



-7E

442485

P.- 61.691

3.01.2 OA/7015-922  
PROSTAGLANDIN  
ANALOGUES"

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de AKZO N.V.

|                   |
|-------------------|
| Cl. 2: CO7C//AGAK |
|                   |
|                   |

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

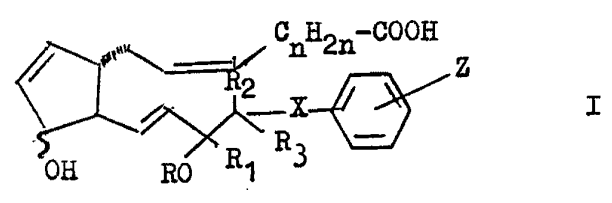
por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ANALOGOS DE  
PROSTAGLANDINA"



La presente invención se refiere a nuevos  
 análogos de prostaglandina biológicamente activos, a  
 procedimientos de preparación de estos compuestos, y  
 a preparaciones farmacéuticas que contienen estos com-  
 5 puestos como componente activo.

Los análogos de prostaglandina de la invención  
 se caracterizan por la fórmula general:

10



15

e incluyen también una mezcla racémica del mismo, así  
 como ésteres, amidas, sales y derivados de acilo de  
 estos compuestos,

en la fórmula  $C_nH_{2n}$  representa un grupo alcohileno de  
 2-5C,

20

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> representan hidrógeno o alcoholilo de  
 1-4 C,

X representa oxígeno o azufre, y

Z representa F, Cl, Br ó CF<sub>3</sub>

25

y donde el símbolo  $\sim$  significa la configuración al-  
 fa ó beta.



Los compuestos de la invención tienen va-  
rios átomos de carbono asimétricos, de modo que son  
posibles varios diastereoisómeros ópticamente activos  
y racémicos. Estos estereoisómeros están incluidos en-  
tre los compuestos de la invención.

Los compuestos I poseen un perfil farmacoló-  
gico que corresponde sustancialmente al de las pros-  
taglandinas conocidas.

Los compuestos de la presente invención se  
caracterizan particularmente porque muestran una ac-  
tividad mucho más pronunciada sobre el útero y el ova-  
rio, por lo que son muy adecuados para iniciar el par-  
to o terminar el embarazo.

Los compuestos de la presente invención son  
también particularmente adecuados para la sincroniza-  
ción del celo en animales.

Los compuestos según la fórmula I que pueden  
aplicarse en particular son:

Acido 11 $\alpha$ -hidroxi-15-hidroxi-16-m-cloro-  
fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico,  
ácido 11 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -hidroxi-16-m-clo-  
rofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico,  
ácido 11 $\alpha$ -hidroxi-15 $\beta$ -hidroxi-16-m-clo-  
rofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico,  
ácido 11 $\alpha$ -hidroxi-15-hidroxi-15-metil-16-



-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-  
-trienoico,

5

ácido 11 $\alpha$ -hidroxi-15-hidroxi-16-m-tri-  
fluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-  
-trienoico,

ácido 11 $\alpha$ -hidroxi-15-hidroxi-16-p-tri-  
fluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-  
-trienoico,

y los ésteres alifáticos inferiores de los mismos.

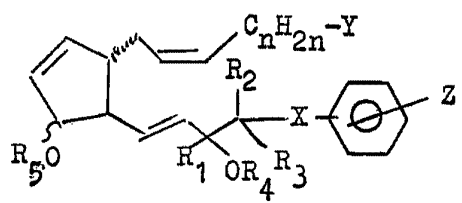
10

Los análogos de prostaglandina de la pre-  
sente invención pueden administrarse por vía oral,  
parenteral, subcutánea, intravaginal, intrauterina o  
rectal, preferiblemente en una dosis diaria de entre  
0,01 y 100 microgramos por kg. de peso corporal, se-  
gún el modo de administración.

15

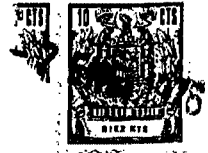
Los nuevos análogos de prostaglandina de  
la invención pueden prepararse del modo empleado co-  
rrientemente para compuestos similares. Los compuestos  
I pueden prepararse por eliminación de uno o más gru-  
pos protectores de los hidroxilo o carboxilo en un  
compuesto de fórmula general:

20



II

25



o una mezcla racémica del mismo,  
en la que  $C_n H_{2n}$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X y Z tienen los signifi-  
cados indicados anteriormente,  $R_4$  es hidrógeno, alcohi-  
lo de 1-4 C o un grupo protector de hidroxilo,  $R_5$  es  
5 hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, e Y es un  
grupo carboxilo o un grupo carboxilo protegido, con  
la condición de que hay presente un grupo protector al  
menos en uno de los grupos  $R_4$ ,  $R_5$  e Y.

10 Un grupo protector de hidroxilo o de carbo-  
xilo quiere decir un grupo que:

- a) protege o convierte químicamente el grupo hidroxilo  
o carboxilo de tal modo que este grupo ya no puede  
participar en una reacción química, y  
b) puede eliminarse o convertirse de modo conveniente,  
15 gracias a lo cual se recupera el grupo hidroxilo o  
carboxilo original.

