


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(11) ES	(11) NUMERO	428.889
(12)	(12) FECHA DE PRESENTACION	2.8.74.



PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
36691/73	2 de agosto de 1.973	INGLATERRA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

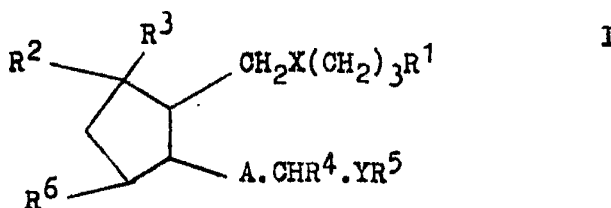
(24) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO PROSTANOICO

(71) SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra
(72) INVENTOR (ES)
JEAN HOWLER
CO7C//A61K
(73) OTRO AS (S)
(74) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET



Este invento se relaciona con un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido prostanoico, que poseen actividad luteolítica y estimulante de la musculatura lisa. Por consiguiente los nuevos compuestos se usan ventajosamente como anticonceptivos, para inducir el trabajo de parto, o para controlar el ciclo estrual, y son asimismo útiles como hipotensores o para aliviar broncoespasmos, y como inhibidores de la agregación plaquetaria sanguínea o de la secreción gástrica. Los nuevos compuestos son también útiles como adición al semen destinado a la inseminación artificial de animales domésticos, cuya tasa de éxitos resulta así incrementada, especialmente en los porcinos y los bovinos.

De acuerdo con el invento, se obtiene un derivado del ácido prostanoico, cuya fórmula es:



en la que R^1 es un radical alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono; X es un radical etileno o vinileno; R^2 , R^4 y R^6 son radicales hidroxilo; R^3 es un átomo de hidrógeno, ó R^2 y R^3 juntos forman un radical oxo; A es un radical etileno o trans-vinileno; Y es un enlace directo o un radical alquileo o alquilenoxi de 1 a 5 átomos de carbono, en el último de los cuales el átomo de carbono está enlazado al átomo de carbono del grupo $-CHR^4-$, y el átomo de oxígeno está enlazado a R^5 ; y R^5 es un radical fenilo o naftilo que está insustituido



o sustituido por átomos de halógeno, radicales nitro, hidroxilo o fenilo, radicales alquilo, alquenilo, halogenoalquilo, alcoxi o alqueniloxi cada uno de 1 a 4 átomos de carbono; oyo compuesto porta 0 o 1 sustituyente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en el átomo de carbono 2, 3 ó 4 del mismo.

Un valor apropiado para R^1 cuando es un radical alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono es, por ejemplo, un radical metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo o butoximetilo, particularmente un radical como un alcoximetilo de hasta 4 átomos de carbono.

Los átomos de halógeno que son sustituyentes apropiados en R^5 son, por ejemplo, átomos de cloro, bromo o flúor, y especialmente un átomo de cloro. Los sustituyentes apropiados alquilo, alcoxi, alquenilo o alqueniloxi de 1 a 4 átomos de carbono en R^5 son, por ejemplo, radicales metilo, t-butilo, alil-metoxi o aliloxi. Los sustituyentes halogenoalquilo apropiados de 1 a 4 átomos de carbono en R^5 son, por ejemplo, radicales cloroalquilo o fluoroalquilo, por ejemplo radicales trifluormetilo.

Radicales arilo sustituidos apropiados son, por lo tanto, por ejemplo, radicales clorofenilo, cloronaftilo, bromofenilo, fluorfenilo, toliilo, xililo, metilnaftilo, t-butilfenilo, metilclorofenilo, trifluormetilfenilo, hidroxifenilo, metoxifenilo, metoxinaftilo, bifenililo y tetrahidronaftilo.

Los radicales arilo particulares contienen no más de dos sustituyentes y, de preferencia, sólo un sustituyente como los antes definidos. Los valores particulares para R^5 son, por lo tanto, radicales fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-, 3- y 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2-, 3- y 4-fluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-diclorofenilo, 2-, 3-



5 y 4-tolilo, 2,3-, 3,4- y 3,5-xililo, 4-t-butilfenilo, 3-alilfenilo, 3- o 4-trifluorometilfenilo, 4-hidroxifenilo, 2-, 3- y 4-metoxifenilo, 4-bifenililo, 2-cloro-4-metilfenilo, 1-cloro-2-naftilo, 4-cloro-2-naftilo, 6-metil-2-naftilo, 6-metoxi-2-naftilo y 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. Los radicales arilo especialmente preferidos son los radicales fenilo, 3- y 4-clorofenilo y 3- y 4-trifluorometilfenilo, particularmente el radical 3-clorofenilo.

