforo en éter para formar el reactivo XIII.

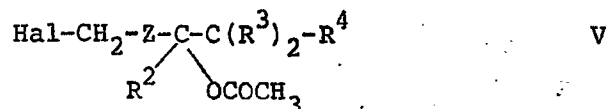
10 c. Reactivos III con orientación orto

Cuando Hal es Br, R<sup>6</sup> es etilo, A es (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, Y es  
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> y A e Y están en orientación orto, el reactivo III  
es 2-(4-bromobutil)benzoato de etilo (XIV):



20 El compuesto XIV se prepara mediante la siguiente se-  
rie de reacciones: (1) el ácido o-toluico se convierte en  
su dianión con litio-diisopropilamida; (2) el dianión se  
trata con bromuro de 4-(tetrahidropiranioloxi)butilo y el  
alquilato crudo se calienta con etanol y una cantidad cata-  
lítica de ácido mineral para formar 2-(4-hidroxibutil)ben-  
zoato de etilo; (3) el hidroxíéster en éter se trata con  
25 tribromuro de fósforo para formar el reactivo XIV.

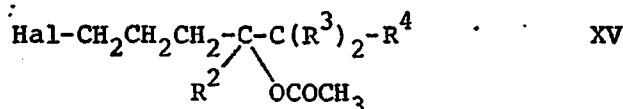
1                    2. El reactivo V de la siguiente fórmula general:



donde Hal, Z, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los descritos anteriormente,

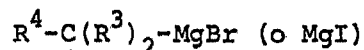
5                    se prepara: por procedimientos que están seleccionados principalmente basándose en la naturaleza del grupo Z.

a. Cuando Z es etileno, los reactivos V pueden ser representados por la fórmula general XV:



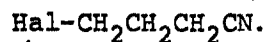
10

(1) En un procedimiento general que resulta útil cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno, se hace reaccionar un reactivo de Grignard



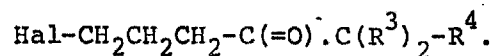
15

en éter o tetrahydrofurano con un 4-halobutironitrilo,

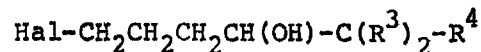


La imina que se produce inmediatamente se hidroliza en una solución acuosa ácida para formar cetonas de fórmula:

20



Las cetonas se reducen a los alcoholes

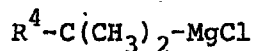


con borohidruro sódico o potásico, en un disolvente adecuado como metanol, etanol o diglima. Por acetilación de estos alcoholes, preferiblemente con anhídrido acético, se obtie-

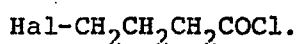
25

1       nen los reactivos XV donde  $R^2$  es H.

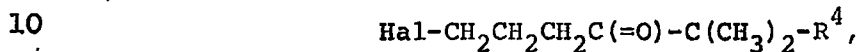
(2) Una variante del primer procedimiento que es especialmente útil cuando ambos grupos  $R^3$  son metilo y  $R^2$  es hidrógeno, consiste en hacer reaccionar los reactivos de Grignard de fórmula:



con cloruros de 4-halobutirilo,

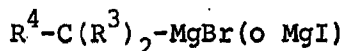


Las cetonas resultantes,

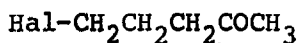


se reducen a los alcoholes y se acetilan como antes para formar los reactivos XV donde  $R^3$  es metilo y  $R^2$  es H.

(3) Un procedimiento útil en la preparación de los reactivos XV donde  $R^2$  es metilo consiste en hacer reaccionar los reactivos de Grignard

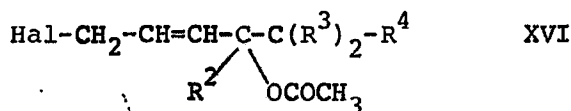


con halocetonas



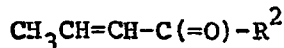
20       y tratar el complejo de Grignard resultante con anhídrido acético para formar los reactivos XV donde  $R^2$  es metilo.

b. Cuando Z es vinileno, los reactivos V pueden representarse por la fórmula general XVI:

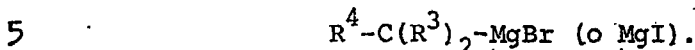


25       Un método especialmente útil para la preparación de

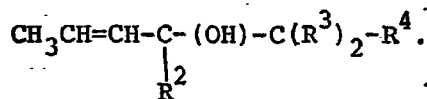
1 los reactivos XVI consiste en tratar un compuesto carbonílico  
α,β-insaturado



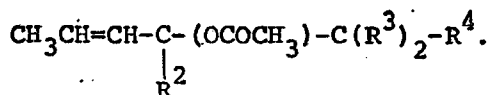
con reactivos de Grignard



Los productos de esta reacción, obtenidos después  
del tratamiento habitual, son de fórmula:

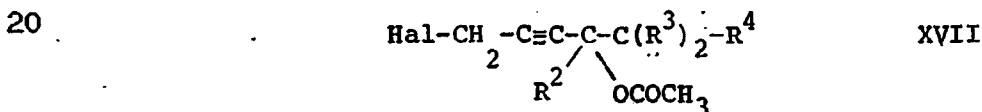


10 Estos alcoholes son acetilados, preferiblemente con  
anhídrido acético, para formar los intermediarios acetoxi



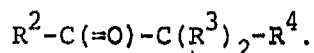
15 Estos intermediarios se dejan reaccionar con N-bro-  
mosuccinimida en tetracloruro de carbono a 50-60°C durante  
hasta 5 horas para efectuar la bromación alílica y formar  
los reactivos XVI.

c. Cuando Z es etinileno, los reactivos V pueden ser  
representados por la fórmula general XVII:

