

439465

28 NOV. 1975

P.- 60.822

HOE 74/F 212

Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>C07C//A61K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República  
Federal Alemana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS  
COMPUESTOS ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS  
QUE NO SE PRESENTAN EN LA NATURALEZA"

28.10.75

- 1 -

Las prostaglandinas son un grupo de sustancias naturales que eran aisladas a partir de diferentes tejidos de animales. En mamíferos son responsables de un gran número de efectos fisiológicos.

5 Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbonado en general de 20 átomos de carbono y se diferencian principalmente por el contenido mayor o menor de grupos hidroxilo o dobles enlaces en el anillo de ciclopentano; (en lo que se refiere a la  
10 estructura y al efecto de prostaglandinas, véase, entre otras citas bibliográficas, M. F. Cuthbert "The prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances", William Heinemann Medical Books Ltd., 1973).

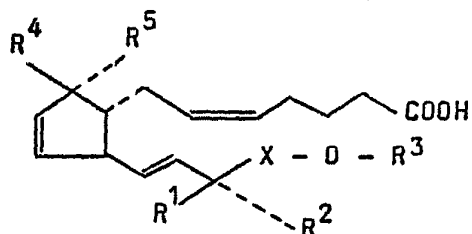
15 La síntesis de compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza, en los cuales el gran número de los efectos farmacológicos de los ácidos prostanoicos naturales están diferenciados, va ganando crecientemente en importancia.  
20

El presente invento concierne a nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula general I, que no se presentan en la naturaleza

25

28.10.75

5



10

que abarca tanto los compuestos ópticamente activos de la configuración natural como también los compuestos racémicos, y en la cual

15

$R^1$  y  $R^2$  significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo siendo  $R^1$  y  $R^2$  diferentes;

20

$R^3$  significa un radical hidrocarbonado de 1 a 8 átomos de carbono, alifático, de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, un radical oxo-alcoholo de 2 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada así como sus oximas, oximéteres, etilenglicolacetales y etilentioglicolacetales, un radical hidroxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, estando en posición terminal el grupo OH, o un radical carboxialcoholo de 2 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada;

25

$R^4$  y  $R^5$  significan conjuntamente oxígeno, o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>;

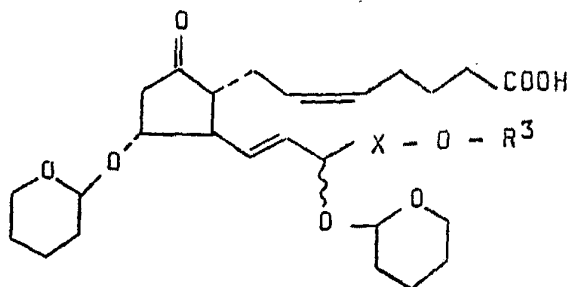
X significa un grupo alcohileno de 2 a 5 átomos de carbono, ramificado, saturado, o bien un radical arilo o un radical bencilo, que a su vez pueden estar sustituidos con uno o varios grupos alcohilo o alcoxi inferiores, uno o varios átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, o un radical  $\alpha$ - ó  $\beta$ -furfurilo; así como las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la fórmula I con bases orgánicas e inorgánicas y sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos de 1 a 8 átomos de carbono en la porción de éster.

El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula I que no se presentan en la naturaleza, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas y de sus ésteres de 1 a 8 átomos de carbono en la porción de éster, así como de preparados farmacéuticos que contienen estos compuestos en calidad de sustancias activas.

El procedimiento está caracterizado porque  
a) se transforma un compuesto de la fórmula II,

25

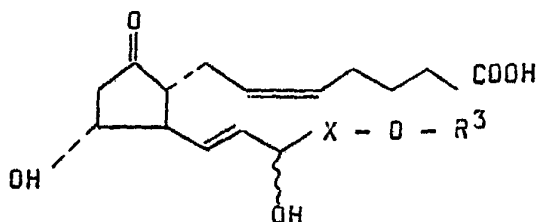
5



II

o de la fórmula III,

10



III

15

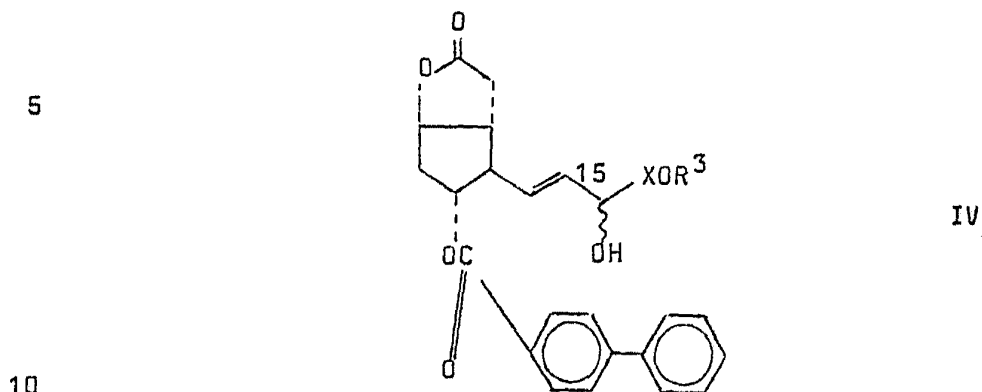
20

25

en donde X y R<sup>3</sup> tienen en cada caso los mismos significados que en la fórmula I, en presencia de ácidos fuertes, en un compuesto de la fórmula I, y eventualmente el compuesto de la fórmula I, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan conjuntamente un átomo de oxígeno, es reducido en forma de epímero puro o en forma de mezcla de 15-epímeros con un hidruro metálico complejo para formar un compuesto de la fórmula I, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no son iguales y significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo-

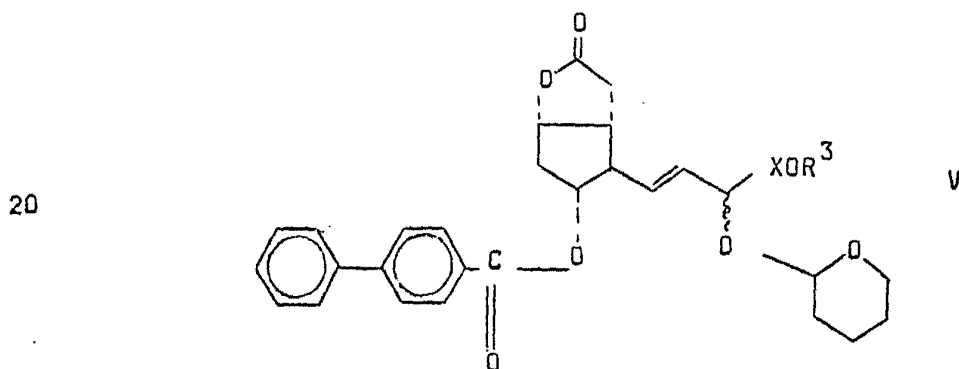
10; o

b<sub>1</sub>) se transforma un alcohol de la fórmula IV,



15

en donde R<sup>3</sup> tiene los mismos significados que en la fórmula I, en forma de mezcla de epímeros o tras desdoblamiento de los epímeros mediante reacción por adición de 2,3-dihidropirano, catalizada con ácido, en un tetra-



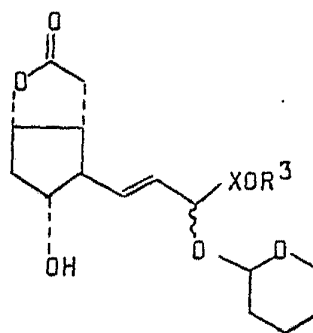
en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en

la fórmula I;

b<sub>2</sub>) se transforma el éter de la fórmula V por desdoblamiento de éster catalizado con bases, en un alcohol de la fórmula VI,