10 Un valor apropiado para Y cuando es un radical alquileo de 1 a 5 átomos de carbono, o para la parte alquileo de Y cuando es un radical alquilenoxi de 1 a 5 átomos de carbono es, por ejemplo, un radical alquileo de 1 a 3 átomos de carbono portando 0, 1 ó 2 sustituyentes alquilo cada uno de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo un radical metileno, etilideno, isopropilideno, propilideno, 1-metiletileno, 15 1,1-dimetiletileno, 1-etiletileno o 2-metiletileno, especialmente un radical metileno, 1-metiletileno o isopropilideno.

Los valores preferidos para Y son radicales metileno, 20 oxo, isopropilideno, 1-metiletileno.

20 Un valor apropiado para el radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono que puede estar presente como sustituyente en el átomo de carbono 2, 3 ó 4 es, por ejemplo, el radical metilo.

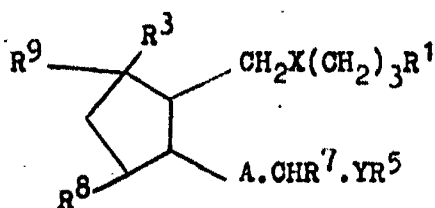
25 Se observará que los compuestos de la fórmula (I) contienen como mínimo cuatro átomos de carbono asimétricos, a saber, los átomos de carbono 8, 11, 12 y 15, las configuraciones relativas de tres de los cuales, 8, 11 y 12, están especificadas en la fórmula (I), y que los átomos de carbono 2, 3, 4, 9 y 16 pueden también ser asimétricamente sustituidos, 30 de modo que está claro que tales compuestos pueden existir en



5 formas ópticamente activas. Debe entenderse que las propiedades útiles del racemato pueden estar presentes en diferentes medidas en los isómeros ópticos, y que esta invención se refiere a la forma racémica de los compuestos de la fórmula (I) y cualquier forma ópticamente activa que exhiba las útiles propiedades antes mencionadas, constituyendo un asunto de conocimiento común general la obtención de las formas ópticamente activas y la determinación de sus respectivas propiedades biológicas.

10 Derivados preferidos del ácido prostanoico de invento son 16-(3-clorofenoxi)-1-metoxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadien-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa-triol y 1-butoxi-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadien-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa -triol.

15 El procedimiento del invento para preparar los nuevos derivados del ácido prostanoico, se caracteriza por hidrolizar un compuesto de fórmula:



25 en la que R¹, R⁵, A, X e Y se definen como anteriormente, R⁷, R⁸ y R⁹ son radicales tetrahidropiran-2-iloxi y R³ es un átomo de hidrógeno, ó R⁹ y R³ juntos forman un radical oxo, cuyo compuesto porta 0 ó 1 sustituyente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en el átomo de carbono 2, 3 ó 4.

30 La hidrólisis en el proceso puede llevarse a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo en ácido acético acuoso, y



puede efectuarse a temperatura ambiente o a una mayor hasta 60°C.

Los materiales de partida de fórmula II pueden obtenerse a partir de compuestos conocidos de fórmula I en la que R¹ es un radical alcóxicarbonilo, R², R⁴ y R⁶ son cada uno un radical hidroxilo y R³ es un átomo de hidrógeno, o R² y R³ juntas forman un radical oxo, y A, X, Y y R⁵ se definen como anteriormente, mediante reacción con 2,3-dihidropirano, para dar un derivado de tri(tetrahidropiran-2-ilo), cuando R² en el material de partida es un radical hidroxilo, o un derivado de di(tetrahidropiran-2-iloxi), cuando R² y R³ en el material de partida forman juntos un radical oxo. El derivado tetrahidropirano se reduce, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio, para convertir el radical alcóxicarbonilo a un radical hidroximetilo, y el derivado hidroximetilo se alquila, usando un haluro de alquilo en presencia de una base, para dar el material de partida requerido de fórmula II en la que R¹ es un radical alcóximetilo.

Debe tenerse en cuenta, por supuesto, que un compuesto ópticamente activo puede ser obtenido ya sea resolviendo el correspondiente racemato, o llevando a cabo la antes descrita secuencia de reacciones comenzando con un intermedio ópticamente activo.

Como se estableció antes, los compuestos obtenidos por el proceso de la invención poseen propiedades luteolíticas. Por ejemplo, 16-(3-clorofenoxi)-1-metoxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadien-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa -triol es aproximadamente 200 veces más activo que el prostaglandin F₂ alfa en un ensayo luteolítico en el hamster (dosis oral), pero tiene solo la vigésima parte de la actividad esti-



mulante de los músculos lisos del prostaglandin F₂ alfa. No se ha observado indicación de toxicidad con dosis eficaces para la luteolisis.

5 Los compuestos son por lo tanto útiles, por ejemplo, para inducir al trabajo de parto y, para este propósito, se usan en la misma forma que las prostaglandinas E₁ y E₂ de origen natural, es decir, administrando una solución estéril principalmente acuosa que contiene 0,01 a 10 μ g/ml, preferiblemente 0,01 a 1 μ g/ml de compuesto activo, mediante administración endovenosa, extraovular o intra-amniótica, hasta que comienza el trabajo. También para este propósito, los compuestos pueden usarse en combinación, o concurrentemente, con un estimulante uterino, por ejemplo oxitocina, en la misma forma en que se usa la prostaglandina F₂ alfa en combinación, 10 o concurrentemente, con oxitocina para inducir el trabajo de parto.

15 Cuando un compuesto debe ser empleado para el control del ciclo estrual en los animales, puede ser utilizado en combinación o concurrentemente con una gonadotrofina, por ejemplo FMSG (gonadotrofina sérica de yegua preñada) o HCG (gonadotrofina coriónica humana) para acelerar el comienzo del ciclo siguiente.

20 Para estos fines, un compuesto obtenido por el proceso del invento se formula como una composición de uso farmacéutico o veterinario que comprende un derivado de ciclopentano como antes se ha definido, junto con un diluyente o vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico o veterinario.

25 Las composiciones pueden adoptar una forma adecuada para administración oral, por ejemplo tabletas o cápsulas, una 30



5 forma adecuada para inhalación, por ejemplo un aerosol o una solución apropiada para atomización en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables, o en forma de supositorios, adecuada para uso anal o vaginal.

Las composiciones pueden ser preparadas por medios convencionales, y pueden incluir excipientes convencionales.

El invento está ilustrado, pero no limitado, por los siguientes Ejemplos:

10 Ejemplo 1.

Una solución de 16-(3-clorofenoxi)-1-metoxi-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa-tris(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadiene (50 mg) en una mezcla 2:1 de ácido acético y agua (2 ml) se agitó a 40°C durante 4 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo fué cromatografiado con placas cromatográficas de capa delgada provistas comercialmente por Merck de Darmstadt, usando 3 % de ácido acético en acetato de etilo como solvente, revelador, para dar 16-(3-clorofenoxi)-1-metoxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadien-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa-triol como un aceite transparente $R_f = 0,5$. La medida del espectro de masas del derivado tris(trimetilsilil) dió $M^+ = 640,3159$ (calculado para $C_{32}H_{57}ClO_5Si_3 = 640,3202$).

25 El tris(tetrahidropiranil éter) usado como material inicial puede prepararse como sigue:

30 A una solución de metil 16-(3-clorofenoxi)-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato (150 mg) en cloruro de metileno (3 ml), en atmósfera de nitrógeno, se le agregaron sucesivamente 2,3-dihidropiran (1 ml) redestilado y una solución de anhídrido to-



luene-p-sulfónico ácido en tetrahidrofuran (0,1 ml de una solución al 1 %). Después de 10 minutos se agregó piridina (3 gotas), seguida por acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y con salmuera saturada, y se desecó. La evaporación de los solventes dió el tris(tetrahidropiranyl éter) como un aceite transparente, $R_f = 0,7$ (50 % de acetato de etilo en tolueno).

Una solución del tris(tetrahidropiranyl éter), (120 mg) en éter seco (5 ml) se agregó a una suspensión de hidruro de litio aluminio (50 mg) en éter (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, el exceso de hidruro se destruyó por agregado de agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo para dar 16-(3-clorofenoxi)-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa-tris(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19, 20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadien-1-ol, $R_f = 0,4$ (50 % de acetato de etilo en tolueno).

A una solución de 1-alcohol (50 mg) en dimetoxietano (1 ml) se le agregaron sucesivamente ioduro de metilo (0,5 ml) e hidruro de sodio (4 mg de una suspensión al 60 % en aceite). La mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, los solventes se extrajeron a presión reducida, y el residuo se agitó con una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y agua (2 ml). La fase orgánica fué separada y secada, y el solvente fué evaporado para dar el requerido tris(tetrahidropiranyl éter), $R_f = 0,7$ (acetato de etilo).

Ejemplo 2.

