



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	445200	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	16 FEB. 1976		

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.266
Hoe 75/F 051

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 07 425.3		21.2.75		Rep.Fed.AL.

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

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS"

71	SOLICITANTE (S)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Rudolf Kunstmann, Dr. Ulrich Lerch, Dr. Bernward Schölkens y Dr. Hermann Teufel

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

POOR
QUALITY

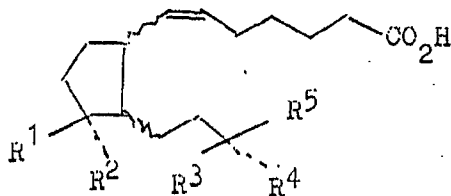
Las prostaglandinas son un grupo de sustancias naturales que eran aisladas a partir de diferentes tejidos de animales. En mamíferos son responsables de un gran número de efectos fisiológicos. Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto carbonado en general de 20 átomos de carbono, y se diferencian predominantemente por el contenido mayor o menor de grupos hidroxilo o de dobles enlaces en el anillo ciclopentano (acerca de la estructura y del efecto de prostaglandinas, véase, entre otras citas, M. F. Cutbert "The Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances", William Heinemann Medical Books Ltd., Londres (1973).

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

Derivados de prostaglandina de estructura similar, a saber ácidos 11-oxo-15-hidroxi-prostanoicos ya han sido preparados por otro modo de síntesis por G. Traverso y otros [Farmacología, Ed. Sci. 28, 1040 (1973)].

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

5



10

en la cual:

R¹ y R² significan conjuntamente oxígeno o en cada ca-
so hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes
R¹ y R²;

15

R³ y R⁴ significan en cada caso hidrógeno o un grupo
hidroxilo, siendo diferentes R³ y R⁴;

20

R⁵ significa un radical hidrocarbonado alifático de 3
a 10 átomos de carbono saturado o insaturado, ramifica-
do o no ramificado, o un radical aralcoholo de 7 a 11
átomos de carbono, así como a las sales fisiológica-
mente compatibles de los compuestos de la fórmula I
con bases orgánicas e inorgánicas, y a sus ésteres con
alcoholes alifáticos, cicloalifáticos y aralifáticos
con 1 a 8 átomos de carbono en la porción éster.

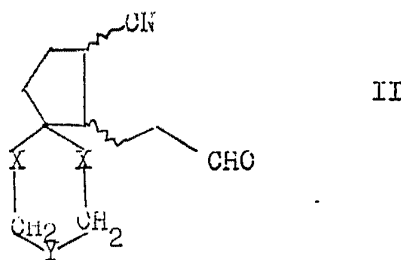
25

El invento concierne además a un procedimien-

to para la preparación de los nuevos compuestos
 análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan
 en la naturaleza, de la fórmula I, de sus sales fi-
 siológicamente compatibles con bases orgánicas o
 inorgánicas, y de sus ésteres con 1 a 6 átomos de
 carbono en la porción éster, así como a preparados
 farmacéuticos que contienen a estos compuestos en ca-
 lidad de sustancias activas.

El procedimiento está caracterizado porque

a) se hace reaccionar un aléenido de la fórmula II



en donde X significa oxígeno o azufre e Y significa

un enlace simple, un grupo $-CH_2-$ o un grupo $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -C- \\ | \\ CH_3 \end{matrix}$

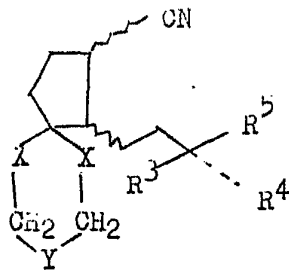


con un compuesto organometálico de la fórmula III



en donde R^5 tiene los mismos significados que en la fórmula I, y M significa un átomo de metal alcalino o un radical Hal-Mg, significando Hal cloro, bromo o yodo, para formar un alcohol de la fórmula IV

5



IV

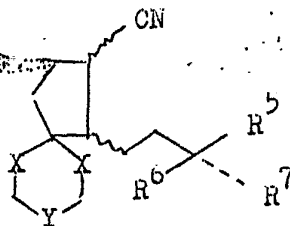
10

en donde R^3 , R^4 y R^5 tienen los mismos significados que en la fórmula I y X así como Y tienen los mismos significados que en la fórmula II;

15

b) se transforma el alcohol de la fórmula IV con enoléteres, en presencia de catalizadores ácidos, en un compuesto de la fórmula V

20

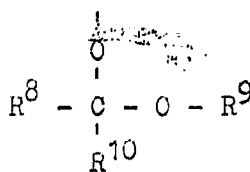


V

25

en donde R⁵ tiene los mismos significados que en la fórmula I, X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula II y R⁶ así como R⁷ son diferentes y significan en cada caso hidrógeno o un grupo de la fórmula

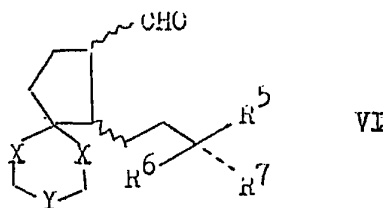
5



10 en donde R⁸ y R⁹ significan alcohol de 1 a 4 átomos de carbono; R¹⁰ significa hidrógeno o alcohol de 1 a 4 átomos de carbono; o R⁸ y R⁹ son conjuntamente parte de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

15 d) se reducen los compuestos de la fórmula V para formar un aldehído de la fórmula VI