5

10



VI

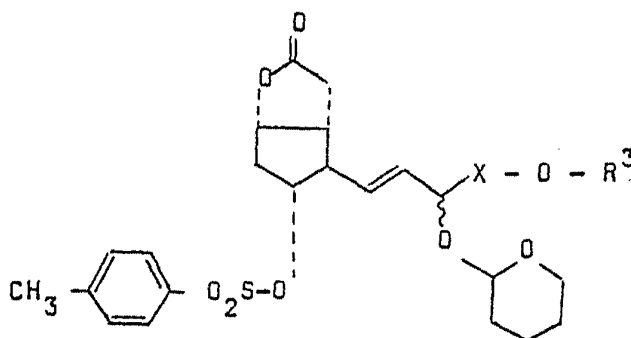
en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I;

15

b<sub>3</sub>) se hace reaccionar el alcohol de la fórmula VI con cloruro de para-tolueno-sulfonilo para formar un éster de ácido sulfónico de la fórmula VII

20

25

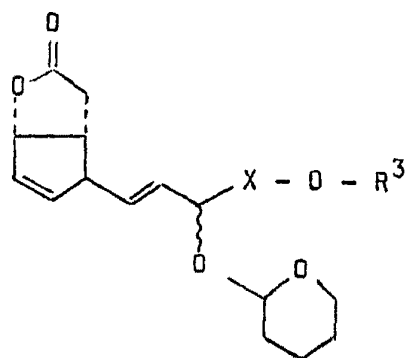


VII

en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I;

b<sub>4</sub>) se hacen reaccionar los ésteres de ácido sulfónico de la fórmula VII, obtenidos, en presencia de bases, para formar una lactona insaturada de la fórmula VIII

5



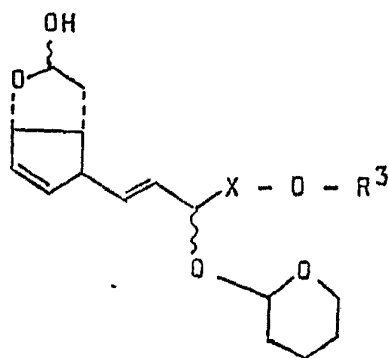
10

VIII

en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I;

15

b<sub>5</sub>) se transforma la lactona insaturada de la fórmula VIII con un hidruro de aluminio complejo, en un lactol de la fórmula IX,



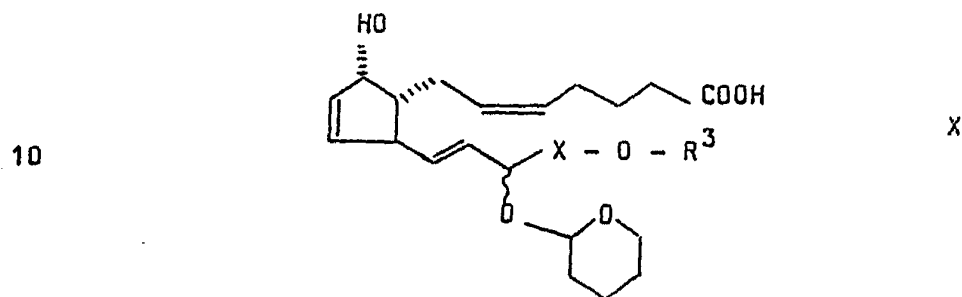
20

IX

25

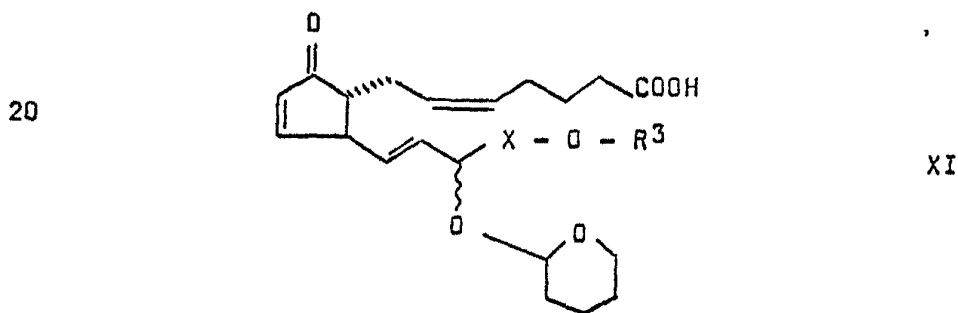
en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I;

5 b<sub>6</sub>) se hace reaccionar el lactol de la fórmula IX con la ilida a base de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido para formar un ácido de la fórmula X



15 en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I;

b<sub>7</sub>) se oxida el compuesto de la fórmula X para formar un compuesto de la fórmula XI,



25 en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en

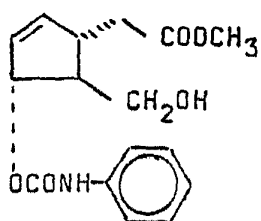
la fórmula I; y

b<sub>g</sub>) se separa por hidrólisis ácida el grupo protector tetrahidropiranyléter en un compuesto de la fórmula X ó XI, obteniéndose un compuesto de la fórmula I, y se reduce éste eventualmente en forma del epímero puro o en forma de mezcla de 15-epímeros con un hidruro metálico complejo, para formar un compuesto de la fórmula I, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son diferentes y significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo; o

5

10

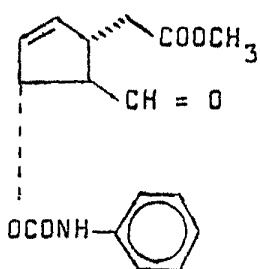
c<sub>1</sub>) se oxida el alcohol de la fórmula XII



15

XII

para formar el aldehido de la fórmula XIII

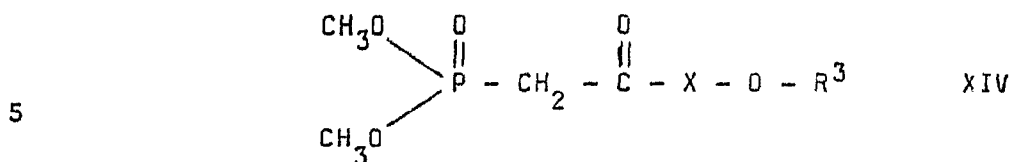


20

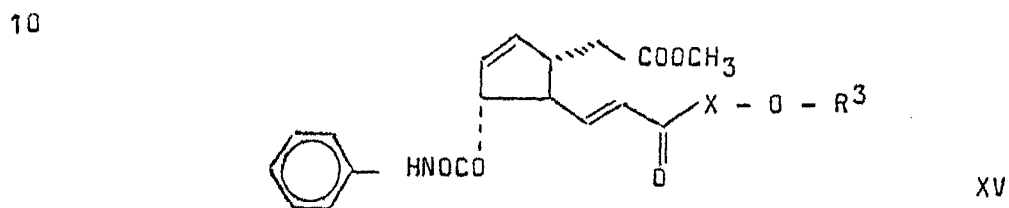
XIII

25

c<sub>2</sub>) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula XIII con un fosfonato de la fórmula XIV

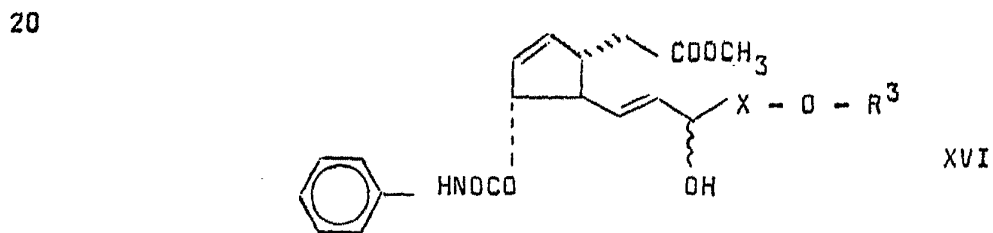


en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula XV



15

c<sub>3</sub>) se reduce el compuesto de la fórmula XV con un hidruro metálico complejo para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula XVI