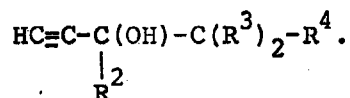


25 Los reactivos XVII se preparan por un procedimiento  
que presenta además la ventaja adicional de que puede utili-  
zarse para la preparación de los compuestos donde  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^2$   
(metilo) están unidos entre sí para formar anillos carbocí-

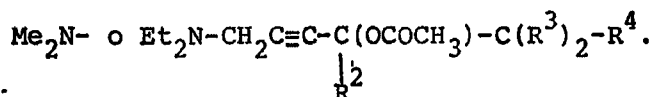
1 clicos. Los materiales de partida para el procedimiento  
son los aldehidos o cetonas de fórmula:



5 Son ejemplos de estos aldehidos y cetonas el hexanal,  
2-metilhexanal, 2-heptanona y (cuando R<sup>4</sup> está unido a R<sup>2</sup>  
cuando R<sup>2</sup> es metilo o con el carbono que lleva el grupo R<sup>2</sup> =  
hidrógeno como se ha indicado antes) ciclohexanona o ciclo-  
octanona. Estos aldehidos o cetonas se hacen reaccionar  
con acetiluro de litio o bromuro de etinilmagnesio para for-  
10 mar alcoholes de fórmula:



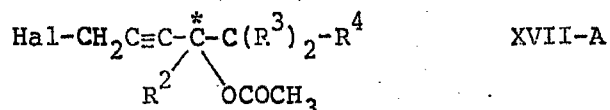
15 Estos alcoholes son acetilados, preferiblemente con  
anhídrido acético, en solución en piridina. Los acetatos re-  
sultantes se calientan con formaldehido (introducido prefe-  
riblemente en forma de paraformaldehido) y dimetilamina o  
dietilamina para formar las aminas de fórmula:



20 Las aminas se hacen reaccionar con bromuro de cianó-  
geno, preferiblemente en solución etérea a 25-35°C y duran-  
te 8 a 24 horas, para formar los reactivos XVII.

25 Este procedimiento es también especialmente útil en  
la preparación de los agentes acilantes XVII utilizados pa-  
ra la síntesis de los compuestos de fórmula II, donde el

1 átomo de carbono quiral que lleva el grupo R<sup>2</sup> y OH está  
exclusivamente en la configuración R o S. Estos agentes  
alquilantes pueden ser representados por la fórmula XVII-A:

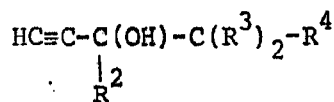


5

donde el asterisco indica un átomo de carbono que está  
"resuelto", es decir, que se encuentra exclusivamrnte en la  
configuración R o en la configuración S.

En la síntesis del compuesto XVII-A, los alcoholes  
antes mencionados

10



pueden ser resueltos en sus constituyentes enantiómeros R  
y S. Los métodos utilizados para la resolución están descri-  
tos con todo detalle por A.W. Ingersoll in Organic Reactions,  
vol. II, R. Adams Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York,  
N.Y., 1944, pág. 376. Los alcoholes enantioméricos, una  
vez obtenidos, se transforman en los intermediarios XVII-A  
exactamente en la forma antes descrita.

15

20

#### EJEMPLO 1

Preparación de ácido 4-{3-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfona-  
mido]propil}benzoico

Etapas A (1): Preparación de p-(3-bromopropil)acetofenona

25

Una suspensión de 84 g (0,63 moles) de cloruro de  
aluminio en una mezcla de 45 ml de cloruro de acetilo y

1 300 ml de disulfuro de carbono, bajo nitrógeno, se enfría  
en un baño de hielo y se trata gota a gota, a lo largo  
de 30 minutos, con una mezcla de 119,5 g (0,60 moles) de  
bromuro de 3-fenilpropilo y 93 ml de cloruro de acetilo.  
5 Al terminar la adición, la temperatura es de 5-10°C y se  
obtiene una solución parda. Se retira el baño de refri-  
geración y se continúa agitando a la temperatura ambiente  
durante 2 horas.

La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de  
10 600 g de hielo finamente machacado y 60 ml de ácido clorhí-  
drico concentrado. El aceite resultante se extrae en éter  
y los extractos combinados se lavan bien con agua y des-  
pués se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Los disol-  
ventes se separan a presión reducida, seguido de arrastre  
15 con benceno, para dar 105,6 g (teórico: 144,68 g) de un  
aceite residual rojo anaranjado pálido. Este aceite se des-  
tila en un aparato Claisen de 250 ml, sin columna, para  
dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo  
pálido, rendimiento 119,6 g (83 %), p.e. 185-187°C/14 mm.

20 Etapa A (2): Preparación de ácido p-(3-bromopropil)benzoico

Una solución de 163,68 g (4,092 moles) de hidróxido  
sódico en 1400 ml de agua y 1000 ml de dioxano se enfría  
en un baño de hielo y sal a 15°C y se trata gota a gota, a  
lo largo de 30 minutos, con 238,10 g (1,488 moles) de bromo  
25 a 10-15°C. Después se añaden gota a gota, a lo largo de una

1 hora, 119,60 g (0,496 moles) de p-(3-bromopropil)acetofeno-  
na, a 5-10°C, con buena agitación. Se continúa agitando a  
0-5°C hasta que se agota el hipobromito. El tiempo requere-  
rido es 2 horas.

5 La solución reaccionante se acidula con un exceso de  
ácido clorhídrico concentrado. El líquido que sobrenada se  
decanta de un semisólido que se separa. El semisólido se  
disuelve en éter y la solución etérea se lava bien con agua  
y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se separa  
10 el éter a presión reducida para dar un residuo semisólido.  
El semisólido residual se agita con éter de petróleo. El  
sólido blanco resultante se recoge por filtración y se lava  
con éter de petróleo. El rendimiento del compuesto del tí-  
tulo es de 100,8 g (84 %), p.f. 115-118°C. (Referencia bi-  
15 bliográfica: F.F. Blicke y W.M. Lillienfeld, J.Am.Chem.Sóc.,  
65, 228 (1943) da un punto de fusión de 118-120°C después  
de recristalizar en una mezcla de benceno y éter de petróleo).  
Etapa A (3): Preparación de 4-(3-bromopropil)benzoato de etilo

20 Una mezcla de 100,8 g (0,41 moles) de ácido p-(3-bro-  
mopropil)benzoico, 290 ml de benceno, 60 ml de etanol y  
1,4 ml de ácido sulfúrico concentrado se calienta a reflujo  
bajo un separador de agua Dean-Stark hasta que cesa el des-  
prendimiento de agua. El tiempo requerido es de 23 horas.