20



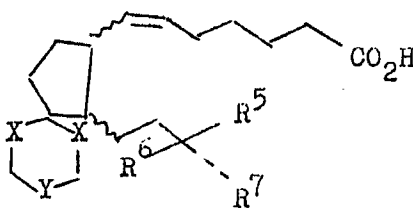
25 en donde R⁵ tiene los mismos significados que en la

fórmula I, X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula II y R^6 así como R^7 tienen los mismos significados que en la fórmula V;

5

d) se hace reaccionar el aldehído obtenido de la fórmula VI con la sal de halogenuro de β -carboxialcohiltrifenilfosfonio para formar un ácido carboxílico de la fórmula VII

10



VII

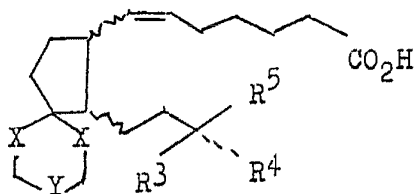
15

en donde R^5 tiene los mismos significados que en la fórmula I, R^6 y R^7 tienen los mismos significados que en la fórmula V, y X así como Y tienen los mismos significados que en la fórmula II;

20

e) se separa por hidrólisis ácida el grupo protector de hidroxilo en el compuesto de la fórmula VII, obteniéndose un compuesto de la fórmula VIII

25



VIII

5

en donde R³, R⁴ y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, y X así como Y tienen los mismos significados que en la fórmula II;

10

f) se hidroliza el compuesto de la fórmula VIII para formar un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ y R² significan conjuntamente oxígeno, o la separación de ambos grupos protectores en un compuesto de la fórmula VII, en donde X significa oxígeno, se lleva a cabo por hidrólisis ácida en una sola etapa, y eventualmente

15

g) se reduce el compuesto de la fórmula I, en donde R¹ y R² significan conjuntamente oxígeno, para formar un compuesto de la fórmula I, en la que R¹ y R² son diferentes y significan hidrógeno o hidroxilo;

20

y en caso deseado los compuestos de la fórmula I se transforman en sales o ésteres fisiológicamente compatibles.

25

Entre los radicales mencionados para R⁵ se prefieren radicales alcohilo de 4 a 7 átomos de carbono, no ramificados y ramificados, especialmente los radicales n-butilo, n-pentilo, así como n-hexilo, los cuales

pueden estar sustituidos una o varias veces con alcohol inferior, y de modo especialmente preferente una o dos veces con metilo. Además se prefieren radicales fenilalcohol, en los cuales los radicales alcohol no están ramificados y contienen de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente los radicales bencilo, feniletilo, fenil-n-propilo y fenil-n-butilo, así como los radicales orto-, meta- o para-xililo.

La preparación de los aldehídos de la fórmula II, en los cuales X significa oxígeno, ha sido descrita en la memoria de patente (solicitud de patente alemana P 24 30 700 - HOE 74/F 170). Aldehídos de la fórmula II, en los cuales X significa azufre, pueden ser preparados de modo análogo.

El procedimiento de acuerdo con el invento comienza con la reacción de un aldehído de la fórmula II con un compuesto organometálico de la fórmula III, prefiriéndose litio-organilos y especialmente compuestos de Grignard, para formar un compuesto de la fórmula IV: En calidad de disolventes son apropiados disolventes inertes tales como pentano, benceno, éter o tetrahidrofurano. Se trabaja a temperaturas entre -60 y $+30^{\circ}\text{C}$.

Una forma preferida de realización del procedimiento consiste en que a una solución del aldehído

en dietiléter o tetrahidrofurano seco se añade gota a gota a -20 hasta 0°C la cantidad equimolar o un pequeño exceso de un compuesto de Grignard en uno de tales disolventes y después de la adición se agita posteriormente a la temperatura ambiente durante 1 a 3 horas. Después del tratamiento se obtiene el compuesto bruto de la fórmula IV en forma de un aceite, que puede ser hecho reaccionar ulteriormente de modo directo o puede ser purificado previamente por cromatografía.

Los alcoholes de la fórmula IV son apropiados especialmente para un desdoblamiento en los epímeros, preferiblemente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o mediante cromatografía en capa delgada, pero la reacción ulterior se puede llevar a cabo también con la mezcla de epímeros y el desdoblamiento en epímeros se puede llevar a cabo en la etapa del producto final.

La función hidroxilo en posición 15 del compuesto de la fórmula IV es protegida mediante reacción catalizada por ácido con un enoléter. Como enoléteres son apropiados especialmente 2,3-dihidropirano, etilviniléter o metilisopropeniléter, y en calidad de catalizadores ácidos son apropiados por ejemplo ácido para-toluenosulfónico o ácido sulfúrico. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal

como, por ejemplo, éter o benceno, manteniéndose
temperaturas entre -10° y $+30^{\circ}\text{C}$.

En general, es ventajoso purificar median-
te cromatografía los compuestos de la fórmula V ob-
tenidos.