Los grupos protectores efectivos de hidroxilo  
se obtienen en general por esterificación o eterifica-  
ción del grupo hidroxilo en cuestión. La esterifica-  
ción puede efectuarse, por ejemplo, con ácidos alifá-  
20 ticos, cicloalifáticos o aromáticos carboxílicos, o  
sulfónicos, tales como por ejemplo ácido fórmico, ácido  
acético, ácido isobutírico, ácido tricloroacético, áci-  
do benzoico, ácido p-fenilbenzoico, ácido p-metilben-  
zoico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido metanosulfó-  
25



nico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluensulfónico, etc.

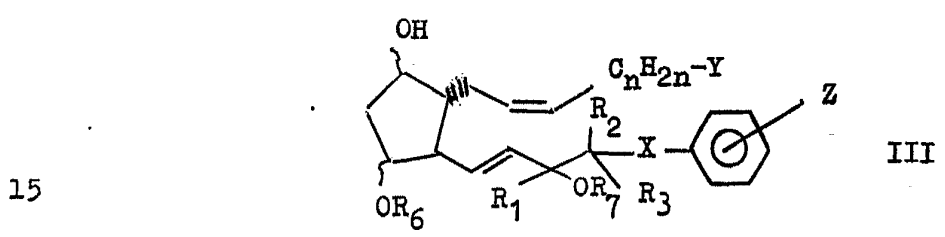
5 Con respecto a la esterificación del grupo hidroxilo a proteger, éste último se convierte generalmente en un grupo alcoxi o aralcoxi, como por ejemplo metoxi, terc-butoxi, benciloxi, p-metilbenciloxi, feniletoxi, difenilmetoxi, etc. Otros grupos éter que pueden usarse son un grupo tetrahidropirani-  
loxi (THP) y trimetilsiloxi (TMS).

10 Entre los grupos que pueden proteger eficazmente al grupo carboxilo se incluyen particularmente los grupos amida y éster. Preferiblemente se usa un grupo carboxilo esterificado de fórmula parcial  
15 -COOR, donde R representa un resto orgánico, como por ejemplo un grupo alcoholo, cicloalcoholo, arilo o aralcoholo, sustituido o no sustituido, o un grupo que contiene silicio, preferiblemente un grupo tri-  
alcoholosililo, tal como trimetilsililo o dimetil-terc-  
butilsililo.

20 La separación del (de los) grupo(s) protector(es) se hace generalmente por hidrólisis o reducción de modo usual en química orgánica. Sin embargo, el método a seguir depende muchísimo de la naturaleza y las propiedades químicas, tanto del grupo protector  
25 respectivo como del compuesto protegido en cuestión.

Para disponer de una revisión de los métodos que pueden usarse para eliminar grupos protectores, se hace referencia a los conocidos libros de texto de química.

5 Los compuestos II, empleados como sustancias de partida en el método antes citado, pueden prepararse por deshidratación de una sustancia de partida de tipo PGF, en la que están eficazmente protegidos tanto el grupo hidroxilo en posición 11 como en posición  
10 15, con la fórmula general



o una mezcla racémica del mismo, en la que  $C_nH_{2n}$ , X, Y, Z,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen el significado indicado antes,  $R_6$  es un grupo protector de hidroxilo, y  $R_7$  es alcoholo de 1-4 C, o representa un grupo protector de hidroxilo.

20 En esta deshidratación, el grupo hidroxilo en posición 9 se sustituye por un enlace doble en posición 9(10)-.

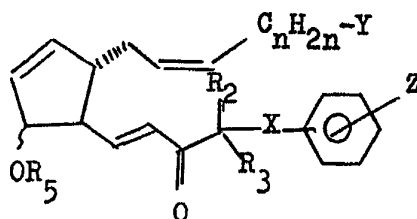
7 ENE 1976

La deshidratación se efectúa de modo usual para esta clase de reacción. La deshidratación puede hacerse a una temperatura elevada. Sin embargo, es preferible añadir un agente deshidratante, como por ejemplo 5,9-diazobicyclo(4,3,0)non-5-eno (DBN), una carbodiimida, o una mezcla de carbodiimida y una pequeña cantidad de una sal de cobre. Un método usado corrientemente es la conversión del grupo hidroxilo a eliminar en un grupo aciloxi, por ejemplo un grupo toxiloxi, mesiloxi o acetoxi, seguida de la eliminación de este grupo aciloxi en un medio ácido o alcalino (según los grupos protectores presentes en la molécula), en presencia o ausencia del agente deshidratante citado antes. Un método alternativo es la halogenación del grupo hidroxilo a eliminar, seguida de deshidrohalogenación del grupo halogenado obtenido, preferiblemente en condiciones alcalinas. Con vistas a unas condiciones de reacción suaves se prefiere el método en el que el grupo hidroxilo se convierte en un grupo aciloxi. Evidentemente, han de usarse otros grupos aciloxi como grupos protectores para los demás grupos hidroxilo ( $R_6$  y  $R_7$ ), por ejemplo tetrahidropirranilo o trimetilsililo.