25 La mezcla de reacción fría se lava con 230 ml de  
agua, 115 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y

1 230 ml de agua y después se seca sobre sulfato magnésico  
anhidro. Los disolventes se separan a presión reducida pa-  
ra dar 113,4 g (teórico: 111,18 g) de un aceite residual  
rojo anaranjado pálido. Este aceite se destila en un apa-  
5 rato Claisen de 250 ml, con una columna Vigreux de 15 cm,  
para dar el compuesto del título en forma de aceite incol-  
oro, rendimiento 99,0 g (89 %), p.e. 136-139°C/0,05 mm.

Etapa B: Preparación de N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamida

Se suspenden 2 g (0,083 moles) de hidruro sódico en  
10 60 ml de benceno y 120 ml de dimetilformamida. Se añaden  
7,6 g (0,08 moles) de metanosulfonamida y la suspensión se  
calienta en un baño de vapor durante 2 horas. Después la  
mezcla se enfría en un baño de hielo y se añaden gota a go-  
ta 18,5 g (0,084 moles) de 1-cloro-4-acetoxinonano agitando  
15 a lo largo de una hora. La suspensión se calienta en un ba-  
ño de vapor durante 20 horas y se separa entre acetato de  
etilo y agua. Después de lavar con agua, la capa orgánica  
se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación del  
acetato de etilo a vacío y destilación a través de una co-  
20 lumna corta se obtiene el compuesto del título, 11,6 g (52%),  
p.e. 182-185°C/0,08 mm.

Análisis para  $C_{12}H_{25}NO_4S$ :

Calculado : C, 51,58; H, 9,02; N, 5,01

Encontrado: C, 52,33; H, 8,84; N, 4,91.

25

---

1 Etapa C: Preparación de 4-{3-[N-(4-acetoxinonil)metanosul-  
fonamido]propil}benzoato de etilo

Una suspensión de 0,85 g (0,0354 moles) de hidruro  
sódico en una mezcla disolvente de 16 ml de benceno y 16 ml  
5 de dimetilformamida se trata gota a gota, a lo largo de  
15 minutos, con 9,00 g (0,0322 moles) de N-(4-acetoxinonil)-  
metanosulfonamida. Se continúa agitando durante 15 minutos  
más. Después se añaden gota a gota, a lo largo de 15 minu-  
tos, 9,60 g (0,0354 moles) de 4-(3-bromopropil)benzoato de  
10 etilo. La mezcla se calienta a 90°C durante una hora y se  
mantiene a 90°C durante 2 horas.

La mezcla de reacción enfriada se trata con 65 ml de  
agua y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae  
con éter. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan con  
15 solución saturada de cloruro sódico y después se secan sobre  
sulfato magnésico anhidro. Los disolventes se separan a va-  
cío para dar el compuesto del título en forma de aceite re-  
sidual. El rendimiento es de 15,12 g.

20 RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,02 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO), 2,68 (3H, s,  
CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 3,17 (4H, triplete superpuesto CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 4,33 (2H,  
q, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,92 (1H, m, HCOCOCH<sub>3</sub>).

Etapa D: Preparación de ácido 4-{3-[N-(4-hidroxinonil)meta-  
nosulfonamido]propil}benzoico

25 Se añaden 15,12 g (0,0322 moles) de 4-{3-[N-(4-aceto-  
xinonil)etanosulfonamido]propil}benzoato de etilo a una so-

1        lución de 3,86 g (0,966 moles) de hidróxido sódico en 18 ml  
de agua y 162 ml de metanol. La solución resultante se ca-  
lienta a reflujo durante 2 horas.

5        El metanol se separa a vacío. El residuo se disuelve  
en 150 ml de agua y se acidula con ácido clorhídrico con-  
centrado hasta el punto de viraje del rojo congo. El sólido  
blanco resultante se recoge y seca. El rendimiento del  
compuesto del título es de 12,87 g (100 %), p.f. 74-80°C.  
Por recristalización en cloruro de butilo se obtienen  
10       8,73 g (68 %) de cristales blancos con aspecto de mica, p.f.  
102,5-103,5°C.

RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2,82 (3H, s, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 3,17 (4H,  
tripletes superpuestos, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,63 (1H, m, HCOH), 6,80  
(2H, s, OH y COOH).

15       Análisis para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S:

Calculado : C, 60,12; H, 8,33; N, 3,50

Encontrado: C, 60,20; H, 8,12; N, 3,47

#### EJEMPLO 2

#### Preparación de ácido 4-{3-[N-(4-hidroxifenil)etanosulfoná- mido]propil}benzoico

20

Este compuesto se prepara mediante la serie de reac-  
ciones descritas en el Ejemplo 1, a excepción de que en la  
Etapa B se emplea una cantidad equivalente de etanosulfona-  
mida en lugar de la metanosulfonamida empleada en el Ejem-  
25       plo 1. Por lo tanto, el producto de la Etapa B de este ejem-

1 plo es la N-(4-acetoxinonil)etanosulfonamida. El producto  
de la Etapa C es el 4-{3-[N-(4-acetoxinonil)etanosulfonami-  
do]propil}benzoato de etilo y el de la Etapa D es el ácido  
4-{3-[N-(4-hidroxinonil)etanosulfonamido]propil}benzoico.