Para la preparación de los aldehídos de
la fórmula VI a partir de los compuestos de la fór-
mula V son apropiados todos los agentes reductores
conocidos para la reducción de nitrilos para formar
aldehídos, preferiblemente hidruros metálicos com-
plejos tales como por ejemplo aluminio-hidruro de
litio, trietoxialuminio-hidruro de litio o sodio;
además son apropiados también cloruro de estaño di-
valente y níquel Raney/ NaH_2PO_2 . Se prefieren espe-
cialmente dialcohol-aluminio-hidruros tales como por
ejemplo diisobutil-aluminio-hidruro en disolventes
inertes tales como hidrocarburos alifáticos o aromá-
ticos o éteres anhidros tales como dietiléter, te-
trahidrofurano o 1,2-dimetoxietano. Ventajosamente
se trabaja durante la reducción a temperaturas entre
 -20 y 0°C . El aldehído de la fórmula VI preparado
de este modo puede ser hecho reaccionar ulteriormente
de modo directo en forma bruta después del tratamien-
to o puede ser purificado por cromatografía.

Pueden obtenerse ácidos carboxílicos de la

fórmula VII a partir de los aldenidos de la fórmula VI, haciendo reaccionar a éstos en una reacción de Wittig con la ilida de halógeno de 4-carboxi-alcohol inferior-trifenil-rosfonio, especialmente bromuro de 4-carboxipentiltrifenil-rosfonio en dimetilsulfóxido. La forma de realización preferida sigue en tal caso la prescripción dada en J. Org. Chem. 28, 1128 (1963).

La separación del grupo protector de éter desde los compuestos de la fórmula VII para formar los compuestos de la fórmula VIII se efectúa mediante hidrólisis ácida cuidadosa con ácidos acuosos diluidos preferiblemente en ácido oxálico acuoso-alcohólico diluido a 10-50°C o por calentamiento a 50-60°C con ácido acético acuoso al 60-70%.

La última etapa del procedimiento según el invento consiste en la cuidadosa separación de la agrupación cetel o tiocetal de los compuestos de la fórmula VIII para formar los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento, en donde R¹ y R² significan en conjunto oxígeno.

Si en la fórmula VIII X significa azufre, la separación del grupo protector se puede llevar a cabo de modo en sí conocido por ejemplo con halógenos de alconilo tales como yoduro de metilo o con sa-

les de metales pesados tales como cloruro de mercurio en solución orgánico/acuosa por ejemplo dimetilformamida/agua o acetonitrilo/agua. Convenientemente se calienta en este caso a 30-60°C en presencia de un
5 aceptador de protones tal como carbonato de calcio.

Si en la fórmula VIII X significa oxígeno, el grupo protector puede ser eliminado mediante solvólisis ácida. Para ello son apropiados ácidos orgánicos o inorgánicos débiles tales como ácido oxálico, ácido fosfórico o ácido para-toluenosulfónico en disolventes tales como acetona, mezclas de acetona/agua o mezclas de alcohol/agua. Convenientemente se trabaja a temperaturas entre 10 y 70°C, especialmente a 30 hasta 50°C. En estas condiciones de reacción se puede
10 llegar, a partir de los compuestos de la fórmula VII, en donde X significa oxígeno, con separación de ambos grupos protectores, directamente a los compuestos de la fórmula I, en donde R¹ y R² significan conjuntamente oxígeno.
15

20 Los compuestos de las fórmulas II, IV, V, VI, VII, VIII y I resultan habitualmente en forma de mezclas de epímeros en lo que se refiere a la posición de las dos cadenas laterales junto a C₈ y C₁₂ (acerca de la nomenclatura de prostaglandinas véase M. Hamberg, Advances in the Biosciences 9, Pergamon-Press-Vieweg,
25

Braunschweig 1973, páginas 847 y siguientes).

No obstante, por tratamiento con bases se obtiene la configuración trans de las cadenas laterales, más estable termodinámicamente.

5 Caso de que no se haya efectuado ningún desdoblamiento en epímeros en la etapa de los alcoholes de la fórmula IV, también con los compuestos de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, se puede llevar a cabo de modo usual un desdoblamiento en epímeros de los alcoholes en posición 10 15 mediante cromatografía en capa delgada o en columna.

 La reducción de compuestos de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, 15 para formar compuestos de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan hidrógeno o hidroxilo, se efectúa con un hidruro metálico complejo, tal como por ejemplo borohidruro de litio o sodio, trietoxialuminio-hidruro de sodio, trietoxialuminio-hidruro o tributoxialumini- 20 nio-hidruro de litio, trimetoxiborohidruro de sodio, triisopropoxialuminio-hidruro, tributilestaño-hidruro, y además también mediante metales alcalinos en alcoholes, por ejemplo, litio/propanol o sodio/etanol, o mediante metales alcalinos en presencia de amidas, 25 por ejemplo litio/etilendiamina. Preferiblemente se

trabaja con un boranato metálico tal como por ejemplo, borohidruro de sodio en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol de bajo peso molecular tal como etanol. En tal caso se obtiene una mezcla de los

5 11 α, β -alcoholes epímeros. Los epímeros pueden ser desdoblados de modo usual, por ejemplo, por cromatografía en capa delgada o en columna.

La transformación del ácido libre de la fórmula 1 en las sales o ésteres fisiológicamente compatibles se realiza según métodos en sí conocidos.