Los compuestos I pueden prepararse también



a partir de un compuesto de fórmula general:



IV

5

10

15

20

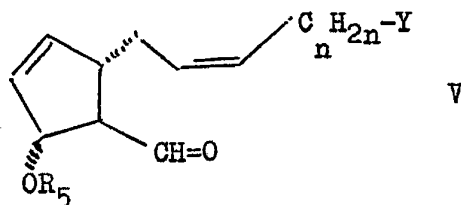
25

o una mezcla racémica del mismo,  
en la que  $C_nH_{2n}$ , X, Y, Z,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_5$  tienen el sig-  
nificado definido antes, por reducción del grupo  
catónico en posición 15 al correspondiente grupo OH  
en posición 15, por ejemplo con hidruros metálicos  
tales como borohidruro de zinc o borohidruro de so-  
dio, en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol/  
dimetoxietano, o por reacción con un compuesto  $R_8-M$ ,  
en el que M representa un metal alcalino o un resto  
de halogenuro de zinc ( $ZnCl-$ ,  $ZnBr-$ ,  $ZnI-$ ), halogenu-  
ro de magnesio o halogenuro de cadmio, y  $R_8$  es un gru-  
po alcohol con 1-4 átomos de carbono. Esta reduc-  
ción del grupo catónico en 15 da como resultado gene-  
ralmente una mezcla del compuesto de  $15\alpha$ - y  $15\beta$ -  
-hidroxilo. Se describe un agente reductor, que pro-  
duce específicamente el compuesto de  $\alpha$ -hidroxilo,  
en J. Am. Chem. Soc. 93, 1491 (1971).



Los compuestos IV, usados como sustancias de partida, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general V

5

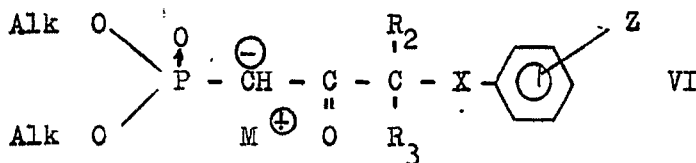


o una mezcla racémica del mismo,

10

en la que  $C_nH_{2n}$ ,  $R_5$  e Y tienen el significado indicado antes, con un reactivo de Wittig-Horner de fórmula general

15

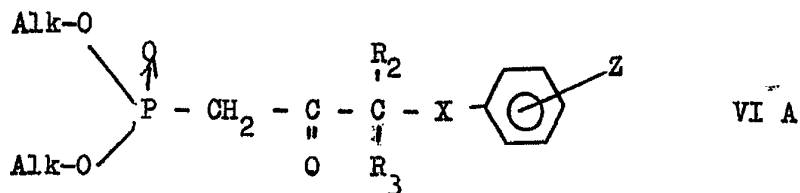


20

en que  $R_2$ ,  $R_3$ , X y Z tienen el significado citado anteriormente, Alk representa un grupo alcoholo inferior y M es un ión de metal alcalino.

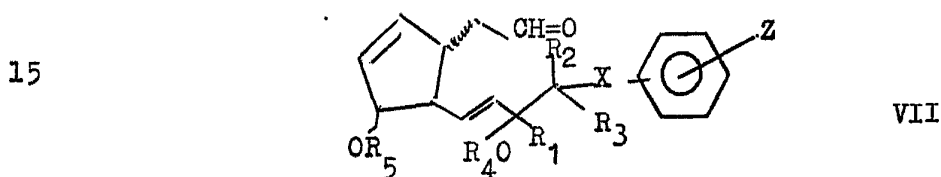
Este reactivo de fórmula VI se obtiene tratando el correspondiente fosfonato de dialcoholo de fórmula VI A

25

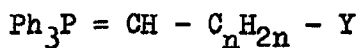


10 con un hidruro de metal, preferiblemente hidruro de sodio, de potasio o de litio, o con un alcohol- o arilmetal, tal como alcohol-sodio, alcohol-litio o aril-litio.

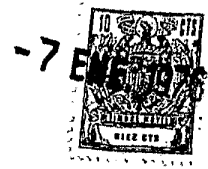
Los compuestos I pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general



20 o una mezcla racémica del mismo, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X y Z tienen el significado citado anteriormente, con un reactivo de Wittig de fórmula general

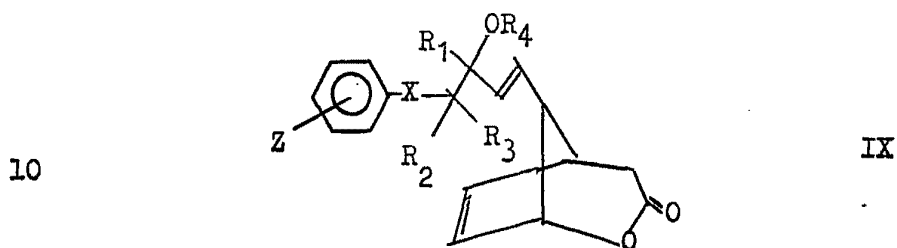


25 donde C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> e Y tienen el significado definido antes y



Ph representa un grupo arilo o alcoholo, preferible-  
mente un grupo fenilo. Esta reacción se efectúa de mo-  
do usual para las reacciones de Wittig.