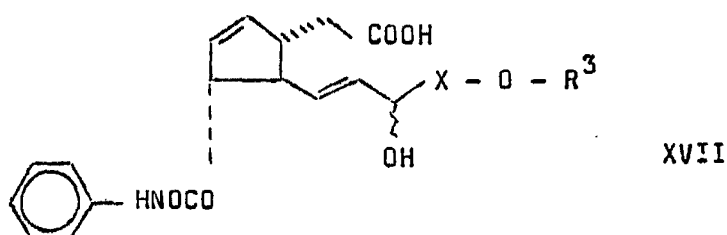
25

en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I;

c<sub>4</sub>) se saponifica la función éster del compuesto de la fórmula XVI en presencia de bases acuosas diluídas, para formar el ácido libre de la fórmula XVII

5

10

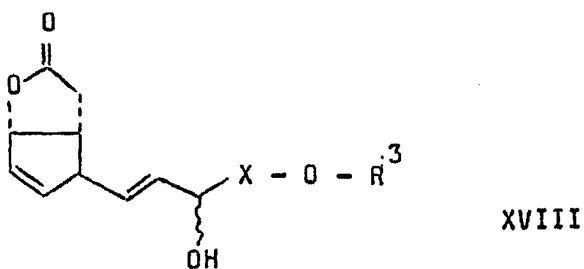


en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I;

15

c<sub>5</sub>) se transforma el compuesto de la fórmula XVII por calentamiento en disolventes orgánicos en presencia de agua, en una hidroxilactona insaturada de la fórmula XVIII

20

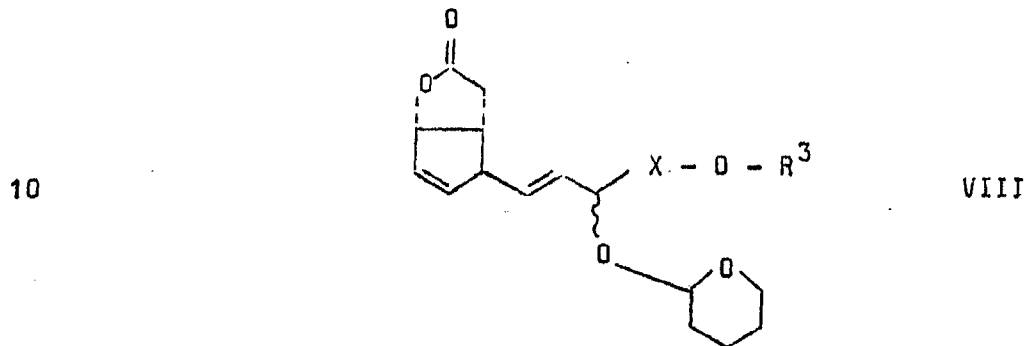


25

en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en

la fórmula I;

c<sub>6</sub>) se transforma la hidroxilactona insaturada de la fórmula XVIII en forma de mezcla de epímeros o tras desdoblamiento de los epímeros, mediante reacción por adición de 2,3-dihidropirano catalizada con ácidos, en el compuesto de la fórmula VIII



15 en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I, y el compuesto de la fórmula VIII, tal como se describe en b<sub>5</sub>) hasta b<sub>9</sub>), se convierte en un compuesto de la fórmula I, y el compuesto de la fórmula I obtenido de acuerdo con a), b) ó c) se transforma en caso deseado en sales o ésteres fisiológicamente compatibles.

20 De los radicales mencionados para los sustituyentes R<sup>3</sup> se prefieren radicales alcohilo inferiores, especialmente los grupos metilo, etilo, propilo e isobutilo, cuando R<sup>3</sup> significa un radical saturado, de cade-

na recta o ramificada; además, son apropiados radicales alqueno inferiores, especialmente el radical alilo, cuando  $R^3$  significa un radical insaturado de cadena recta. De los radicales oxo-alcoholo mencionados son apropiados especialmente los radicales oxoalcoholo  $C_2-C_5$  de cadena recta o ramificada con grupo oxo en posición terminal, así como sus oximas, oximéteres, etilenglicolacetales o etilentioglicolacetales, preferiblemente el radical 3-oxopropilo y el radical 2-dimetil-3-oxopropilo; de los radicales hidroxialcoholo son apropiados especialmente los radicales hidroxialcoholo  $C_2 - C_5$  de cadena recta o ramificada, preferiblemente el radical 3-hidroxi propilo y el radical 2-dimetil-3-hidroxi propilo; de los radicales carboxialcoholo son apropiados especialmente los radicales carboxialcoholo  $C_2-C_5$  de cadena recta o ramificada, preferiblemente el radical 2-carboxietilo y el radical 2-dimetil-2-carboxietilo.

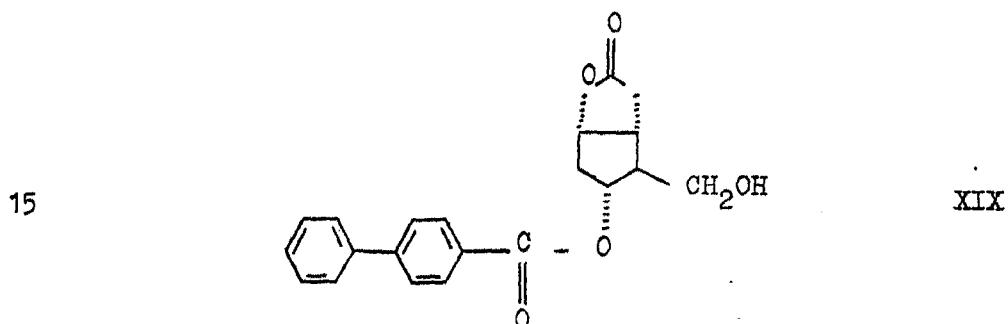
De los grupos mencionados para X se prefieren los siguientes: el grupo etilideno  $-CH-$ , el grupo iso-  
 $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$   
 propileno y el grupo isobutileno, los grupos fenileno y bencileno, que a su vez pueden estar sustituidos con uno o varios grupos metilo, etilo, metoxi y/o etoxi, con uno o varios átomos de flúor y/o de cloro, así como con uno o varios grupos trifluorometilo. Especialmente, entran

en consideración para X los grupos isobutileno, etilideno, 3-clorofenileno así como 2-metoxibencileno.

5 El procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula I comienza, de acuerdo con a<sub>1</sub>), con la hidrólisis de un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto de la fórmula III.