10

De acuerdo con el procedimiento según el invento se pueden preparar, aparte de los mencionados en los Ejemplos, especialmente también los siguientes compuestos:

- 15 Acido 15-hidroxi-11-oxo-cis-6,19-prostadienoico
Acido 15-hidroxi-11-oxo-20-nor-cis-6-prostenoico
Acido 15-hidroxi-11-oxo-20-homo-cis-6-prostenoico
Acido 15-hidroxi-16-metil-11-oxo-cis-6-prostenoico
Acido 16,16-dimetil-15-hidroxi-11-oxo-cis-6-prostenoico
20 Acido 17,17-dimetil-15-hidroxi-11-oxo-cis-6-prostenoico
Acido 18,18-dimetil-15-hidroxi-11-oxo-cis-6-prostenoico
Acido 7- $\overline{2}$ -(4-fenil-3-hidroxibutil)-3-oxociclopentil $\overline{7}$ -
-cis-6-heptenoico
Acido 7- $\overline{2}$ -(6-fenil-3-hidroxihexil)-3-oxociclopentil $\overline{7}$ -
25 -cis-6-heptenoico

Acido 11,15-dihidroxi-cis-6,19-prostadienoico.

Acido 11,15-dihidroxi-20-nor-cis-6-prostenoico

Acido 11,15-dihidroxi-20-homo-cis-6-prostenoico

Acido 11,15-dihidroxi-16-metil-cis-6-prostenoico.

5 Acido 11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-cis-6-prostenoico

Acido 11,15-dihidroxi-17,17-dimetil-cis-6-prostenoico

Acido 11,15-dihidroxi-18,18-dimetil-cis-6-prostenoico

Acido 7- Δ^2 -(4-fenil-3-hidroxi-butil)-3-hidroxiciclopentil- Δ^7 -cis-6-heptenoico

10 Acido 7- Δ^2 -(6-fenil-3-hidroxi-hexil)-3-hidroxiciclopentil- Δ^7 -cis-6-heptenoico.

Los compuestos de acuerdo con el invento se distinguen por un lado por propiedades espasmógenas y por otro lado por propiedades broncodilatatorias, y además hipotensoras, inhibidoras de la secreción de jugos estomacales y abortivas. Comparados con las prostaglandinas naturales, poseen una mayor estabilidad. Por lo tanto, pueden ser utilizados como medicamentos. Las propiedades farmacológicas mencionadas se encontraron en cobayas.

15

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 alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o arali-

25

fáticos con 1 a 8 átomos de carbono en la porción éster. Como sales entran en consideración, por ejemplo, sales de bencilammonio, de trietanolammonio o morfolina así como sales de metales alcalinos, y en calidad de ésteres entran en consideración preferiblemente los ésteres de alcoholes alifáticos inferiores tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos, butílicos o pentílicos, así como los ésteres bencílicos.

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, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, también en presencia de soportes polímeros farmacológicamente inocuos tales como por ejemplo polivinilpirrolidona.

Como preparados pueden entrar en consideración las soluciones para infusión o inyección galénicas usuales y tabletas, así como preparados susceptibles de administrarse localmente tales como cremas, emulsiones, supositorios, y especialmente también aerosoles.

Los compuestos pueden pasar a administrarse por sí solos o también juntamente con otras sustancias activas farmacológicas, por ejemplo agentes diuréticos

o antidiabéticos.

La dosis unitaria es de 25 a 250 mg, preferiblemente de 100 a 200 mg. Como dosis diaria entran en consideración de 50 a 500 mg, preferiblemente 200 a 400 mg.

Los compuestos de las fórmulas IV, V, VI, VII y VIII son nuevos productos intermedios valiosos para la síntesis de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento.

Ejemplo 1 a:

Nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-hidroxi-1-octil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-o-ilcarboxílico.

7,0 g (28 milimoles) de nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(2-formiletil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilcarboxílico, (su preparación se describe en la solicitud de patente HOE 74/F 178), en 100 ml de éter absoluto son enfriados a -20°C bajo argon. Con agitación y exclusión de la humedad se añaden a través de un tabique divisor de caucho, con una jeringa de inyección, 18 ml (aproximadamente 36 milimoles) de una solución aproximadamente 2 molar de bromuro de pentilmagnesio en éter. Se continúa agitando durante 30 minutos a 0°C, luego se añaden gota a gota 7 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se filtra con succión

de las sales precipitadas. Estas son lavadas con éter,
la fase en éter es secada con $MgSO_4$ y a continuación
concentrada por evaporación. De este modo se obtienen
7,8 g de un aceite, que es cromatografiado sobre 200
5 g de gel de sílice. Como agente eluyente se utilizan
250 ml de cloroformo/acetato de etilo 9:1, después
250 ml de cloroformo/acetato de etilo 8:2, y finalmen-
te cloroformo/acetato de etilo 7:3. Tras la concentra-
ción por evaporación de las correspondientes fraccio-
10 nes se obtienen dos alcoholes isómeros con $R_F = 0,38$
y 0,30 respectivamente (placas de gel de sílice, clo-
roformo/acetato de etilo 7 : 3) con rendimientos de
3,22 y 1,49 g respectivamente. Los espectros de RMN
de los dos isómeros son prácticamente idénticos:
15 0,76 ppm (singulete, 3 H) ,
0,95 ppm (triplete mal resuelto, 3H)
1,20 ppm (singulete, 3H)
3,7 ppm (multiplete, 1H), que tiené superpuesto par-
cialmente un singulete a 3,5 ppm (4 H).

20

Ejemplo 1 b:

Nitrilo de ácido 3,5-dimetil-7-(3-hidroxi-1-decil)-
-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilcarboxílico.

25 La reacción se lleva a cabo de modo entera-
mente análogo al Ejemplo 1a a partir de nitrilo de -

ácido 3,3-dimetil-7-(2-formiletil)-1,5-dioxaspiro
5,4dec-8-ilcarboxílico y bromuro de neptilmagnesio.