5

EJEMPLO 3

Preparación de ácido 4-{3-[N-(4-hidroxi-2-nonenil)metano-  
sulfonamido]propil}benzoico.

Etapa A: Preparación de 4-(3-metanosulfonamidopropil)benzoato  
de etilo

10

Una suspensión de 1,76 g (0,0735 moles) de hidruro  
sódico en una mezcla disolvente de 50 ml de benceno y 50 ml  
de dimetilformamida se trata de una sola vez con 6,66 g  
(0,070 moles) de metanosulfonamida. La mezcla se calienta  
a 90°C durante 2,5 horas, se enfría a 25°C y se trata de una  
sola vez con 19,04 g (0,070 moles) de 4-(3-bromopropil)ben-  
zoato de etilo. Después la mezcla se calienta a 90°C duran-  
te 28 horas con buena agitación.

15

20

La mezcla de reacción enfriada se trata con 200 ml  
de agua y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se ex-  
trae con éter. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan  
con solución saturada de cloruro sódico y después se secan  
sobre sulfato magnésico anhidro. Los disolventes se separan  
a vacío para dar 19,24 g de un aceite naranja residual. El  
aceite se purifica por cromatografía en columna de gel de  
sílice con metanol al 2 % en cloroformo como eluyente. Una

25

1 fracción oleosa inicial de color amarillo pálido, de 4,70 g,  
que presenta una mancha única de  $R_f = 0,56$  por cromatografía  
en capa fina de gel de sílice con metanol al 2 % en cloro-  
formo como eluyente, resulta ser el subproducto bis-alqui-  
5 lado. El compuesto del título se obtiene como aceite amari-  
llo pálido, 6,97 g, que presenta una mancha única de  $R_f =$   
0,30 por cromatografía en capa fina de gel de sílice con  
metanol al 2 % en cloroformo como eluyente.

10 RMP ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t,  $COOCH_2CH_3$ ), 1,97 (2H, m,  
 $CH_2CH_2CH$ ), 2,68 (2H, t,  $CH_2C_6H_4$ ), 2,93 (3H, s,  $CH_3SO_2$ ),  
3,15 (2H, m,  $NHCH_2$ ), 4,35 (2H, q,  $COOCH_2CH_3$ ), 4,88 (1H, m,  
NH), 7,22 (2H, d, 3,5-H fenílico), 7,92 (CH, d, 2,6-H fenílico).

Etapa B: Preparación de 4-{3-[N-(4-acetoxi-2-nonenil)metano-  
sulfonamido]propil}benzoato de etilo

15 Una suspensión de 1,2 g (0,05 moles) de hidruro só-  
dico en 50 ml de benceno y 50 ml de dimetilformamida se tra-  
ta con 14,3 g (0,05 moles) de 4-(3-metanosulfonamidopropil)  
benzoato de etilo. La mezcla se calienta a 90°C durante  
2,5 horas y después se enfría a 25°C y se trata con 13,2 g  
20 (0,05 moles) de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno. Después la mez-  
cla se agita y se calienta a 90°C durante 8 horas.

25 La mezcla de reacción se enfría, se trata con 250 ml  
de agua y la capa orgánica se separa, se lava con agua y  
salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente  
se separa a vacío. El aceite residual, constituido por el

1 compuesto del título crudo, se cromatografía en una columna  
que contiene 350 g de gel de sílice eluyendo con una solu-  
ción al 2 % de metanol en cloroformo. El compuesto del títu-  
lo, purificado de esta manera, se obtiene en forma de aceite  
5 viscoso amarillento.

Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-[N-(4-hidroxi-2-nonenil)-  
metanosulfonamido]propil}benzoico

Se agregan 23,4 g (0,05 moles) de 4-{3-[N-(4-aceto-  
xi-2-nonenil)metanosulfonamido]propil}benzoato de etilo a  
10 una solución de 6,0 g (0,15 moles) de hidróxido sódico en  
30 ml de agua y 300 ml de metanol. La solución resultante  
se hierve a reflujo durante dos horas.

El metanol se separa por destilación a presión re-  
ducida. El residuo se disuelve en 300 ml de agua y la solu-  
15 ción se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El com-  
puesto del título precipita de la solución y se purifica  
por recristalización.

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 4-{3-[N-(3-(1-hidrox ciclohexil)-2-  
20 propinil)metanosulfonamido]propil}benzoico

Este compuesto se prepara mediante la serie de reac-  
ciones descritas en el Ejemplo 3 a excepción de que en la  
Etapa B se emplea una cantidad equivalente de 1-(3-bromo-  
1-propinil)-1-acetoxiciclohexano en lugar de 1-bromo-4-ace-  
25 toxi-2-noneno y el periodo de calentamiento a 90°C se reduce

1 a 4 horas. Así se obtiene en la Etapa B de este ejemplo el  
4-(3-{N-(3-(1-acetoxiciclohexil)-2-propinil)metanosulfona-  
mido}propil}benzoato de etilo. Por saponificación de este  
éster en la Etapa C se obtiene el ácido 4-{3-{N-3-(1-hidroxi-  
5 ciclohexil)-2-propinil)metanosulfonamido}propil} benzoico.

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 4-{3-{N-(3-(1-hidroxiciclohexil)propil)-  
metanosulfonamido}propil}benzoico

10 Se hidrogenan 3,9 g (0,01 moles) de ácido 4-{3-{N-(3-(1-hidroxiciclohexil)-2-propinil)metanosulfonamido}propil}benzoico en 50 ml de acetato de etilo sobre 2,0 g de paladio al 5 % en carbón como catalizador, a 1 atmósfera de presión y a la temperatura ambiente. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno (0,02 moles), se separa el catalizador por filtración y el disolvente se evapora para dar el  
15 compuesto del título.