Los compuestos de las fórmulas II ó III pueden ser preparados del siguiente modo:

10 El alcohol bicíclico primario de la fórmula la XIX

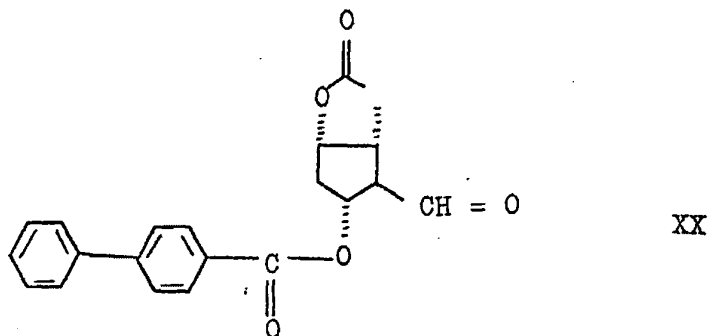


20 que puede ser preparado de acuerdo con E. J. Corey (J. Am. Chem. Soc. 93, (1971) 1491 - 1493), es oxidado, por ejemplo, con el compuesto complejo a base de tíoanisol y cloro en benceno, a -30° hasta -5°C en atmósfera inerte, para formar el aldehído de la fórmula XX

25

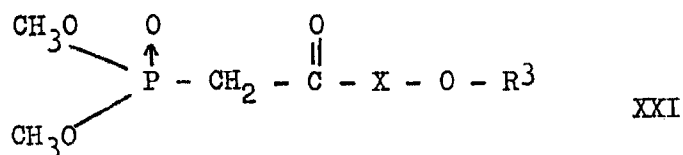
28.10.75

5



y luego el aldehído de la fórmula X, obtenido, es hecho reaccionar, de acuerdo con Horner, Wittig y Emmons, con un fosfonato de la fórmula XXI

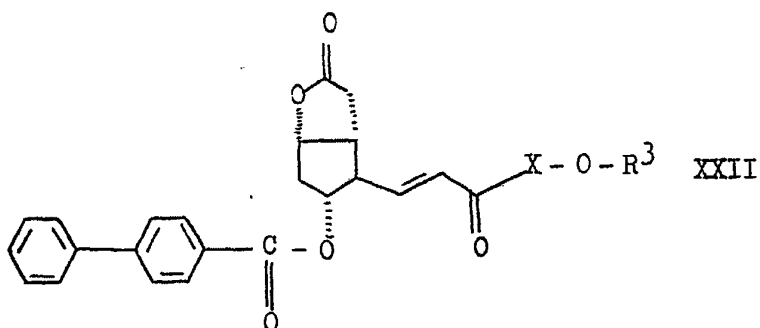
10



15

en donde X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula XXII

20



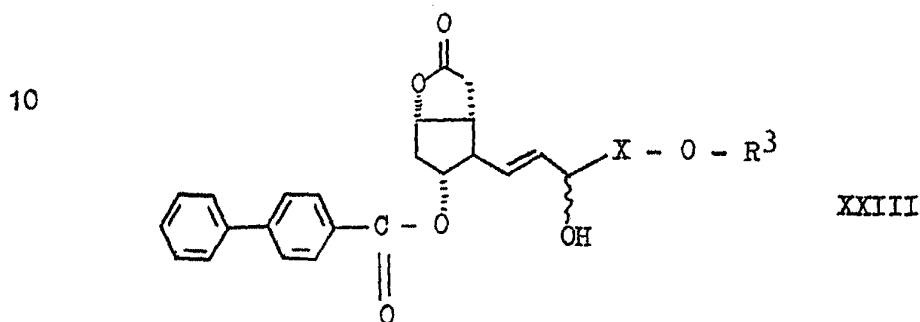
25

El éster de ácido fosfónico de la fórmula XXI puede ser preparado por reacción de un éster de la fórmula

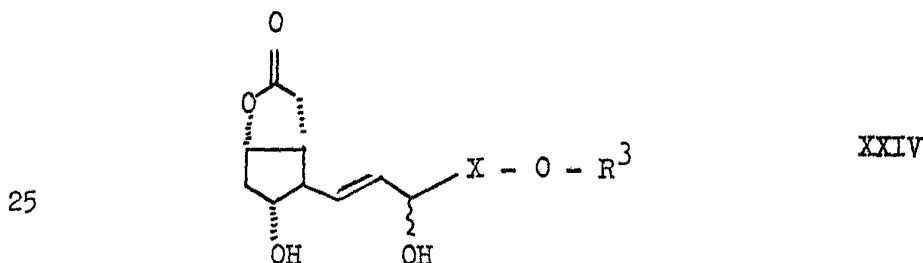
28.10.75

R<sup>3</sup>-OX-CO<sub>2</sub>-alcohilo con butil-litio y éster dime-  
tílico de ácido metilfosfónico (por ejemplo de  
acuerdo con Corey, J. Am. Chem. Soc. 88 (1966),  
5654).

5 La cetona obtenida es reducida luego con  
boranato de estaño en solución etérea a 0°C hasta  
la temperatura ambiente, para formar la mezcla de  
epímeros de los alcoholes de las fórmulas XXIII

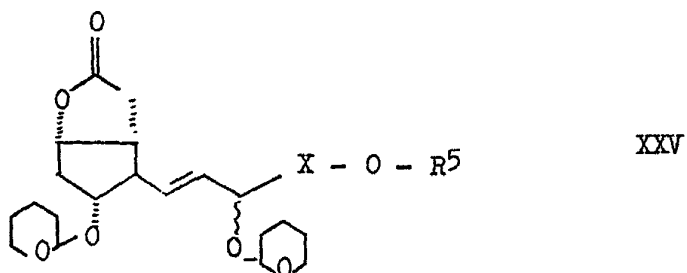


15 el alcohol de la fórmula XXIII, obtenido, es trans-  
formado, en forma de mezcla de epímeros o tras des-  
doblamiento de los epímeros como epímero S o epíme-  
ro R, con carbonato de potasio anhidro en metanol  
20 absoluto a la temperatura ambiente, en un diol de  
la fórmula XXIV



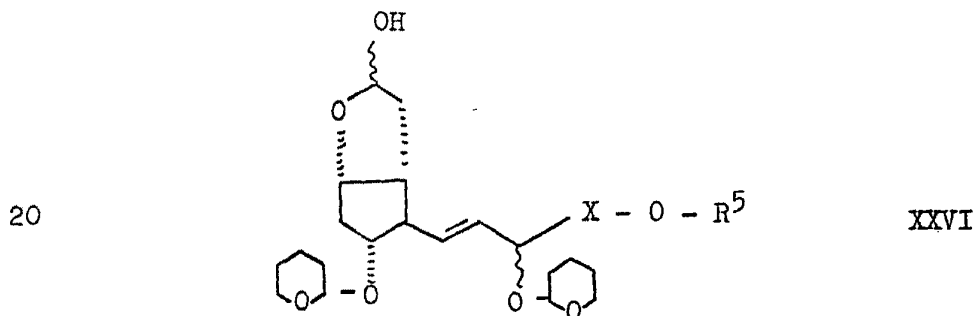
el diol de la fórmula XXIV, obtenido, es transformado mediante reacción por adición de 2,3-dihidropirano en presencia de ácido para-toluenosulfónico en un di-tetrahidropiraniléter de la fórmula XXV

5



el tetrahidropiraniléter de la fórmula XXV, obtenido, es reducido con hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a  $-60^{\circ}$  hasta  $-70^{\circ}\text{C}$  para formar un lactol de la fórmula XXVI

15



el lactol obtenido de la fórmula XXVI es hecho reaccionar con la ilida de bromuro de 4-carboxibutiltri

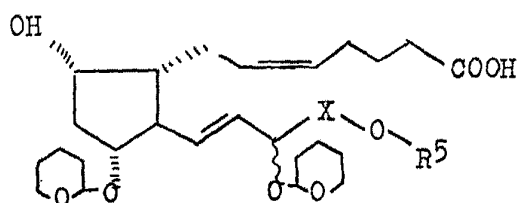
25

28.10.75

fenilfosfonio en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido de acuerdo con Wittig (J. Org. Chem. 28, 1963, 1128) para formar un ácido de la fórmula XXVII

5

10



XXVII

15

20

y finalmente el ácido obtenido es oxidado a una temperatura de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  con reactivo de Jones (solución de óxido de cromo hexavalente en ácido sulfúrico) en acetona para formar un compuesto de la fórmula II, y este compuesto, eventualmente con separación de los grupos protectores éter, es transformado por tratamiento con solución acuoso-alcohólica al 2%, a  $20^{\circ}$  hasta  $50^{\circ}\text{C}$ , en el compuesto de la fórmula III.