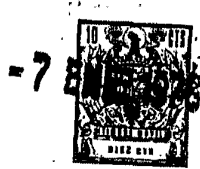
5 Las sustancias VI de partida pueden prepa-  
rarse convenientemente por reducción de un compuesto  
de fórmula general



15 y/o su antípoda óptico,  
donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , X y Z tienen los significados  
citados antes. Por medio de esta reacción, la lactona  
de fórmula IX se convierte, pasando por el correspon-  
diente lactol, en un compuesto de fórmula VII.

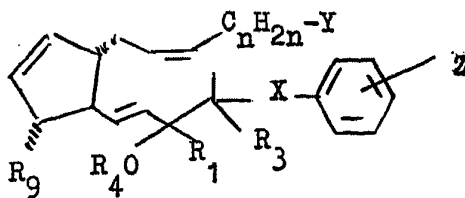
20 Para esta reducción se usa preferiblemente  
un hidruro de di-isobutilaluminio.

25 Un método de preparación de un compuesto I,  
en el que el grupo hidroxilo alicíclico está en posi-  
ción  $\beta$ , a partir del correspondiente compuesto de  
 $\alpha$ -hidroxilo, consiste en reemplazar (sustitución  
 $S_N2$ ) el grupo sulfonilo de un compuesto de fórmula



general

5



X

o una mezcla racémica del mismo,  
10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X, Y, Z, y C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> tienen el significado indicado antes, y R<sub>9</sub> representa un grupo (α)-sulfoniloxi, tal como un grupo (α)-tosiloxi o (α)-mesiloxi, por un grupo aciloxi, derivado de un ácido carboxílico alifático inferior, tal como ácido  
15 fórmico o ácido acético, seguido por la hidrólisis del grupo β-aciloxi así formado al grupo β-hidroxi-  
xilo.

Es evidente que las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros según la fórmula general I, que  
20 pueden obtenerse por los métodos de reacción citados antes, pueden someterse, si se desea, a una resolución del racemato y/o a una separación de diastereoisómeros. También pueden convertirse en los derivados funcionales ya definidos antes, tales como ésteres,  
25 amidas, sales y derivados de acilo. Sin embargo, es

evidente que, por ejemplo, un grupo metilo (en la síntesis usada para proteger el grupo carboxilo) ya no necesita ser eliminado, si se planea preparar el éster metílico de un compuesto I.

5 Los ésteres, las amidas, las sales o los derivados de acilo de las presentes prostaglandinas según la invención pueden prepararse de modo usual, a partir del correspondiente compuesto que tiene un grupo carboxilo y/o hidroxilo libre.

10 Si se prepara un ácido prostaglandínico de fórmula I y se desea un éster de alcohol, la esterificación se efectúa preferiblemente con un diazo-hidrocarburo. El éster metílico, por ejemplo, se obtiene por reacción del ácido libre I con diazo-metano.

15 Un uso similar de, por ejemplo, diazo-etano y fenil-diazometano produce el éster etílico y bencílico, respectivamente.

20  
25

Otro método para preparar ésteres consiste en la conversión del ácido libre en la correspondiente sal de plata, seguida de reacción de la sal de plata con un yoduro. Son ejemplos de yoduros adecuados: yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de butilo, yoduro de isobutilo, yoduro de terc-butilo, y similares.

Las amidas de los análogos de PG de la pre-



sente invención se preparan preferiblemente por aminolisis del éster correspondiente.

5 Evidentemente, también es posible preparar las amidas de otras varias maneras, por ejemplo por reacción del halogenuro o anhídrido de ácido de un compuesto de fórmula I con hidróxido de amonio o una amina primaria o secundaria.

10 Las sales farmacológicamente aceptables de los análogos de PG de la presente invención se preparan a partir de los ácidos libres por neutralización con bases orgánicas o inorgánicas adecuadas.

15 El (los) grupo(s) hidroxilo libre(s) de los compuestos de PG según la fórmula I, así como sus ésteres y amidas opcionales, pueden acilarse, si se desea, preferiblemente con un anhídrido o un halogenuro de ácido.

20 Los ésteres de la presente invención son ésteres derivados de alcoholes alifáticos con 1 a 18 átomos de carbono, alcoholes cicloalifáticos con 3 a 12 átomos de carbono o alcoholes fenil- o fenilalcohólicos con 6 a 12 átomos de carbono, en los que el grupo fenilo puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y/o uno o más grupos alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, de los que, si se desea, el grupo metilo terminal está sustituido por 1 a 3 átomos de  
25



halógeno, por ejemplo, flúor o cloro.

Son ejemplos de alcoholes alifáticos con 1 a 18 átomos de carbono: metanol, etanol, butano, decanol, isobutanol, butanol terciario, pentanol, hexadecanol, octadecanol, y sus isómeros. Son ejemplos de alcoholes cicloalifáticos con 3 a 12 átomos de carbono, incluyendo los alcoholes cicloalifáticos sustituidos por alcoholo: alcohol ciclopropílico, 2-metilciclopropílico, 2,2-dimetilciclopropílico, 2,3-dietilciclopropílico, 2-butilciclopropílico, ciclobutílico, 2-metilciclobutílico, 3-propilciclobutílico, 2,3,4-trietilciclobutílico, ciclopentílico, 2,2-dimetilciclopentílico, 3-pentilciclopentílico, 3-terc-butilciclopentílico, ciclohexílico, 4-terc-butilciclohexílico, 3-isopropilciclohexílico, 2,2-dimetilciclohexílico, cicloheptílico, ciclooctílico, ciclónonílico y ciclodecílico. Son ejemplos de alcoholes fenilalcohólicos con 7 a 12 átomos de carbono: alcohol bencílico, feniletílico, 1-feniletílico, 2-fenilpropílico, 4-fenilbutílico y 3-fenilbutílico. Son ejemplos de fenoles sustituidos por 1 a 3 átomos de halógeno y/o uno o más grupos alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono: alcohol p-clorofenílico, m-clorofenílico, o-clorofenílico, 2,4-diclorofenílico, 2,4,6-triclorofenílico, p-tolílico, m-tolílico, o-tolílico,