$R_F = 0,42$ y $0,33$ (cloroformo/acetato de
etilo 7 : 3). Los espectros de RMN son prácticamente
5 idénticos con los de los dos isómeros del Ejemplo
1a.

Ejemplo 1 c:

Nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-hidroxi-5-fenil-1-
10 -pentil)-1,5-dioxaspiro/5,4dec-8-ilcarboxílico.

La reacción se efectúa de modo análogo al
Ejemplo 1a a partir de nitrilo de ácido 3,3-dimetil-
-7-(2-formiletil)-1,5-dioxaspiro/5,4dec-8-il-carbo-
xílico y cloruro de 2-feniletilmagnesio.

15 $R_F = 0,39$ y $0,28$ (cloroformo/acetato de eti-
lo 7:3). Los espectros de RMN de los dos compuestos
isómeros son prácticamente idénticos:

0,7 ppm (singulete, 3H)

1,2 ppm (singulete, 3H)

20 3,4b ppm (singulete, 4H); 3,6b ppm (multiplete 1 H)

7,2 ppm (5 H).

Ejemplo 2 a:

Nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-tetranidropirani-
25 loxi-1-octil)-1,5-dioxaspiro/5,4dec-8-ilcarboxílico

A 4,7 g de nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-
-(3-hidroxi-1-octil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilcarbo-
xílico (mezcla de isómeros) y 3 ml de 2,3-dihidropira-
no en 15 ml de éter absoluto se añaden 100 mg de ácido
5 para-toluenosulfónico a C²⁰ bajo argon y con agitación.
Se deja llegar a la temperatura ambiente, y tras 3 ho-
ras se mezcla con 0,5 ml de trietilamina. El disolven-
te es evaporado en vacío y el producto bruto es cromatografiado sobre 100 g de SiO₂ (agente eluyente cloro-
10 formo (200 ml), cloroformo/acetato de etilo 9:1) (300
ml), cloroformo/acetato de etilo 8:2). Se obtienen dos
tetrahidropiraniéteres isómeros en forma de aceites
incoloros.

R_F = 0,52 y 0,45 (CHCl₃/acetato de etilo
15 7:3).

Sus espectros de RMN son prácticamente idénticos.

0,75 ppm (singulete, 3 H);
0,9 ppm (3 H),
20 1,17 ppm (singulete, 3 H); 3,2 - 4,2 ppm (multiplete,
3 H) que tiene superpuesto el singulete (4 H) a 3,5
ppm;
4,7 ppm (singulete, 1 H).

25 Ejemplo 2 b:

Nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-tetranidropirani-
xi-1-decil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilcarboxílico

5 Reacción análogamente al Ejemplo 2a, a partir
de nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-hidroxi-1-decil)-
-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilcarboxílico y dihidropira-
no.

$R_F = 0,65$ y $0,59$ (cloroformo/acetato de eti-
lo 9 : 1). El espectro de RMN de la mezcla de isóme-
ros es casi idéntico al descrito en el Ejemplo 2a.

10

Ejemplo 2 c:

Nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-
xi-5-fenil-1-pentil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilcarbo-
xílico.

15

Reacción análogamente al Ejemplo 2a a partir
de nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-hidroxi-5-fenil-
-1-pentil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilcarboxílico y
dihidropirano.

20

$R_F = 0,61$ y $0,54$ (cloroformo/acetato de eti-
lo 9 : 1).

RMN: 0,75 ppm (singulete, 3H); 1,18 ppm (singulete,
3H);

3,2 - 4,2 ppm (multiplete, 3H) que tiene superpuesto
el singulete (4 H) a 3,5 ppm; 4,68 ppm (singulete,

25

1H)

7,2 ppm (5 H aromáticos).

Ejemplo 3 a:

5 3,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-1-oxi-1-octil)-1,5-
-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilaldehído.

2,9 g (7 milimoles) de nitrilo de ácido
3,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-1-oxi-1-octil)-1,5-
-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilcarboxílico en 50 ml de to-
lueno son mezclados gota a gota con agitación y bajo
10 argón a 0 hasta -5°C con 9 milimoles de diisobutilalu-
minio-hidruro en 20 ml de tolueno. Tras la adición
gota a gota se continua agitando durante 90 minutos
a la misma temperatura, y después se enfría a -20°C.
En la mezcla de reacción se incorporan sucesivamen-
15 te 3 ml de metanol y 1,5 ml de ácido acético gla-
cial y, sin enfriamiento adicional, se añaden 30 ml
de agua. Después de agitar durante una hora a la tem-
peratura ambiente se diluye con 100 ml de éter y se
filtran con succión los compuestos de aluminio pro-
20 cipitados.

la fase orgánica es lavada con agua y con
solución de bicarbonato de sodio, es secada sobre
sulfato de magnesio y concentrada en vacío. El resi-
duo oleoso es purificado por cromatografía sobre 60
25 g de SiO₂. Se obtienen dos alcohidos isómeros con

$R_F = 0,40$ y $0,40$ ($CHCl_3/EtOAc$ 7 : 3).

Los espectros de RMN de ambos isómeros son casi idénticos. Son características las bandas a 9,65 ppm (duplete, 1H) y a 4,65 ppm (singulete 1H).

5

Ejemplo 3 b:

3,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-
loxi-1-decil)-1,5-dioxaspiro/5,4/dec-8-ilaldehido

10 Reacción enteramente análoga al Ejemplo 3a, a partir de nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-
loxi)-1-decil-1,5-dioxaspiro/5,4/dec-8-il-carboxílico.