25

28.10.75

El compuesto de la fórmula II o de la fórmula III es transformado con un ácido fuerte, tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso, a pH 0,9-2,0 a temperaturas de 0 a  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a  $+25$  hasta  $+35^{\circ}\text{C}$ , en un compuesto de la fór-

mula I.

5 Además se llega a compuestos de la fórmula I, en donde  $R^4$  y  $R^5$  significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes  $R^4$  y  $R^5$ , por reducción de un compuesto de la fórmula I, en donde  $R^4$  y  $R^5$  significan conjuntamente oxígeno, con un hidruro metálico complejo, preferiblemente borohidruro de sodio o de zinc en un disolvente aprótico tal como, por ejemplo, éter o benceno a temperaturas entre  $-20^{\circ}$  y  $+30^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a  $0^{\circ}$  hasta  $+20^{\circ}\text{C}$ .

10 Según la variante b) del procedimiento según el invento se transforma un alcohol de la fórmula IV (en correspondencia con la fórmula XXIII en el esquema de reacción anterior) en forma de mezcla de epímeros o en forma del epímero puro mediante 2,3-dihidropirano en presencia de catalizadores ácidos, tales como por ejemplo ácido para-tolueno-sulfónico en un disolvente aprótico tal como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo a la temperatura ambiente, en el tetrahidropiranyléter de la fórmula V, y por separación del grupo protector éster para-difenílico mediante bases orgánicas o inorgánicas, tales como por ejemplo carbonato de potasio, en presencia de alcoholes anhidros en exceso a temperatu-

ras entre 0° y + 40°C, preferiblemente a la temperatura ambiente, se transforma el compuesto de la fórmula V en un compuesto de la fórmula VI.

5 En general es ventajoso en este caso purificar de modo previo por cromatografía los tetrahidropiraniéteres de la fórmula V, obtenidos.

10 Seguidamente el alcohol de la fórmula VI es transformado en un éster de ácido sulfónico de la fórmula VII, utilizándose preferiblemente cloruros de sulfonilo tales como por ejemplo cloruro de para-tolueno-sulfonilo en presencia de piridina o piperidina en disolventes apróticos tales como cloruro de metileno o cloroformo, y manteniéndose preferiblemente temperaturas de 0° hasta + 50°C. Luego el éster de ácido sulfónico de la fórmula VII es hecho reaccionar en presencia de bases, preferiblemente con 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (véase H. Oediger y otros, Synthesis, 591 (1972)), para formar un compuesto insaturado de la fórmula VIII.

20 El tetrahidropiraniéter insaturado de la fórmula VIII es hecho reaccionar de manera en sí conocida con 1 a 1,5 moles de un hidruro metálico complejo, preferiblemente hidruro de diisobutilaluminio en un hidrocarburo absolutamente anhidro tal como por ejemplo tolueno o xileno, a temperaturas entre -95° y -10°C, preferiblemente en el margen de temperaturas entre -70° y -50°C,

25  
28.10.75

para formar un lactol-éter de la fórmula IX.

5 El lactol-éter de la fórmula IX, preparado de este modo, puede ser hecho reaccionar sin purificación adicional para formar un ácido carboxílico de la fórmula X. La forma preferida de realización de la reacción de Wittig se efectúa en este caso según la receta indicada en J. Org. Chem. 28, 1128 (1963).

10 Por subsiguiente oxidación del compuesto de la fórmula X con ácido crómico en solución acuosa, en ácido sulfúrico, de acetona (según Jones) a temperaturas inferiores a 0°C, preferiblemente a -25° hasta -5°C, se obtiene un compuesto de la fórmula XI.

15 La separación del grupo protector éter en el compuesto de la fórmula X ó XI se efectúa por hidrólisis ácida moderada, preferiblemente en solución acuoso-alcohólica al 2% de ácido oxálico a 20 hasta 50° o por calentamiento durante 1 a 2 horas en ácido acético al 60 hasta 70% a 50°C, obteniéndose un compuesto de la fórmula I.

20 Caso de que no se haya efectuado ningún desdoblamiento de epímeros en la etapa de los alcoholes de la fórmula IV, con los compuestos de la fórmula I puede realizarse un desdoblamiento de epímeros de los alcoholes situados en posición 15 o de los alcoholes situados en posición 9 y en posición 15. (Acerca de la

25  
28.10.75

nomenclatura de las prostaglandinas véase N. Andersen, Annals of the New York Academy of Sciences, volumen 180, Prostaglandins, página 14).

5 De acuerdo con la variante c) del procedimiento de acuerdo con el invento se oxida el éster-  
-alcohol de la fórmula XIII (preparado de acuerdo con E. J. Corey, J. Amer. Chem. Soc. 95 6831 (1973)) en forma de racemato o en forma de los antípodos ópticos puros, para formar el aldehído de la fórmula XIII. La  
10 oxidación se lleva a cabo según un método usual para la oxidación de alcoholes primarios para formar aldehídos. Un método preferido lo constituye la oxidación con anhídrido de ácido crómico en presencia de piridina, eventualmente con cloruro de metileno en calidad de disolvente, tal como fue descrito por Collins en Tetrahedron  
15 Lett., 3363 (1968). Otro procedimiento preferido adicional lo constituye la oxidación con cloro en presencia de tíoanisol. (Corey y Kinn, J. Org. Chem. 38 (1973) 1233).

20 Seguidamente, el aldehído de la fórmula XIII es hecho reaccionar de acuerdo con Horner-Emmons-Wittig con un éster de ácido fosfónico de la fórmula XIV para formar una cetona insaturada de la fórmula XV, consistiendo una forma preferida de realización de la reacción en que se prepara la sal sódica del éster de áci-

do fosfónico de la fórmula XVI haciendo reaccionar con hidruro de sodio en glicoldimetiléter, y a continuación se añade el aldehído de la fórmula XIII y se hace reaccionar durante 2 a 6 horas a la temperatura ambiente. Los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula XV son preparados de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía (véase por ejemplo Corey, J. Am. Chem. Soc. 88, 5654 (1966)).

El alcohol de la fórmula XVI se obtiene en forma de la mezcla de epímeros si se reduce una cetona de la fórmula XV con un hidruro metálico complejo, preferiblemente un boranato de metal alcalino o con bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio-hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo en hidrocarburos tales como benceno o preferiblemente en éteres tales como dioxano, dimetoxietano o dietilenglicoldimetiléter o en una mezcla de alcohol y agua, tal como por ejemplo metanol-agua, a temperaturas entre  $-10^{\circ}$  y  $+30^{\circ}$ C. Los alcoholes de la fórmula XVI son apropiados especialmente para un desdoblamiento de epímeros, pero la reacción ulterior se puede llevar a cabo también con la mezcla de epímeros y el desdoblamiento de epímeros se puede llevar a cabo en la etapa de los productos finales.

La función éster en un compuesto de la fórmula XVI es saponificada con bases acuosas tales como, por

ejemplo, carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos a temperaturas entre 0 y 40°C, resultando un ácido libre de la fórmula XVII. A continuación el ácido de la fórmula XVII es transformado por simple calentamiento a alrededor de 40° hasta 80°C en una mezcla de agua y disolventes orgánicos tales como por ejemplo isobutiléter o dimetoxietano a un valor de pH mantenido en el margen neutro, en una lactona de la fórmula XVIII, tal como fue descrito por E. J. Corey en J. Amer. Chem. Soc. 95, 6831 (1973).

La reacción por adición de dihidropirano, en que resulta un tetrahidropiranyléter de la fórmula VIII, se efectúa en una solución etérea o bencénica de un alcohol de la fórmula XVIII en presencia de catalizadores ácidos usuales tales como, por ejemplo, ácido para-tolueno-sulfónico o eterato de trifluoruro de boro, a la temperatura ambiente. En general es ventajoso purificar por cromatografía en este punto el tetrahidropiranyléter de la fórmula VIII que se ha obtenido.