p-etilfenílico, p-terc-butilfenílico, 2,5-dimetilfenílico, 4-cloro-2-metilfenílico y 2,4-dicloro-3-metilfenílico.

5 Las amidas que están incluidas entre los compuestos de la presente invención son tanto amidas no sustituidas como amidas sustituidas.

10 Las amidas sustituidas tienen preferiblemente uno o dos grupos alifáticos (con 1 a 18 átomos de carbono), grupos cicloalifáticos o aromáticos (con 5 a 18 átomos de carbono), mientras que el átomo de nitrógeno del grupo amida puede igualmente estar incluido en un anillo heterocíclico, preferiblemente de 5 ó 6 miembros.

15 Las sales farmacológicamente aceptables de las prostaglandinas según la presente invención son aquellos compuestos que tienen un catión metálico farmacológicamente aceptable, un catión amonio, un catión amina o un catión de amonio cuaternario.

20 Los derivados de acilo de los compuestos I de la presente invención, así como sus ésteres o sales, se derivan particularmente de ácidos alifáticos inferiores con 1 a 6 átomos de carbono.

25 Son ejemplos de estos grupos acilo los grupos acetilo, butirilo, valerilo o hexanoilo. Entre estos restos de acilo se prefiere el grupo acetilo.



De los métodos citados antes para la fabricación de los análogos de prostaglandina de la presente invención se prefiere uno particularmente, la reacción de un compuesto de fórmula VII con el reactivo de Wittig de fórmula VIII. La preparación del compuesto intermedio de fórmula VII es mucho más corta y más conveniente que la preparación de otros compuestos intermedios citados.

Los compuestos preferidos según la invención son compuestos comprendidos en la fórmula general I, en la que (en combinación o no):

$C_nH_{2n}$  representa un grupo n-propileno,

$R_1$  representa hidrógeno o metilo,

$R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno,

X representa oxígeno,

Z representa un grupo cloro o trifluorometilo, especialmente en posición meta,

el grupo hidroxilo alicíclico está en posición

$\alpha, \gamma$

R representa hidrógeno o metilo,

así como ésteres alifáticos inferiores (1-4 C) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se prefieren más particularmente el compuesto de meta-cloro de fórmula I, en el que  $C_nH_{2n}$  es n-propileno,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y R son hidrógeno, X es oxígeno y el



grupo hidroxilo alicíclico está en posición  $\alpha$ , así como un éster alifático inferior o una sal del mismo.

Ejemplo I

5 Preparación de ácido 11  $\alpha$ , 15-dihidroxi-16-p-fluorofeno-  
noxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico

10 A. 5 g de ácido 9  $\alpha$ -hidroxi-11  $\alpha$ , 15-histetra-  
hidropirani-oxi-16-p-fluorofeno-oxi-17,18,19,20-tetranor-  
-prosta-5,13-dienoico se disolvieron en piridina bajo  
15 así obtenido se vertió en agua. Después de acidificar  
hasta pH 4 con ayuda de una disolución 2N de ácido oxá-  
lico, el residuo acuoso se sometió a extracción con  
éter. Las capas de éter combinadas se lavaron con agua,  
se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron.  
20 Producción: 5,5 g (aceite; 96%).  $R_f$  (éter) : 0,20 ( $SiO_2$ ).

25 B. 5,5 g del compuesto de 9  $\alpha$ -mesiloxi obtenido  
en A se disolvieron en 80 ml de dimetilsulfóxido (DMSO)  
bajo nitrógeno, tras lo cual se añadieron gota a gota, a  
temperatura ambiente, 1,9 g de terc-butóxido de potasio  
(2 equivalentes) en 40 ml. de DMSO. La mezcla se agitó



después 3 horas y después se añadió agua. La mezcla de  
 reacción se acidificó a pH 4 con ácido oxálico y se so-  
 metió a extracción con éter. Los extractos en éter reu-  
 nidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evapo-  
 5 raron. Se obtuvo un aceite que se purificó cromatográ-  
 ficamente en una columna de gel de sílice. Producción:  
 2,7 g. (58%).  $R_f$  (éter) = 0,45 ( $SiO_2$ ).

C. El producto obtenido en B (2,7 g.) se hidro-  
 lizó en una mezcla de 100 ml de ácido acético, agua y  
 10 THF (6:3:1) a 47°C durante aproximadamente 4 horas, y  
 después la mezcla de reacción se sometió a extracción  
 con éter. Las capas de éter reunidas se lavaron suce-  
 sivamente con una disolución saturada de bicarbonato  
 de sodio y una disolución saturada de cloruro de sodio,  
 15 secándose después las capas de éter sobre sulfato de  
 magnesio.

Después de evaporar el disolvente se obtuvie-  
 ron 1,6 g de aceite. Rendimiento: 86%.  $R_f$  en éter:me-  
 tanol (95:5) = 0,5 sobre  $SiO_2$ .

20

Ejemplo II

Separación de ácido 11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-16-p-fluoro-  
fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico y  
ácido 11 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-  
 25 -tetranor-prosta-5,9,13-trienoico.



m 5

190 mg del epímero de  $15\alpha$  y  $15\beta$  obtenido en I C. se separaron por cromatografía preparativa sobre una placa de gel de sílice, con ayuda de una mezcla de cloroformo, metanol y ácido acético (90:5:5) como eluyentes.

$R_f$  en  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_3\text{COOH}$  (90:5:5) = 0,32 ( $\text{SiO}_2$ ) para el epímero de  $15\alpha\text{-OH}$  y 0,37 ( $\text{SiO}_2$ ) para el epímero de  $15\beta\text{-OH}$ . Producciones: 66 mg y 76 mg respectivamente.

10

### Ejemplo III

Del modo descrito en los ejemplos I y II

se preparan:

15

ácido  $11\alpha,15$ -dihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,-  
18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;

ácido  $11\alpha,15$ -dihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-  
-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;

ácido  $11\alpha,15$ -dihidroxi-15-metil-16-m-clorofenoxi-17,  
18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;

20

ácido  $11\alpha,15$ -dihidroxi-15-propil-16-p-fluorofenoxi-  
-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;

ácido  $11\alpha,15$ -dihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-2,  
17,18,19,20-pentanor-prosta-5,9,13-trienoico;

25

ácido  $11\alpha,15$ -dihidroxi-15-etil-16-p-fluorofenoxi-2a-  
-homo-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-  
-trienoico;



ácido 11 $\alpha$ , -hidroxi-15-metoxi-16-m-clorofenoxi-17,18,  
19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;

5 ácido 11 $\alpha$ ,15  $\alpha$  -dihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,  
20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico, y el  
correspondiente epímero 15  $\beta$ ;

ácido 11 $\alpha$ ,15  $\alpha$  -dihidroxi-16-m-trifluorometil-17,18,  
19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico,  
y el correspondiente epímero 15  $\beta$ .

10

Ejemplo IV

Preparación de ácido 11  $\beta$ ,15-dihidroxi-16-p-fluorofe-  
noxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico.

15 A una disolución de 1,2 g de ácido 11 $\alpha$ -  
-hidroxi-15-trimetilsililoxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,  
19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico en piridina  
se le añadió 1 g de cloruro de p-toluensulfonilo en  
piridina. La disolución obtenida se agitó durante 6  
horas a 10-15°C, y después se acidificó con ácido  
cítrico 1 N y después se sometió a extracción con  
20 éter. Las capas de éter combinadas se lavaron hasta  
reacción neutra, se secaron y se evaporaron.

25 El residuo se trató con una cantidad equi-  
valente de formiato de tetraetilamonio en metanol, y  
se agitó durante 2 horas a 15°C, tras lo que se aña-  
dió una disolución metanólica de bicarbonato de sodio



(10%), y se agitó otra vez una hora a 15°C. Por acidificación de la mezcla de reacción con ácido cítrico 1N, extracción con éter, lavado de los extractos en éter reunidos hasta reacción neutra, secado del extracto y evaporación del éter se obtuvo un producto aceitoso que se disolvió inmediatamente en una mezcla de ácido acético, agua y THF (20:10:3). Esta mezcla se agitó una hora a 38°C. Después, la mezcla de reacción se sometió a extracción con éter. Los extractos en éter reunidos se lavaron hasta reacción neutra, se secaron y se evaporaron hasta sequedad. Para una posterior purificación, el residuo así obtenido se cromatografió sobre una columna de gel de sílice. De este modo se obtuvieron 0,2 g del epímero 11 $\beta$  (aceite).

#### Ejemplo V

De modo similar al del ejemplo IV, se preparan:

20 ácido 11 $\beta$ ,15-dihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-  
-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-  
-trienoico;

ácido 11 $\beta$ ,15-dihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-  
-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;

25 ácido 11 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,



20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico y el correspondiente epímero 15  $\beta$ ;

ácido 11  $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-16-m-clorofenoxi-2a-homo-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;

ácido 11  $\beta$ ,15-dihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-2,17,18,19,20-pentanor-prosta-5,9,13-trienoico.