EJEMPLO 6

Preparación de ácido 4-{3-{N-(4-hidroxi-4-metilnonil)metanosulfonamido}propil}benzoico

20 Etapa A: Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-4-metilnonano

25 Al reactivo de Grignard preparado a partir de 4,8 g (0,04 moles) de 1-bromopentano y 0,96 g (0,04 moles) de magnesio en éter se añaden 6,0 g (0,04 moles) de 5-cloro-2-pentano. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante una hora y después se enfría a 15°C. Se añaden cuidadosamente 6 ml (exce-

1 so) de anhídrido acético y la solución se deja en reposo du-  
rante 20 horas. Se agrega agua y la capa etérea se separa,  
se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Por des-  
tilación se obtienen 4,3 g del compuesto del título (46 %),  
5 p.e. 88°C (0,01 mm).

Análisis para  $C_{12}H_{23}ClO_2$ :

Calculado : C, 61,39; H, 9,87

Encontrado: C, 60,99; H,10,19

10 Etapa B: Preparación de 4-{3-[N-(4-acetoxi-4-metilnonil)meta-  
nosulfonamido]propil]benzoato de etilo

Este compuesto se prepara por el método descrito en el  
Ejemplo 3, Etapa B, a excepción de que se emplea una cantidad  
equivalente de 1-cloro-4-acetoxi-4-metilnonano en lugar de 1-  
bromo-4-acetoxi-2-noneno y el periodo de calefacción a 90°C  
15 se amplía a 28 horas.

Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-[N-(4-hidroxi-4-metilno-  
nil)metanosulfonamido]propil]benzoico

Este compuesto se prepara por el método descrito en  
el Ejemplo 3, Etapa C, a excepción de que el 4-{3-[N-(4-ace-  
20 toxi-2-nonenil)metanosulfonamido]propil]benzoato de etilo  
empleado en dicho Ejemplo 3, Etapa C, se sustituye por una  
cantidad equivalente del éster producido en la Etapa B del  
presente ejemplo.

25

1

EJEMPLO 7

Preparación de ácido 4-{3-{N-(4-hidroxiundecil)metanosulfo-  
namido}propil}benzoico

5

Este compuesto se prepara mediante la serie de reac-  
ciones descritas en el Ejemplo 3, a excepción de que en la  
Etapa B se emplea una cantidad equivalente de 1-cloro-4-ace-  
toxiundecano en lugar de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno y el pe-  
riodo de calentamiento a 90°C se amplía a 28°. Así se obtie-  
ne en la Etapa B de este ejemplo el 4-{3-{N-(4-acetoxiundecil)-  
metanosulfonamido}propil}benzoato de etilo. Por saponificación  
de este éster en la Etapa C se obtiene el ácido 4-{3-{N-(4-hi-  
droxiundecil)metanosulfonamido}propil}benzoico.

10

EJEMPLO 8

Preparación de ácido 4-{3-{N-(4-hidroxi-8-nonenil)metanosulfo-  
namido}propil}benzoico

15

Etapa A (1): Preparación de 1-cloro-8-nonen-4-ona

20

Al reactivo de Grignard preparado a partir de una mez-  
cla de 100,00 g (0,671 moles) de 5-bromopenteno-1 y 16,32 g  
(0,671 moles) de magnesio en 450 ml de éter se añaden gota a  
gota, durante una hora, 69,49 g (0,671 moles) de 4-clorobuti-  
ronitrilo. Se continúa agitando durante una hora más.

25

La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 450 g  
de hielo finamente machacado y 335 ml de ácido clorhídrico  
concentrado. La capa etérea se separa rápidamente y se despre-  
cia. La capa acuosa se calienta en un baño de vapor durante

1 una hora para hidrolizar la imina intermedia y producir la  
separación de la cetona en forma de un aceite. Después de  
enfriar, el aceite se extrae con éter y los extractos  
combinados se lavan con solución saturada de cloruro sódico  
5 y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se  
separa a vacío y el aceite residual se destila para dar el  
compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido,  
rendimiento 23,7 g (14 %), p.e. 108-112°C/16 mm.

Etapa A (2): Preparación de 1-cloro-8-nonen-4-ol

10 Una suspensión de 2,55 g (0,0675 moles) de borohidruro  
sódico y 0,51 g de hidróxido sódico en 122 ml de etanol se  
trata gota a gota, a lo largo de una hora, con 23,6 g (0,135  
moles) de 1-cloro-8-nonen-4-ona mientras se mantiene la tem-  
peratura a 45-50°C. Se continúa agitando durante una hora  
15 más sin refrigeración externa.

La mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico  
concentrado hasta el punto de viraje del rojo congo y después  
el etanol se separa a vacío. El residuo se trata con 80 ml  
de agua y el aceite resultante se extrae con éter. Los extrac-  
20 tos combinados se lavan con solución saturada de cloruro só-  
dico y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. El disolven-  
te se separa a vacío para dar el compuesto del título en for-  
ma de aceite amarillo residual, rendimiento 22,10 g. Este  
aceite se utiliza en la siguiente etapa sin purificarlo.

25

1 Etapa A (3): Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-8-noneno

Se calienta en un baño de vapor durante hora y media una mezcla de 22,10 g (0,125 moles) de 1-cloro-8-noneno-4-ol y 25,52 g (0,250 moles) de anhídrido acético.

5 Las materias volátiles se separan a vacío y el aceite residual se destila para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro, rendimiento 14,03 g (51 %), p.e. 134-136°C/16 mm.

RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2,07 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO), 3,53 (2H, t, CH<sub>2</sub>Cl), 4,78-5,23 (2H, m, CH=CH<sub>2</sub>), 5,28-6,18 (1H, m, CH=CH<sub>2</sub>).

10 Etapa B: Preparación de 4-{3-[N-(4-acetoxi-8-nonenil)metanosul-  
fonamido]propil}benzoato de etilo

15 Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 3, Etapa B, a excepción de que se emplea una cantidad equivalente de 1-cloro-4-acetoxi-8-noneno en lugar de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno y el periodo de calentamiento a 90°C se amplía a 28 horas.

Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-[N-(4-hidroxi-8-nonenil)  
metanosulfonamido]propil}benzoico

20 Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 3, Etapa C, a excepción de que el 4-{3-[N-(4-acetoxi-2-nonenil)metanosulfonamido]propil}benzoato de etilo empleado en dicho Ejemplo 3, Etapa C, se sustituye por el éster producido en la Etapa B del presente ejemplo.

25

1

EJEMPLO 9

Preparación de ácido 4-(3-{N-(5,5-dimetil-4-hidroxinonil)metanosulfonamido}propil}benzoico

Etapa A (1): Preparación de 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanona

5

Se añaden gota a gota y agitando 400 ml de una solución en éter de cloruro de 1,1-dimetilpentilmagnesio, preparado a partir de 24,3 g (1,0 moles) de magnesio y 134,5 g (1,0 moles) de 1-cloro-1,1-dimetilpentano por el procedimiento de Whitmore y Badertscher {J. Am. Chem. Soc., 55, 1559 (1933)} sobre 197 g (1,4 moles) de cloruro de 4-clorobutirilo en 400 ml de éter, a lo largo de 6 horas. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas más. Después se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico diluido. Se separa la capa etérea, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Se evapora el éter y el residuo se destila a vacío a través de una columna de Vigreux para dar el producto en forma de aceite incoloro.

10

15

Etapa A (2): Preparación de 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanol

Siguiendo el procedimiento descrito para el 1-cloro-8-nonen-4-ol (Ejemplo 8, Etapa A (2)) pero empleando 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanona en lugar de 1-cloro-8-nonen-4-ona y continuando la agitación y el calentamiento a 50°C durante 6 horas, se obtiene 1-cloro-5,5-dimetil-4-nonanol.

20

Etapa A (3): Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-5,5-dimetilnonano

Siguiendo el procedimiento descrito para el 1-cloro-4-acetoxi-8-noneno (Ejemplo 8, Etapa A (3)) pero empleando 1-clo-

25

1 ro-5,5-dimetil-4-nonanol en lugar de 1-cloro-8-nonen-4-ol y  
prosiguiendo el calentamiento en el baño de vapor durante  
4 horas, se obtiene 1-cloro-4-acetoxi-5,5-dimetilnonano.

5 Etapa B: Preparación de 4-{3-{N-(5,5-dimetil-4-acetoxinonil)  
metanosulfonamido}propil}benzoato de etilo

Este compuesto se prepara por el método descrito en el  
Ejemplo 3, Etapa B, a excepción de que se emplea una cantidad  
equivalente de 1-cloro-4-acetoxi-5,5-dimetilnonano en lugar  
de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno y el periodo de calentamiento  
10 a 90°C se prolonga hasta 28 horas.

Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-{N-(5,5-dimetil-4-hidroxi-  
nonil)metanosulfonamido}propil}benzoico

Este compuesto se prepara por el método descrito en el  
Ejemplo 3, Etapa C, a excepción de que el 4-{3-{N-(4-acetoxi-  
15 2-nonenil)metanosulfonamido}propil}benzoato de etilo empleado  
en dicho Ejemplo 3, Etapa C, se sustituye por una cantidad  
equivalente del éster producido en la Etapa B del presente  
ejemplo.

#### EJEMPLO 10

20 Preparación de ácido 4-{3-{N-(8,8-dimetil-4-hidroxinonil)me-  
tanosulfonamido}propil}benzoico

Etapa A: Preparación de 1-cloro-4-acetoxi-8,8-dimetilnonano

Este compuesto se prepara por los métodos descritos en  
el Ejemplo 8, Etapas A (1), A (2) y A (3), a excepción de que  
25 en la Etapa A (1) se emplea una cantidad equivalente de 1-bro-

1 mo-4,4-dimetilpentano en lugar de 5-bromopenteno-1. El pro-  
ducto de la Etapa A(1) es entonces la 1-cloro-8,8-dimetil-4-  
nonanona. Las reacciones subsiguientes dan lugar a la forma-  
ción de 1-cloro-8,8-dimetilnonan-4-ol y 1-cloro-4-acetoxi-  
5 8,8-dimetilnonano.

Etapa B: Preparación de 4-{3-{N-(8,8-dimetil-4-acetoxinonil)  
metanosulfonamido}propil}benzoato de etilo

Este compuesto se prepara por el método descrito en el  
Ejemplo 3, Etapa B, a excepción de que se emplea una cantidad  
10 equivalente de 1-cloro-4-acetoxi-8,8-dimetilnonano en lugar  
de 1-bromo-4-acetoxi-2-noneno y el periodo de calentamiento a  
90°C se prolonga a 28 horas.

Etapa C: Preparación de ácido 4-{3-{N-(8,8-dimetil-4-hidroxi-  
nonil)metanosulfonamido}propil}benzoico

15 Este compuesto se prepara por el método descrito en el  
Ejemplo 3, Etapa C, a excepción de que el 4-{3-{N-(4-acetoxi-  
2-nonenil)metanosulfonamido}propil}benzoato de etilo empleado  
en el Ejemplo 3, Etapa C, se sustituye por una cantidad equi-  
valente del éster producido en la Etapa B del presente ejemplo.