Luego, de modo adicional, el compuesto de la fórmula VIII es hecho reaccionar tal como se describe en b<sub>5</sub>) hasta b<sub>8</sub>) para formar un compuesto de la fórmula I.

La transformación del ácido libre de la fórmula I en sales fisiológicamente compatibles o en éste-

res se efectúa según métodos en sí conocidos.

De acuerdo con el procedimiento según el invento, aparte de los mencionados en los ejemplos, pueden prepararse especialmente también los siguientes compuestos:

5

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16, 16-dimetil-18-oxa-5-cis, 10, 13-trans-20-nor-prostatrienoico.

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16, 16-dimetil-18-oxa-5-cis, 10, 13-trans, 20, 20-homo-prostatetraenoico.

10

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16, 16, 20, 20-tetrametil-18-oxa-5-cis, 10, 13-trans-prostatrienoico.

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15, 20-trihidroxi-16, 19, 19-trimetil-17-oxa-5-cis, 10, 13-trans-prostatrienoico.

15

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15(3'-cloro-4'-isobutiloxi)-fenil-5-cis, 10, 13-trans-20-penta-nor-prostatrienoico.

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16(2'-metoxi-4'-etoxi)-fenil-5-cis, 10, 13-trans-20-tetra-nor-prostatrienoico.

20

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-17-metil-18-oxa-5-cis, 10, 13-trans-20-nor-prostatrienoico.

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15, 20-trihidroxi-16, 19, 19-trimetil-17-oxa-5-cis, 10, 13-trans-prostatrienoico.

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15, 20-trihidroxi-16, 16, 19, 19-tetrametil-17-oxa-5-cis, 10, 13-trans-prostatrienoico.

25

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16-metil-18-oxa-5-cis, 10, 13-

- trans-20-nor-prostatrienoico.
- Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,20,20-trimetil-18-oxa-  
-5-cis,10,13-trans-prostatrienoico.
- Acido 9-oxa-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metil-18-oxa-5-cis,10,13-  
5 -trans-prostatrienoico.
- Acido 9-oxa-11 $\alpha$ ,15,20-trihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-  
-5-cis-10,13-trans-prostatrienoico.
- Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-17-oxa-5-  
-cis,10,13-trans-prostatrienoico.
- 10 Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-17-oxa-5-  
-cis,10,13-trans-20-bis-nor-prostatrienoico.
- Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-17-oxa-5-  
-cis,10,13-trans-20-nor-prostatrienoico.
- Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16,20,20-tetrametil-  
15 -17-oxa-5-cis,10,13-trans-prostatrienoico.
- Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16,19-trimetil-17-oxa-  
-5-cis,10,13-trans-prostatrienoico.
- Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metil-17-oxa-5-cis,10,13-  
-trans-prostatrienoico.
- 20 Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,19-dimetil-17-oxa-5-  
-cis,10,13-trans-prostatrienoico.
- Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metil-17-oxa-5-cis,10,13-  
-trans-20-nor-prostatrienoico.
- Acido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-etil-17-oxa-5-cis,10,13-  
25 -trans-20-nor-prostatrienoico.

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16-etil-17-oxa-19-metil-  
-5-cis, 10, 13-trans-prostatrienoico.

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16-etil-17-oxa-5-cis, 10, 13-  
-trans-prostatrienoico.

5 Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15(3'-cloro-4'-propiloxi)fe  
nil-5-cis, 10, 13-trans-20-penta-nor-prostatrienoico.

Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15(4'-propiloxi)fenil-5-  
-cis, 10, 13-trans-20-penta-nor-prostatrienoico.

10 Acido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15(3'-trifluorometil-4'-  
-etoxi)fenil-5-cis, 10, 13-trans-20-penta-nor-prostatrie  
noico.

15 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo  
con el invento se caracterizan por propiedades espas-  
mógenas, broncodilatatorias y especialmente también  
por intensas propiedades de disminución de la presión  
sanguínea, distinguiéndose en comparación con las pros-  
taglandinas E, F y A naturales por una mayor estabili-  
dad y por una más larga duración del efecto. Por lo  
tanto pueden ser utilizados como medicamentos.

20 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con  
el invento pueden pasar a utilizarse en forma de ácidos  
libres, en forma de sus sales orgánicas o inorgánicas  
fisiológicamente inocuas o en forma de ésteres de alco-  
holes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos. Como  
25 sales entran en consideración preferiblemente sales de

28.10.75

metales alcalinos, especialmente sales de sodio y sales de potasio, así como las sales formadas a partir de bases orgánicas, tales como sales de bencilamonio, de trietanolamonio o de morfolina, como ésteres entran  
5 en consideración preferiblemente los ésteres de alcoholes alifáticos inferiores, saturados, de cadena recta o ramificada tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, butílicos o pentílicos así como ésteres bencílicos.

10 Los ácidos, igual que las sales o ésteres, pueden pasar a utilizarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o también en forma de soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, alcoholes monovalentes o polivalentes así como sus ésteres glicéricos, en dimetilsulfó  
15 xido o dimetilformamida, pero también en presencia de vehículos o excipientes polímeros farmacológicamente inocuos, tales como por ejemplo polivinilpirrolidona.

20 Como preparados entran en consideración soluciones para infusión o inyección galénicas usuales, así como tabletas y cápsulas.

25 Los compuestos pueden utilizarse por sí solos o también conjuntamente con otras sustancias activas farmacológicas tales como por ejemplo agentes diuréticos o agentes antidiabéticos.

Como dosis diaria entran en consideración 1 mcg hasta 10 mg/kg de peso corporal, como unidad de dosificación 0,05 mg hasta 200 mg de la sustancia activa de la fórmula I de acuerdo con el invento.

5 Los compuestos de las fórmulas V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XV, XVI, XVII, XVIII son valiosos productos intermedios para la síntesis de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento.

Ejemplo 1a:

10 Síntesis de ácido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-prostadienoico  $\triangleleft$ 16,16-dimetil-18-oxa-PGE<sub>2</sub> $\nearrow$   
epímeros 15 S y 15 R (III)

15 0,72 g del compuesto ácido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-bis-tetrahidropirani-oxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-prostadienoico (II) fueron disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 15 ml de mezcla de ácido acético y agua en la proporción de 2:1, y se agitó durante 4 horas a 40°C. Luego el disolvente fue  
20 eliminado en vacío añadiendo varias veces benceno, no excediendo la temperatura de  $\pm$  5°C.

El rendimiento del compuesto XIIa fue de 0,6 g de aceite de color claro.

25 Después de cromatografía sobre gel de sílice Merck (mallas 70-230) con cloroformo-metanol = 22:1 se

28.10.75

obtuvieron en las fracciones (fracción individual  
2 ml)

130 - 170          104 mg de Epímero 15 R      III a y en las  
fracciones

5                    170 - 280          102 mg de Epímero 15 S      III b  
Rendimiento: 0,206 g                    (41,5 %)

Cromatograma en capa delgada (agente eluyen-  
te: acetato de etilo-ácido acético = 97,5:2,5) (placas  
de gel de sílice - Merck).

10                     $R_f$                     = 0,36                    Epímero 15 R  
 $R_f$                     = 0,28                    Epímero 15 S

Los espectros para el epímero 15 R y para el  
epímero 15 S de III a son prácticamente idénticos en el  
margen de resolución usual.

15                    Absorciones en el espectro de infrarrojos  
(placas de NaCl): 3450 (banda de OH), 2950, 1745 (car-  
bonilo cetónico), 1720 (carbonilo ácido), 1110, 1040,  
970.

20                    Espectro de resonancia magnética nuclear  
(en  $CDCl_3$ ).

Valores  $\delta$ : 0,9 singulete, 6 H ( $CH_3$ ), 1,18  
triplete 3 H ( $CH_3CH_2-$ ), 1,4 - 2,7 multiplete 12 H  
( $-CH_2-$ ,  $>CH-$ ), 3,28 singulete 2 H ( $-(CH_3)_2C-CH_2O-$ ),  
3,46 cuartete 2 H ( $-OCH_2CH_3$ ), 3,8 - 4,4 multiplete 2 H  
25 ( $>CH-OH$ ), 5,25 - 5,75 multiplete 4 H (H olefínicos),

28.10.75

5,9 - 6,4 singulete ancho 3 H (2 x OH, 1 x COOH).

Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 5,9 - 6,4 ppm.

Ejemplo 1b:

5 Síntesis de ácido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16,20,20-tetrametil-18-oxa,5-cis-10,13-trans-prostadienoico  
(III b)

10 10,9 g del compuesto ácido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-bis-tetrahidropiranyl-oxi-16,16,20,20-tetrametil-18-oxa-5-cis,13-trans-prostadienoico (II b) son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1a.

15 Rendimiento: 4,7 g de aceite claro (después de cromatografía en columna sobre gel de sílice), cromatograma en capa delgada: (acetato de etilo : ácido acético glacial = 97,5 : 2,5).

$R_f = 0,47$  epímero 15 R

$R_f = 0,40$  epímero 15 S

20 Los espectros de RMN para el epímero 15 R y para el epímero 15 S son idénticos dentro del marco de la resolución usual.

Ejemplo 1c:

Síntesis de ácido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa,5-cis,10,13-trans-20-nor-prostadienoico

25 9,7 g del compuesto ácido 9-oxo-11 $\alpha$ ,15-bis-tetrahidropiranyl-oxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis,10,13-

trans-20-nor-prostadienoico (IIc) son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1a.

Rendimiento: 4,6 g de aceite incoloro (después de cromatografía en columna sobre gel de sílice).

5 Cromatograma en capa delgada: (acetato de etilo: ácido acético glacial : 97,5 : 2,5).

$R_f = 0,59$  epímero 15 R

$R_f = 0,49$  epímero 15 S

Ejemplo 2a:

10 Síntesis de ácido 9-oxo-15-hidroxi-15,16-dimetil-18-oxa-5-cis-10,13-trans-prostatrienoico /16,16-dimetil-18-oxa-PGA<sub>2</sub> epímeros 15 S y 15 R (I)

15 20 mg del compuesto (III) (Ejemplo 1) fueron disueltos con intensa agitación en 8 ml de ácido clorhídrico acuoso a pH 1,5. Se calienta durante 1 1/2 horas a 30-35°C, se enfría y luego se extrae la mezcla de reacción varias veces con acetato de etilo. La fase en acetato de etilo es separada, secada con MgSO<sub>4</sub> y concentrada en vacío. Rendimiento: 15,9 mg de aceite incoloro (I).

20 Cromatograma en capa delgada (disolvente: acetato de etilo - ácido acético : 97,5 : 2,5) (gel de sílice Merck).

25  $R_f = 0,74$ .

Utilizando la mezcla de isómeros del compues-

to (III) (Ejemplo 1), la separación de isómeros de la mezcla de los epímeros 15 S y 15 R de I se efectúa por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de ciclohexano - acetato de etilo - ácido acético glacial en la proporción de 40:60:1.

5

Espectro de resonancia magnética nuclear  
(en  $\text{CDCl}_3$ )

Valores  $\delta$ : 0,9 singulete 6 H ( $\text{CH}_3$ ), 1,19 triplete 3 H ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ ), 1,4 - 2,7 multiplete 12 H ( $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{>CH-}$ ), 3,3-singulete 2 H ( $\text{-(CH}_3)_2\text{C-CH}_2\text{-O-}$ ), 3,45 cuartete 2 H ( $\text{-OCH}_2\text{-CH}_3$ ), 3,85 - 4,1 multiplete 1 H ( $\text{>CH-OH}$ ), 5,25 - 5,75 multiplete 4 H (H olefínicos), 6,05 - 6,35 duplete desdoblado 1 H ( $\text{-CH=CH-C=O}$ ), 6,6 - 7,2 señal ancha 2 H ( $\text{OH}$  y  $\text{COOH}$ ), 7,4 - 7,65 duplete desdoblado 1 H ( $\text{-CH=CH-C=O}$ )

10

15

Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 6,6 - 7,2 ppm.

En caso de resolución usual, los espectros RMN por el isómero 15 S y el isómero 15 R son prácticamente idénticos.

20

Espectro de UV (en etanol)  $c = 9,6 \times 10^{-5}$  moles/litro:  $\lambda_{\text{max}} = 218 \text{ m}\mu$ .

$$\epsilon = 10.000$$

Ejemplo 2b:

25

Síntesis de ácido 9-oxo-15-hidroxi-16,16,20,20-tetrametil

28.10.75

-18-oxa,5-cis, 10,13-trans-próstatrienoico, epímeros  
15S y 15R (I)

---

5 4,2 g del compuesto (IIIb) (Ejemplo IB) son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 2 a. Se obtiene un rendimiento de 2,4 g de aceite incoloro (I).

Cromatograma en capa delgada (eluyente: acetato de etilo : ácido acético = 97,5 : 2,5 (gel de sílice Merck))

10  $R_f = 0,56$

Espectro de resonancia magnética nuclear (en  $CDCl_3$ ) valores de  $\delta$ : 0,8 - 1,0 singulete, doblete, 12 H ( $CH_3$ ), 1,4 - 2,7 multiplete, 10 H ( $-CH_2-$ ,  $>CH-$ ), 3,15 doblete 2H ( $-OCH_2CH<$ ), 3,3 singulete 2H ( $-CH_2-O-$ ), 3,8 - 4,1 multiplete 1H ( $CH-OH$ ), 5,3-5,8 multiplete 4H (protones olefínicos), 6,05 - 6,35 doblete hendido 1 H ( $-CH=CH-C=O$ ), 6,8 - 7,2 señal ancha 2 H ( $OH$ ,  $COOH$ ), 7,4 - 7,65 doblete hendido 1H ( $CH=CH-C=O$ ).

20 Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 6,8 - 7,2 ppm.

Ejemplo 2c:

Síntesis de ácido 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis,10,13-trans-20-nor-prostatrienoico, epímeros 15 S y 15 R (I).

---

25 3,8 g del compuesto (III c) (Ejemplo 1c) son  
28.10.75 - 35 -

hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 2a. Se obtiene un rendimiento de 2,0 g de aceite incoloro (I).

5 Cromatograma en capa delgada (eluyente: acetato de etilo-ácido acético = 97,5 : 2,5 (gel de sílice Merck)).

$$R_f = 0,75$$

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (en  $\text{CDCl}_3$ ) valores de  $\delta$  : 0,95 singulete 12 H ( $\text{CH}_3$ ) 1,4 - 2,7 multiplete 10 H ( $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}-$ ) 3,55 singulete 2 H ( $-\text{CH}_2-\text{O}$ ), 3,4 singulete 3 H ( $-\text{OCH}_3$ ), 3,9 - 4,2 multiplete 2 H ( $\text{CH}-\text{OH}$ ), 5,3 - 5,8 multiplete 4 H (protones olefínicos), 6,10-6,35 doblete hendido 1 H, 6,4 - 6,8 señal ancha 2H (OH, COOH), 7,4 - 7,45 doblete hendido 1 H.

15 Por intercambio H/D se puede eliminar la señal a 6,4 - 6,8 ppm.

Ejemplo 3a:

20 Síntesis de ácido 9-oxo-15S-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis,10,13-trans-prostadienoico (16,16-metil-18-oxa-PGA<sub>2</sub>) I

25 1,1 g del compuesto ácido 9-oxo-11 $\alpha$ , 15S-bis-tetrahidropirani-oxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis-13-trans-prostadienoico (II) fueron disueltos en 15 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 25 ml de ácido clorhí-

28.10.75

drico acuoso de pH 1,3 y se calentó a 35°C durante 1 1/2 horas. Luego el disolvente fue eliminado en vacío, añadiendo varias veces benceno, no excediendo de + 5° la temperatura del baño.