Se repitió el proceso descrito en la primera parte del Ejemplo 1, usando el correspondiente 1-butoxitris(tetrahidropiranyl éter) en lugar del compuesto 1-metoxi, para dar 1-



5 -butoxi-16-(3-clorofenoxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadien-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa-triol, $R_F = 0,7$ (3 % de ácido acetato en acetato de etilo). El espectro de masas del derivado de tris(trimetilsilil) mostró $M^+ = 682,3630$ (calculado para $C_{35}H_{63}ClO_5Si_3 = 682,3671$).

El material inicial de 1-butoxi tris(tetrahidropirranil éter) puede ser obtenido mediante el proceso descrito en la segunda parte del Ejemplo 1, usando ioduro de butil en lugar de ioduro de metil.

10 Ejemplo 3.

	<u>% w/v</u>
16-(3-clorofenoxi)-1-metoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadien-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa-triol	0,003
Fosfato de sodio B.P.	2,90
15 Fosfato ácido de sodio B.P.	0,30
Agua para inyección	hasta 100

20 El fosfato de sodio B.P. se disolvió en aproximadamente 80 % de agua, seguido por el derivado del ácido prostadienoico, y una vez disuelto, el fosfato ácido de sodio B.P. La solución se llevó al volumen con agua para inyección, y se comprobó que el pH estuviera entre 6,7 y 7,7. La solución

25 fué filtrada para eliminar las partículas, se esterilizó por filtración, y se llenaron ampollas de vidrio neutro pre-esterilizadas en condiciones asépticas. Inmediatamente antes del uso, el contenido de una ampolla se disolvía en cloruro de sodio B.P. para administración por infusión endovenosa.

30 El derivado del ácido prostadienoico puede, por supuesto, reemplazarse con una cantidad equivalente de otro derivado del ácido prostanico del invento.



Ejemplo 4.

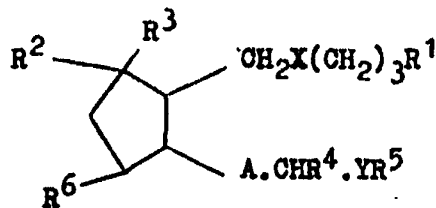
Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 3, omitiendo el fosfato de sodio B.P. y el fosfato ácido de sodio B.P. para dar ampollas que contenían una solución acuosa estéril de 16-(3-clorofenoxi)-1-metoxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadien-9 alfa, 11 alfa, 15 alfa-triol, que se emplean del modo descrito en el Ejemplo 3.

El derivado del ácido prostadienoico puede ser reemplazado por una cantidad equivalente de otro ácido prostadienoico del invento, para dar otras soluciones acuosas estériles.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de preparación de derivados de ácido prostanóico, de fórmula

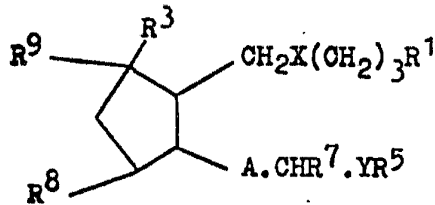


en la que R¹ es un radical alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono; X es un radical etileno o vinileno; R², R⁴ y R⁶ son radicales hidroxilo; R³ es un átomo de hidrógeno, ó R² y R³ juntos forman un radical oxo; A es un radical etileno o trans-vinileno; Y es un enlace directo o un radical alquileo o alqui-

30
bs



lenoxi de 1 a 5 átomos de carbono, en el último de los cuales el átomo de carbono está enlazado al átomo de carbono del grupo $-CHR^4-$, y el átomo de oxígeno está enlazado a R^5 ; y R^5 es un radical fenilo o naftilo que está insustituido o sustituido por átomos de halógeno, radicales nitro, hidroxilo o fenilo, radicales alquilo, alqueniilo, halogenoalquilo, alcoxi o alqueniilo cada uno de 1 a 4 átomos de carbono; cuyo compuesto porta 0 ó 1 sustituyente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en el átomo de carbono 2, 3 ó 4 del mismo; caracterizado porque comprende hidrolizar un compuesto de fórmula:



en la que R^1 , R^5 , A, X e Y se definen como anteriormente, R^7 , R^8 y R^9 son radicales tetrahidropiran-2-iloxi y R^3 es un átomo de hidrógeno, ó R^9 y R^3 juntos forman un radical oxo, cuyo compuesto porta 0 ó 1 sustituyente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en el átomo de carbono 2, 3 ó 4.

2^a.- Procedimiento de preparación de derivados de ácido prostanoico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 12 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

FEB 1950
LONDON
R. P. Elmador L. Guate Guate