RMN: 9,65 ppm (duplete, 1H); 4,6 ppm (singulete, 1 H).

15

Ejemplo 3 c:

3,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-
loxi-5-fenil-1-pentil)-1,5-dioxaspiro/5,4/dec-8-ilaldehido

20 Reacción análoga al Ejemplo 3a a partir de nitrilo de ácido 3,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-
loxi-5-fenil-1-pentil)-1,5-dioxaspiro/5,4/dec-8-ilcarboxílico.

RMN: 0,8 ppm (singulete, 3 H); 1,15 ppm (singulete 3 H),

3,46 ppm (singulete, 4 H); 4,65 ppm (singulete, 1 H),

25

7,23 ppm (singulete, 5 H); 9,63 ppm (1 H).

Ejemplo 4 a

Acido 7-{3,3-dimetil-7-(3-tetranidropirani-
loxi-1-octil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-6-il}-cis-6-heptenoico

5 860 mg de una suspensión al 80% de hidru-
ro de sodio en aceite mineral son calentados a 65°C du-
rante 1 hora, con agitación y bajo argon, con 8 ml de
dimetilsulfóxido anhidro. A continuación se añade gota
a gota, mientras que se enfría con hielo, una solu-
10 ción de 0,35 g de bromuro de 4-carboxipentiltrifenil-
fosfonio en 11 ml de dimetilsulfóxido anhidro y des-
pués de la adición se continúa agitando durante 15
minutos más a la temperatura ambiente. A la solución
de color pardo rojo se añade luego gota a gota una
15 solución de 2,1 g de 3,3-dimetil-7-(3-tetranidropira-
niloxi-1-octil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-6-ilaldehido
en 6 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se continúa
agitando durante 90 minutos más. Se enfría la mezcla
de reacción con hielo/agua, se añaden 30 ml de solu-
20 ción saturada de NaCl, se lleva a pH 3 con solución
al 5% de hidrógenosulfato de sodio y el producto se
extrae inmediatamente con éter. Los extractos en éter
son lavados tres veces con agua, secados y concentra-
dos por evaporación en vacío. El residuo oleoso es pu-
rificado por cromatografía sobre 80 g de SiO₂ (tetra-
25 cloruro de carbono/acetona 9:1 (750 ml), seguido por

tetracloruro de carbono/acetona 8:2).

$R_F = 0,42$ (tetracloruro de carbono/acetona 7:3).

RMN: 4,7 ppm (singulete, 1H); 5,1 - 5,5 ppm (multiplete 2 H); 9,75 ppm.

Ejemplo 4 b

Acido 7- $\left\{ 3,3\text{-dimetil-7-(3-tetracloropirani-oxi-1-decil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-il} \right\}$ -cis-6-heptenoico

10 Análogamente al Ejemplo 4a, a partir de 3,3-dimetil-7-(3-tetracloropirani-oxi-1-decil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilaldehido.

$R_F = 0,46$ (tetracloruro de carbono/acetona 7 : 3).

15 RMN: 4,7 ppm (singulete, 1 H); 5,1-5,5 ppm (multiplete, 2 H); 10,2 ppm (singulete ancho, 1 H).

Ejemplo 4 c:

20 Acido 7- $\left\{ 3,3\text{-dimetil-7-(3-tetracloropirani-oxi-5-fenil-1-pentil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-il} \right\}$ -cis-6-heptenoico.

Análogamente al Ejemplo 4a, a partir de 3,3-dimetil-7-(3-tetracloropirani-oxi-5-fenil-1-pentil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-ilaldehido.

25 $R_F = 0,10$ (tetracloruro de carbono/acetona

9 : 1),

RmN: 4,72 ppm (singulete ancho, 1 H),

5,1 - 5,5 ppm (multiplete, 2 H); 7,22 ppm (5 H)

9,6 ppm (singulete ancho 1 H).

5

Ejemplo 2a:

Acido 15-hidroxi-11-oxo-cis-6-prostenoico

10 1,00 g de ácido 7-{ 3,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-
loxi-1-octil-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-
-8-il } -cis-6-heptenoico son agitadas en 100 ml de
etanol y 50 ml de ácido oxálico acuoso al 6% durante
4 horas a la temperatura ambiente y durante 4 horas
a 40°C. Se alcaliniza con una solución de 4,5 g de
NaOH en 30 ml de agua, se agita durante 1 hora y se
15 elimina el etanol en vacío. Al residuo se añaden 50
ml de solución saturada de cloruro de sodio y se aci-
dirica a 0°C con ácido clorhídrico concentrado a pH
2-3. El producto es extraído con éter, las fases en
éter reunidas son lavadas 2 veces con solución satu-
20 rada de sal común, son secadas con sulfato de magne-
sio y concentradas por evaporación.

25 El residuo oleoso es purificado por cromatografía sobre 50 g de SiO₂ con ciclonexano/acetato
de etilo/ácido acético glacial 90:10:1 (250 ml),
80 : 20 : 1 (250 ml) y 70 : 30 : 1 (500 ml).