20

EJEMPLO 11

Preparación de ácido m-{N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido-  
metil}cinámico

Etapa A: Preparación de m-{N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamido-  
metil}cinamato de etilo

25

Se suspenden 0,59 g (0,025 moles) de hidruro sódico en

1 20 ml de benceno y 35 ml de dimetilformamida. Se añaden 6,1 g  
(0,022 moles) de N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamida (Ejemplo  
1, Etapa B) y se agita durante una hora a la temperatura  
ambiente. Se añaden gota a gota y agitando, a lo largo de  
5 una hora, 6,68 g (0,025 moles) de m-bromometilcinamato de etilo.  
La suspensión se agita a la temperatura ambiente durante  
20 horas y después se separa entre acetato de etilo y agua.  
Después de lavar con agua, la capa orgánica se seca sobre  
sulfato magnésico anhidro. Por separación del acetato de etilo  
10 por evaporación a vacío se obtiene un aceite que, después  
de cromatografiar en gel de sílice, da 4,1 g (40 %) de m-{N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamidometil}cinamato de etilo.

Análisis para  $C_{24}H_{37}NO_6S$ :

Calculado : C, 61,64; H, 7,98; N, 3,00

15 Encontrado: C, 61,36; H, 8,40; N, 3,07

Etapa B: Preparación de ácido m-{N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamidometil}cinámico

Se mantiene a la temperatura ambiente durante 20 horas  
una solución de 4,1 g (0,0088 moles) de m-{N-(4-acetoxinonil)  
20 metanosulfonamidometil}cinamato de etilo, 1,05 g (0,026 moles)  
de hidróxido sódico, 15 ml de agua y 75 ml de etanol. La mezcla  
de reacción se vierte sobre agua, se extrae con éter y  
se acidula la capa acuosa. Después de extraer con acetato de  
etilo y secar sobre sulfato magnésico anhidro, se separa el  
25 acetato de etilo por evaporación a vacío. Así se obtienen,

1 después de recristalizar en 1-clorobutano, 2,6 g (74 %) de ácido m- {N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamidometil} cinámico, p.f. 105°C.

Análisis para  $C_{20}H_{31}NO_5S$ :

5 Calculado : C, 60,42; H, 7,86; N, 3,52

Encontrado: C, 60,69; H, 8,43; N, 3,51

#### EJEMPLO 12

#### Preparación de ácido m- {N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido- metil} hidrocinámico

10 Se hidrogenan 3,0 g (0,075 moles) de ácido m- {N-(4-hidro-  
xinonil)metanosulfonamidometil} cinámico disueltos en 80 ml  
de etanol sobre 0,8 g de un catalizador de paladio al 5 %  
en carbón, a 1 atmósfera de presión y a la temperatura ambien-  
te. Después de que se ha absorbido la cantidad teórica de  
15 hidrógeno, el catalizador se separa por filtración. Se evapo-  
ra el etanol y el sólido residual se purifica por cristaliza-  
ción para dar el compuesto del título puro.

#### EJEMPLO 13

#### Preparación de ácido 2- {4- {N- {4-hidroxinonil)metanosulfonami- do} butil} benzoico

20 Etapa A (1): Preparación de tetrahidro-2-(3-bromopropoxi)-2H-  
pirano

25 Una solución de 172 mg de monohidrato de ácido p-toluen-  
sulfónico en 74,90 g (0,890 moles) de dihidropirano se trata  
gota a gota a lo largo de 30 minutos con 103,20 g (0,742 moles)

1 de 3-bromo-1-propanol mientras se permite que la temperatura  
ascienda hasta 65°C y empleando refrigeración externa cuando  
sea necesario para evitar un nuevo aumento de la temperatura.  
La agitación se prosigue durante 15 minutos más.

5 La solución reaccionante se enfría a la temperatura  
ambiente, se diluye con éter y se sacude con 60 ml de una so-  
lución de hidróxido potásico al 5 %. Se separa la capa orgáni-  
ca, se lava con salmuera y se seca sobre carbonato potásico  
anhidro. El disolvente se separa a vacío y el aceite residual  
10 se destila para dar el compuesto del título en forma de aceite  
inoloro, rendimiento 128,6 g (78 %), p.e. 89-95°C/15 mm.

Etapa A (2): Preparación de ácido 2-[4-(tetrahydro-2H-2-pi-  
raniloxi)butil]benzoico

15 Una solución de litio-diisopropanamida, preparada a 0°C  
por tratamiento de una solución de 58,29 g de diisopropilami-  
na (0,576 moles) en 700 ml de tetrahydrofurano y 72 ml de he-  
xametilfosforamida con 252 ml de una solución 2,29M de butil-  
litio en hexano (0,576 moles), se trata gota a gota, a lo lar-  
go de 30 minutos a 0-5°C, con una solución de 39,21 g (0,288  
20 moles) de ácido o-toluico en 230 ml de tetrahydrofurano. Se  
continúa agitando durante 30 minutos a 0°C. Después se añade  
gota a gota a lo largo de 30 minutos, a 0-5°C, una solución  
de 64,30 g (0,288 moles) de tetrahydro-2-(3-bromopropoxi)-2H-  
pirano en 70 ml de tetrahydrofurano. Se retira el baño de re-  
25 frigeración y se continúa agitando durante 30 minutos.

1           La solución reaccionante transparente se vierte en 3000  
ml de agua. Se separa la capa acuosa y se acidula con ácido  
clorhídrico concentrado. El aceite resultante se extrae con  
éter y los extractos combinados se lavan con agua y después  
5           se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se separa el disol-  
vente a vacío para dar el compuesto del título en forma de  
aceite residual amarillo. Este aceite crudo (65 g) se utiliza  
en la siguiente etapa sin purificarlo.

Etapa A (3): Preparación de 2-(4-hidroxibutil)benzoato de etilo

10           Una mezcla de 65,0 g (0,233 moles aproximadamente) de  
ácido 2-{4-(tetrahidro-2H-2-pirani)oxi}butil}benzoico, 460 ml  
de etanol y 2,6 ml de ácido sulfúrico concentrado se calienta  
a reflujo durante 15 horas.

15           El etanol se separa a vacío. El residuo se trata con  
400 ml de agua y el aceite resultante se extrae con éter. Los  
extractos combinados se lavan con una solución acuosa de bi-  
carbonato sódico y agua y después se secan sobre sulfato mag-  
nésico anhidro. El disolvente se separa a vacío y el aceite re-  
sidual se destila para dar el compuesto del título en forma de  
20           aceite amarillo pálido, rendimiento 14,76 g, p.e. 140-142°C/  
0,1 mm.