#### Ejemplo VI

Preparación de éster etílico de ácido 11  $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico

A. 1,7 g de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite mineral se pusieron en suspensión en 200 ml de THF anhidro. Después se añadió gota a gota, agitando, y en una atmósfera de nitrógeno seco, una disolución de 8,8 g de fosfato de dimetil-2-oxo-3-(p-fluorofenoxi)propilo en 200 ml de THF anhidro. La mezcla obtenida se agitó una hora a temperatura ambiente, y después se enfrió hasta 0°C, tras lo cual se añadió una disolución de 7,0 g de éster etílico de ácido 7-(2  $\beta$ -formil-3  $\alpha$ -tetrahidropirani-4-cidopenten-1  $\alpha$ -il)cis-5'-heptenoico en 50 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción obtenida se agitó a



5 continuación durante 15 minutos a 0°C, se mezcló con  
500 ml de agua y se sometió a extracción con acetato  
de etilo. Los extractos en acetato de etilo se lava-  
ron con una disolución saturada de cloruro de sodio,  
después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y  
luego se evaporaron. El residuo se cromatografió so-  
bre una columna de gel de sílice con ayuda de una mez-  
cla de hexano-acetato de etilo (1:1). De este modo  
se obtuvieron 7,5 g de éster etílico de ácido 11 -  
10 tetrahidropirani-15-oxo-16-p-fluorofenoxi-17,18,  
19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico, en forma de  
un aceite incoloro. Rendimiento: 75%.  $R_f$  (éter) =  
0,60 ( $SiO_2$ ).

15 B. El compuesto obtenido en A (7,5 g) se di-  
solvió en 350 ml de una mezcla de dimetoxietano y me-  
tanol (1:1), y después la disolución se enfrió hasta  
0°C. Después se añadieron gota a gota, a 0-3°C y con  
agitación, 90 ml de una disolución 0,14 M de borohi-  
20 druro de sodio en dimetoxietano anhidro. Una vez aña-  
dida completamente esta disolución, se continuó la  
agitación durante una hora a 0°C, tras lo cual la  
mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de agua y  
se sometió a extracción (3 veces) con éter en porcio-  
nes de 250 ml. Las capas de éter reunidas se secaron  
25 sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El re-



siduo obtenido se cromatografió sobre gel de sílice con ayuda de éter. Esto dió 5,2 g de éster etílico de ácido 11 -tetrahidropirani-  
 5 loxi-15-hidroxi-16-p-fluorofe-  
 noxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico, en  
 forma de una mezcla de ambos epímeros C<sub>15</sub> (aceite).  
 Rendimiento: 69%. R<sub>F</sub> (éter) = 0,38 (SiO<sub>2</sub>).

C. La separación del grupo tetrahidropirani-  
 de una manera como la descrita en el ejemplo I C pro-  
 dujo 3,8 g de éster etílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidro-  
 10 xi-16-p-fluorofenilo-  
 xioxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-  
 -5,9,13-trienoico. Rendimiento: 91%. R<sub>F</sub> (éter) = 0,25  
 (SiO<sub>2</sub>).

Ejemplo VII

15 De modo similar al del ejemplo VI se prepa-  
 ran:

éster etílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-m-tri-  
 fluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-  
 -5,9,13-trienoico;

20 éster etílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-m-clorofe-  
 noxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico.

Ejemplo VIII

25 Preparación de éster etílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidro-  
xi-15-metil-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-pros-

-7 ENE



ta-5,9,13-trienoico.

5 A. 7,5 g de éster etílico de ácido 11 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-15-oxo-16-p-fluorofenoxi-17,18,  
19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico se disol-  
vieron en 250 ml de éter anhidro. La disolución ob-  
tenida se enfrió hasta -40°C en una atmósfera de ni-  
trógeno, y después, agitando al mismo tiempo a  
-40°C, se añadieron gota a gota, en unos 30 minutos,  
10 40 ml de una disolución 0,38 M de yoduro de metil-  
magnesio en éter anhidro. La agitación a -40°C se  
continuó durante una hora. Después se añadió una  
disolución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla  
de reacción, agitando al mismo tiempo. Tras la se-  
paración de la capa orgánica, la capa acuosa se so-  
metió a extracción con 100 ml de éter. Las capas or-  
15 gánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio  
anhidro y después se evaporaron. La purificación  
cromatográfica del residuo sobre gel de sílice, con  
ayuda de éter, dió 4,4 g de éster etílico de ácido  
20 11 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
loxi-15-hidroxi-15-metil-16-p-  
fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-  
-trienoico, en forma de un aceite incoloro. Rendi-  
miento: 57% ( $R_f$  (éter) = 0,40 (SiO<sub>2</sub>)).

25 B. La separación del grupo tetrahidropirani-  
lo del modo descrito en el ejemplo I C dió el compuesto



de 11 $\alpha$ -hidroxi en forma de una mezcla de los epí-  
meros de 15 $\alpha$  y 15 $\beta$ -hidroxi.

Ejemplo IX

5 De modo similar al del ejemplo VIII se pre-  
aran:

Ester etílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-16-  
-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-  
-5,9,13-trienoico;

10 éster etílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-16-  
-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-  
-5,9,13-trienoico;

15 éster bencílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-  
-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranor-  
-prosta-5,9,13-trienoico.

Ejemplo X

Preparación de ácido 11 $\alpha$ ,15 ( $\alpha$  y  $\beta$ )-dihidroxi-16-p-  
-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-  
trienoico.

20 A. A una disolución de 10,6 g de bromuro de  
ácido 5-trifenilfosfoniovalérico en 40 ml de DMSO  
anhidro se le añadieron gota a gota, en atmósfera de  
nitrógeno, 32 ml de una disolución 1,5 M de dimetil-  
25 sodio en DMSO. La disolución obtenida se enfrió en



hielo, y después se añadió rápidamente una disolu-  
ción de 1,22 g de 2  $\beta$ -(3'-hidroxi-4'-p-fluorofeno-  
xi-trans-1'-butenil)-3- $\alpha$ -hidroxi-4-ciclopenten-1-  
- $\alpha$ -etanal en 3 ml de DMSO seco. Después de agitar  
5 durante cinco minutos, se añadieron 100 ml de agua,  
enfriando con hielo. La mezcla obtenida se acidificó  
a pH 5 con ayuda de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N y después se sometió a  
extracción tres veces con éter en porciones de 100  
ml. Los extractos en éter reunidos se lavaron con  
10 agua (1x), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro  
y después se evaporaron.

B. Se separó la mezcla de los epímeros obte-  
nidos en A, y se aislaron el epímero de 15 $\alpha$ -hidroxi  
y el epímero de 15  $\beta$ -hidroxi del modo usual (véase  
15 el ejemplo II). Producción: epímero de 15  $\alpha$ -hidroxi:  
0,52 g; R<sub>F</sub> (éter) = 0,20 (SiO<sub>2</sub>). Epímero de 15 -  
hidroxi: 0,46 g; R<sub>F</sub> (éter) = 0,30 (SiO<sub>2</sub>).  
Rendimiento total: 63%.

C. Partiendo de 2  $\beta$ -(3'  $\alpha$ -hidroxi-4'-p-  
20 fluorofenoxi-trans-1'-butenil)-3- $\alpha$ -hidroxi-4-ci-  
clopenten-1- $\alpha$ -il-etanal y bromuro de ácido 5-tri-  
fenilfosfoniovalérico, se obtuvo directamente, del  
modo descrito en A, el ácido 11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-  
-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-  
25 -trienoico.



Ejemplo XI

De modo similar al del ejemplo X se preparan:

- ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;
- 5 ácido 11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;
- ácido 11 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;
- 10 ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;
- éster etílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;
- 25 ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-m-clorotiofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico;
- ácido 11 $\alpha$ -hidroxi-15-metoxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico (ambos epímeros en 15).

Ejemplo XII

Ester metílico de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico

0,25 g de ácido 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-p-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-5,9,13-trienoico se disolvieron en 10 ml de éter anhidro. La disolución se



enfrió en hielo y se añadió gota a gota una disolución de diazometano en éter (aprox. 0,2 M), hasta que la mezcla tomó un color amarillo pálido permanente.

5 Tras evaporación del disolvente, el éster crudo se cromatografió sobre gel de sílice con éter. El producto se obtuvo en forma de un aceite (0,15 g).  $R_f$  (éter): 0,18 ( $SiO_2$ ).

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 11 de Noviembre de 1.974, bajo el Número 74/14650, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

25

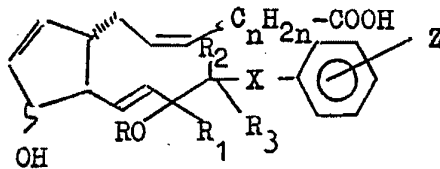
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes.



tes:

1ª.- Un procedimiento de preparación de análogos de prostaglandina de fórmula general

5



I

10

o su racemato, en el que

$C_nH_{2n}$  representa un grupo alcoholeno de 2-5 C,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  representan hidrógeno o un grupo alcoholo de 1-4 C, X representa oxígeno o azufre; y Z representa F, Cl, Br ó  $CF_3$ , y donde el símbolo  $\sim$  indica un enlace en posición  $\alpha$  ó  $\beta$ , o ésteres, amidas, derivados de acilo o sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto, caracterizado por efectuar la preparación del compuesto de manera usual para compuestos similares.

15

20

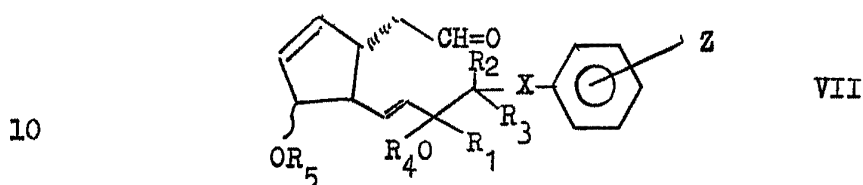
2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar un compuesto I en el que, en combinación o no:  $C_nH_{2n}$  representa un grupo n-propileno,  $R_1$  representa hidrógeno o metilo;  $R_2$  y  $R_3$  representan hidrógeno, X representa oxígeno,

25

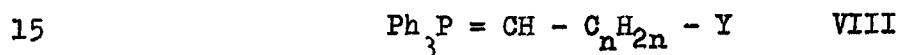


Z representa un grupo meta-cloro o meta-trifluorometilo, y R representa hidrógeno o metilo.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII



con un reactivo de Wittig de fórmula VIII



eliminar después los grupos protectores que pueda haber presentes, y convertir después el compuesto así obtenido, si se desea, en un éster, una amida, una sal o un derivado de arilo, y/o separar el producto en los distintos estereoisómeros ópticamente activos o racémico.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento de preparación de análogos de prostaglandina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

10  
-7 ENE 1976  
10  
10

antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, -7 ENE. 1976.

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder 

20.11.75/RTA.-