Se obtienen dos estereoisómeros $R_F = 0,15$ y $0,12$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 70 : 30 : 1),

5 Los espectros de RMN de estos dos isómeros son prácticamente idénticos:
0,9 ppm (3 H, grupo CH_3 en posición terminal); 3,6 ppm (multiplete ancho, 1 H, protón junto a C_{15}); 8,0 ppm (singulete ancho, 2 H, protones hidroxilo y carboxilo); 5,0 - 5,6 ppm (multiplete, 2 H, protones olefínicos).
10

Ejemplo 5 b:

Acido 15-hidroxi-11-oxo-20-dihomo-cis-6-prostenoico

15 Análogamente al Ejemplo 5a, a partir de ácido 7- $\{3,3$ -dimetil-7-(3-tetrahidropirani-oxi-1-decil)-1,5-dioxaspiro[5,4]dec-8-il $\}$ -cis-6-heptenoico.

$R_F = 0,18$ y $0,14$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 70 : 30 : 1).

20 RMN: 3,6 ppm (multiplete ancho, 1 H); 5,0 - 5,6 ppm (multiplete, 2 H); 6,4 ppm (singulete ancho, 2 H).

Ejemplo 5 c:

Acido 7- $\{2$ -(5-fenil-3-hidroxipentil)-3-oxociclopentil $\}$ -cis-6-heptenoico

25 Análogamente al Ejemplo 5a, a partir de áci-

do 7- $\sqrt{3}$,3-dimetil-7-(3-tetrahidropirani-oxi-5-fenil-
-1-pentil)-1,5-dioxaspiro $\sqrt{5,4}$ dec-8-il-7-cis-6-hepte-
noico.

$R_p = 0,16$ y $0,12$ (ciclohexano/acetato de
5 etilo/ácido acético glacial 70 : 30 : 1),

RMN: 3,55 ppm (multiplete ancho, 1 H); 5,0-5,6 ppm
(multiplete, 2 H); 6,4 ppm (singulete ancho 2H); 7,2
ppm (5 H).

10 Ejemplo 6a:

Acido 11,15-dihidroxi-cis-6-prostenoico

A una solución de 135 mg de ácido 15-hidro-
xi-11-oxo-cis-6-prostenoico (isómero que se eluye con
lentitud) en 2,5 ml de isopropanol y 0,25 ml de H₂O.
15 se agregan 70 mg de NaBH₄. Después de 30 minutos se
lleva a pH 2-3 con ácido oxálico acuoso, y la solu-
ción de reacción se reparte entre agua y éter. La
fase orgánica es secada, concentrada por evaporación,
y el residuo oleoso es cromatografiado sobre gel de
20 sílice (agente eluyente ciclohexano/acetato de eti-
lo/ácido acético glacial 70 : 30 : 1 y 60 : 40 : 1).
RMN: 3,4 - 4,2 ppm (multiplete, 2H); 5,6 ppm (singulete
3 H) que tiene parcialmente superpuesto un mul-
tiplete a 5,3 ppm (2 H).

25 Ejemplo 6b:

Acido 11,15-dihidroxi-20-dihomo-cis-6-prostenoico

Análogamente al Ejemplo 6a, a partir de ácido 15-hidroxi-11-oxo-20-dihomo-cis-6-prostenoico (isómero que se eluye lentamente).

5 $R_F = 0,29$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1).

El espectro de RMN es prácticamente idéntico al descrito en el Ejemplo 6a.

10 Ejemplo 6a:

Acido 7- \overline{Z} -(5-fenil-3-hidroxi-pentil)-3-hidroxiciclopentil/cis-6-heptenoico.

15 Análogamente al Ejemplo 6a, a partir de ácido 7- \overline{Z} -(5-fenil-3-hidroxi-pentil)-3-oxo-ciclopentil/-cis-6-heptenoico.

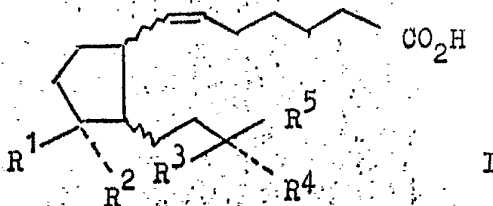
$R_F = 0,18$ (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60 : 40 : 1).

RMN: 3,4-4,3 ppm (multiplete ancho, 2 H); 5,1-5,5 ppm singulete, que tiene superpuesto un multiplete (5 H);

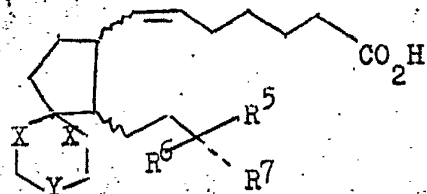
20 7,2 ppm (5 H).

REIVINDICACIONES

1a.-Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula I



en la cual: R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes R^1 y R^2 ; R^3 y R^4 significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes R^3 y R^4 ; y R^5 significa un radical hidrocarbonado alifático de 3 a 10 átomos de carbono, saturado o insaturado, ramificado o no ramificado, o un radical aralcohilo de 7 a 11 átomos de carbono; así como de las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la fórmula I con bases orgánicas e inorgánicas, y de sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos y aralifáticos con 1 a 8 átomos de carbono en la porción éster, caracterizado porque se separa por hidrólisis ácida el grupo protector de hidroxilo en un compuesto de la fórmula VII

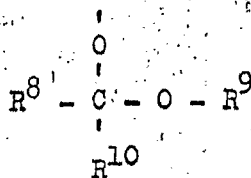


VII

5

en donde R⁵ tiene los mismos significados que se mencionan con ocasión de la fórmula I en la reivindicación 1ª; R⁶ y R⁷ son diferentes y significan en cada caso hidrógeno o un grupo :