Etapa A (4): Preparación de 2-(4-bromobutil)benzoato de etilo

25           A una solución de 41,80 g (0,188 moles) de 2-(4-hidroxibutil)benzoato de etilo en 420 ml de éter se añade gota a gota, a lo largo de 15 minutos, una solución de 18,67 g (0,069

1 moles) de tribromuro de fósforo en 100 ml de éter. Se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 18 horas.

La solución reaccionante incolora se vierte sobre 700 ml de agua fría. Se separa la capa orgánica, se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y agua y después se seca  
5 sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se separa a vacío y el aceite residual se destila para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro, rendimiento 31,18 g (58 %), p.e. 122-124°C/0,075 mm.

10 RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,32 (3H, t, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,95 (2H, t, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,35 (2H, t, CH<sub>2</sub>Br), 4,30 (2H, q, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Etapa B: Preparación de 2-{4-[N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamido]butil}benzoato de etilo

Este compuesto se prepara por el método descrito en el  
15 Ejemplo 11, Etapa A, a excepción de que se utiliza una cantidad equivalente de 2-(4-bromobutil)benzoato de etilo en lugar del m-bromometilcinamato de etilo empleado en el Ejemplo 11, Etapa A.

Etapa C: Preparación de ácido 2-{4-[N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido]butil}benzoico

20 Este compuesto se prepara por el método descrito en el Ejemplo 11, Etapa B, a excepción de que el m-N-[(4-acetoxinonil)metanosulfonamidometil]cinamato de etilo utilizado en dicho  
25 Ejemplo 11, Etapa B, se sustituye por una cantidad equivalente del éster producido en la Etapa B del presente ejemplo.

1

EJEMPLO 14

Preparación de ácido{4-{N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamidometil}fenoxi}acético

5 Este compuesto se prepara mediante la serie de reacciones descrita en el Ejemplo 11, Etapas A y B, a excepción de que se utiliza 4-clorometilfenoxiacetato de etilo en lugar del m-bromometilcinamato de etilo empleado en el Ejemplo 11, Etapa A. El producto de la Etapa A de este ejemplo es el {4-{N-(4-acetoxinonil)metanosulfonamidometil}fenoxi} acetato de etilo. El producto de la Etapa B es el ácido {4-{N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamidometil}fenoxi}acético.

10

EJEMPLO 15

Preparación de 4-{3-{N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido-propil}benzoato}de metilo

15 Se mezcla una solución de unos 2,5 g de diazometano (0,06 moles) en 150 ml de éter con una solución de 12,0 g (0,03 moles) de ácido 4-{3-{N-(4-hidroxinonil)metanosulfonamido}propil}benzoico en 100 ml de éter. La solución resultante se deja en reposo durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después se

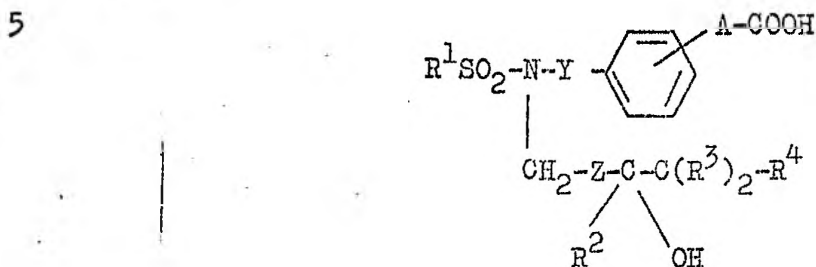
20 agrega ácido acético para destruir el exceso de diazometano y la solución se lava con una solución diluída de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación de la materia volátil a presión reducida se obtiene el compuesto del título satisfactoriamente puro.

25

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de interfeni-  
len-8-aza-9-dioxotia-11,12-seco-prostaglandinas de fórmula:



donde

A es  $(\text{CH}_2)_n$  donde n es 0 o 2 u oximetileno  $(-\text{OCH}_2-)$  o  
vinileno  $(-\text{CH}=\text{CH}-)$ ;

15 Y es  $(\text{CH}_2)_n$  donde n es 1, 3 o 4, con la condición de  
que la suma de los elementos formadores de cadena  
en A e Y es 1, 3 o 4;

$\text{R}^1$  es alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;

Z es etileno  $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)$ , vinileno  $(-\text{CH}=\text{CH}-)$  o etini-  
20 leno;

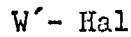
$\text{R}^2$  es hidrógeno o metilo;

$\text{R}^3$  es hidrógeno o metilo y

$\text{R}^4$  es alquilo inferior de 3 a 6 átomos de carbono, li-  
neal o ramificado o 3-butenilo, con la condición de  
25 que cuando  $\text{R}^4$  es alquilo inferior y  $\text{R}^2$  es metilo,  $\text{R}^4$

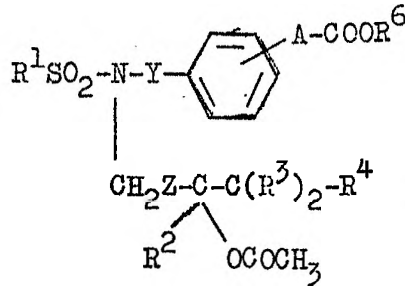


1 te de fórmula:



donde Hal es halógeno y W' es (b) cuando W es (a) y W' es (a) cuando W es (b), para obtener un compuesto de fórmula:

5



10

(D) someter a reacción de hidrólisis el producto de la etapa anterior.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE INTERFENILEN-8-AZA-9-DIOXOTIA-11,12-SECO-PROSTAGLANDINAS.

15

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

20

Madrid, 3 abril 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25