5 El rendimiento del compuesto I fue de 0,9 g de aciete ligeramente amarillo (I).

La purificación se efectuó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo-ácido acético glacial en la proporción 40:60:1.

10 El valor de  $R_f$  así como los espectros de RMN y de UV eran idénticos a los del compuesto I descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplos 3b y 3c:

15 Análogamente a 3a se prepararon:

b) ácido 9-oxo-15 S-hidroxi-16,16,20,20-tetrametil-18-oxa,5-cis,10,13-trans-prostatrienico.

c) ácido 9-oxo-15 S-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa,5-cis,10,13-trans-20-nor-prostatrienico.

20 Ejemplo 4:

Síntesis de ácido 9,15-dihidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis, 10,13-trans-prostatrienico. (I)

25 38 mg del compuesto ácido 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-18-oxa-5-cis,10,13-trans-prostatrienico (I) fueron disueltos en 45 ml de 1,2-dimetoxietano. A

28.10.75

0°C se añadieron 0,5 ml de una solución de borohidru-  
de zinc 0,5 molar (preparada del siguiente modo: 2,8 g  
de cloruro de zinc fueron suspendidos en 45 ml de 1,2-  
-dimetoxiéter y se añadieron con enfriamiento y agita-  
5 ción 1,52 g de borohidru- de sodio, se agitó durante 1/2  
hora y se separó por filtración rápidamente del material  
disuelto, bajo argón). A la temperatura ambiente se agi-  
tó durante 2 1/2 horas. Luego se descompuso el reactivo  
en exceso con ácido acético glacial a 0°C. Con acetato  
10 de etilo-agua se extrajo el producto buscado. La fase  
orgánica fue secada con  $Mg_2SO_4$ , filtrada y concentrada  
en vacío. El rendimiento del compuesto (I) fue de 35,5  
mg de aceite incoloro (al 98%). Por cromatografía en  
columna se purifica el producto. Rendimiento: 26,4 mg  
15 de aceite incoloro. Espectro de resonancia magnética  
nuclear (en  $CDCl_3$ ).

Valores de  $\delta$ : 0,9 singulete 6 H ( $CH_3$ ), 1,19  
triplete 3 H ( $CH_3-CH_2-$ ), 1,4 - 2,7 multiplete 12 H  
( $-CH_2-$ ,  $>CH-$ ), 3,3 singulete 2 H ( $-(CH_3)_2C-CH_2-O-$ ),  
20 3,45 cuartete 2 H ( $-OCH_2-CH_3$ ), 3,85 - 4,1 multiplete  
2 H ( $>CH-OH$ ), 5,25 - 5,75 multiplete 6 H (H olefíni-  
cos) 6,4 - 7,0 señal ancha 3 H (2 x  $\underline{OH}$  y 1 x  $\underline{COOH}$ ).

Por intercambio de H/D se puede eliminar la  
señal a 6,6 - 7,2 ppm.

25 Esta solicitud, que corresponde a la presen-

28.10.75

tada en República Federal Alemana, con fecha 23 de Julio de 1974, bajo el Nº P 24 35 331.9, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

### REIVINDICACIONES

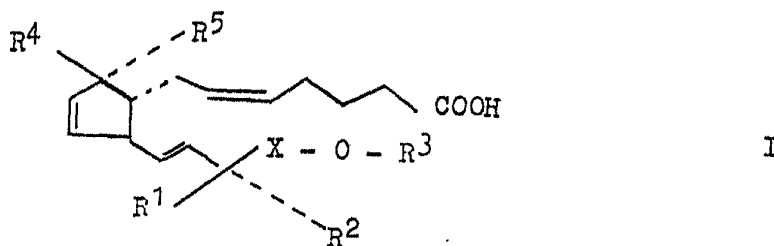
10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza, de la fórmula I

20



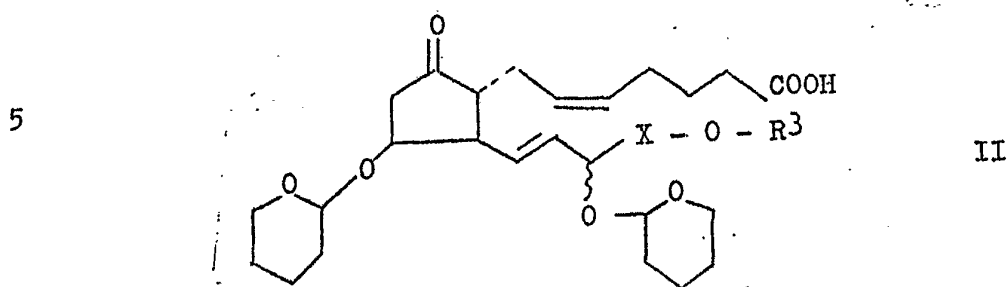
25

que abarca tanto los compuestos ópticamente activos

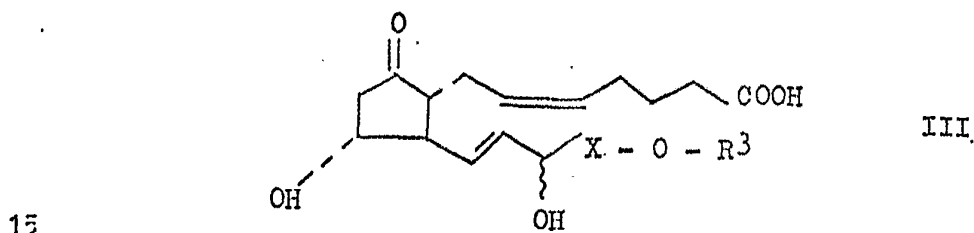
28.10-75

de la configuración natural como también los compuestos racémicos, y en la cual  $R^1$  y  $R^2$  significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo siendo diferentes  $R^1$  y  $R^2$ ;  $R^3$  significa un radical hidrocarbonado de 1 a 8 átomos de carbono alifático de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, un radical oxo-alcohilo de 2 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, así como sus oximas, oximéteres, etilenglicolacetales y etilentioglicolacetales, un radical hidroxialcohilo de 2 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, estando en posición terminal el grupo OH, o un radical carboxialcohilo de 2 a 8 átomos de carbono de cadena recta o ramificada;  $R^4$  y  $R^5$  significan conjuntamente oxígeno, o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes  $R^4$  y  $R^5$ ; X significa un grupo alcohileno de 2 a 5 átomos de carbono, ramificado, saturado, o bien un radical arilo o un radical bencilo, que a su vez pueden estar sustituidos con uno o varios grupos alcohilo o alcoxi inferiores, uno o varios átomos de halógeno, o grupos trifluorometilo, o un radical  $\alpha$ - ó  $\beta$ -furfurilo, así como las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la fórmula I con bases orgánicas e inorgánicas y sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos de 1 a 8 átomos de carbono en la porción de éster, caracte-

rizado porque se trata con ácidos fuertes a un compuesto de la fórmula II



10 o de la fórmula III



20 en donde X y R<sup>3</sup> tienen en cada caso los significados mencionados con ocasión de la fórmula I y eventualmente el compuesto de la fórmula I, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan conjuntamente un átomo de oxígeno, es reducido en forma de los epímeros puros o en forma de mezcla de 15-epímeros, con un hidruro metálico complejo, para formar un compuesto de la fórmula I, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son diferentes y significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, y en caso deseado se trans-

25

forma el compuesto de la fórmula I en sales o ésteres fisiológicamente compatibles.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. MAR 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Dejar