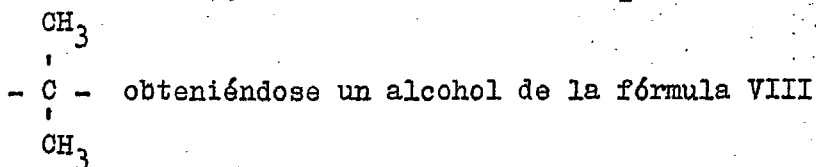
10



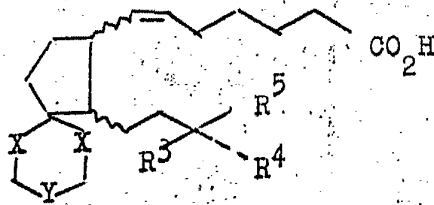
15

en donde R⁸ y R⁹ significan alcohol de 1 a 4 átomos de carbono y R¹⁰ significa hidrógeno o alcohol de 1 a 4 átomos de carbono; o R⁸ y R⁹ son conjuntamente parte de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros; X significa oxígeno o azufre; e Y significa un enlace simple, un grupo -CH₂- ó un grupo

20



25



5

VIII

10

15

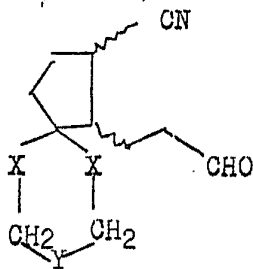
20

en donde R^3 , R^4 y R^5 tienen los mismos significados que se mencionan con ocasión de la fórmula I en la reivindicación 1ª, y X así como Y tienen los mismos significados que en la fórmula VII, y a continuación se elimina la agrupación cetal en un compuesto de la fórmula VIII, o bien la separación de ambos grupos protectores en un compuesto de la fórmula VII se lleva a cabo en una sola etapa y eventualmente se reduce el compuesto así obtenido de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, para formar un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 significan hidrógeno o hidróxido y R^1 es diferente de R^2 , y en caso deseado se transforman los compuestos de la fórmula I en las sales o ésteres fisiológicamente compatibles.

2ª. Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la preparación de un compuesto de la fórmula VII:

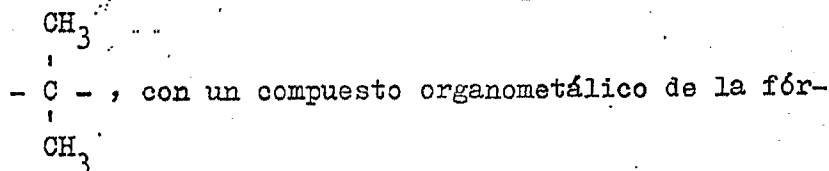
a) se hace reaccionar un aldehído de la fórmula II

25



II

5 en donde X significa oxígeno o azufre, e Y significa un enlace simple o un grupo $-\text{CH}_2-$ o un grupo

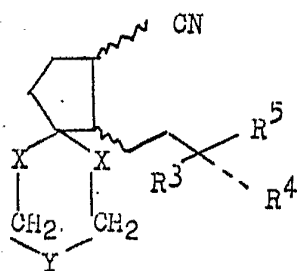


10 mula III



III

15 en donde R^5 tiene los mismos significados que en la fórmula I y M significa un átomo de metal alcalino o un radical Hal-Mg, representando Hal cloro, bromo o yodo, para formar un alcohol de la fórmula IV

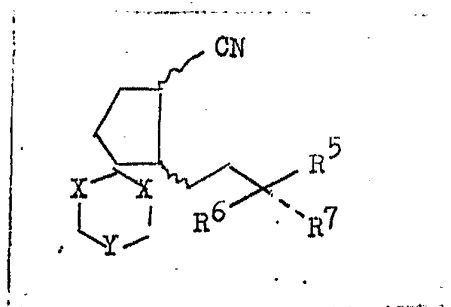


IV

20 en donde R^3 , R^4 y R^5 tienen los mismos significados que en la fórmula I, y X así como Y tienen los mismos significados que en la fórmula II;

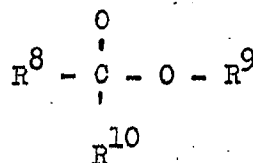
b) se transforma el alcohol de la fórmula IV con enoléteres, en presencia de catalizadores ácidos, en

un compuesto de la fórmula V



10

en donde R_5 tiene los mismos significados que en la fórmula I, X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula II y R^6 así como R^7 son diferentes y significan en cada caso hidrógeno o un grupo

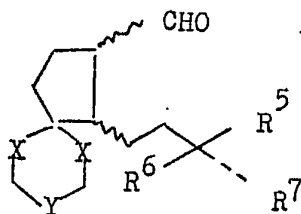


20

en donde R^8 y R^9 significan alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, R^{10} significa hidrógeno o alcohol de 1 a 4 átomos de carbono; o R^8 y R^9 son conjuntamente parte de un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros;

25

c) se reduce el compuesto de la fórmula V para formar un aldehído de la fórmula VI



5

VI

en donde R^5 tiene los mismos significados que en la fórmula I; X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula II, y R^6 así como R^7 tienen los mismos significados que en la fórmula V; y d) se hace reaccionar el aldehído obtenido de la fórmula VI con la sal de halogenuro de 5-carboxialcoholtrifenilfosfónico.

10

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos.

15

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

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 28.SET.1976

P.A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder,