



PATENTE DE INVENCION

ES	11	NUMERO	A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
			26-4-76

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		50907/1975	26-4-75		JAPON
		52930/1975	30-4-75		JAPON

43	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D; A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 8-AZAPROSTANOICO.

71	SOLICITANTE (S)
	TANABE SEIYAKU CO., LTD.

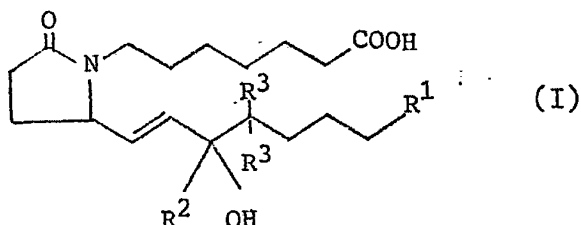
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	No. 21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku Csaka-shi, Osaka-fu, Japon.

72	INVENTOR (ES)
	JUNICHI HIMIZU; SHIGEYOSHI SAIJO; MASAO WADA, KATSUYUKI NOGUCHI; SHOICHI HARIGAYA y OSASI TAKAITI, de nacionalidad japonesa.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
la preparación de un nuevo derivado de ácido 8-azaprostanoico. Más especialmente se refiere a un compuesto de fórmula:



10 donde R^1 es hidrógeno o etilo, R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno o R^1 es metilo cuando R^2 es hidrógeno y R^3 es metilo. También se incluye dentro de los límites de esta invención una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I).

15 El derivado de ácido 8-azaprostanoico (I) presenta varias actividades biológicas similares a la de la prostaglandina y es útil en los tratamientos donde está indicado el uso de las prostaglandinas. Por ejemplo, el derivado (I) de la invención presenta una intensa actividad broncodilatadora durante un largo periodo de tiempo y es útil como broncodilatador. Cuando la actividad broncodilatadora del ácido 15 α -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico es estimada por el efecto preventivo de la bronco-constricción inducida por la histamina después de una inyección intravenosa de la misma, este derivado de

20 como broncodilatador. Cuando la actividad broncodilatadora del ácido 15 α -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico es estimada por el efecto preventivo de la bronco-constricción inducida por la histamina después de una inyección intravenosa de la misma, este derivado de

25 ácido 15 α -hidroxi-20-metil-8-azaprostanoico ejerce casi los mismos efectos preventivos que la prostaglandina E_1 y su actividad broncodilatadora dura más de 20 minutos a su nivel máximo. El derivado (I) de esta invención puede ser también útil como agente estimulante del nacimiento, aborto o parto. Por ejemplo, el ácido 15-hidroxi-20-metil-9-

30

1 oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanico aumenta las
contracciones espontáneas del útero.

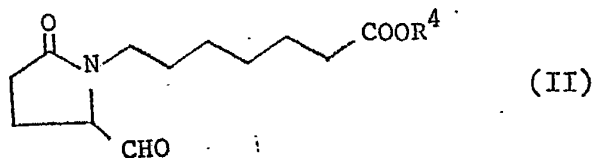
Además, el derivado de ácido 8-azaprostanico
puede ser útil para el tratamiento de los transtornos gas-
5 trointestinales o úlceras gástricas. Presenta un efecto
creciente sobre la motilidad propulsora del intestino así
como efectos preventivos contra la motilidad espontánea o
peristáltica del estómago. Cuando se estima la motilidad
intestinal de los ratones por el método de Van Liere modi-
10 ficado, por ejemplo el ácido 16,16-dimetil-15-hidroxi-9-oxo-
13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanico a una dosis de 30
µg/kg (i.v.) aumenta la motilidad propulsora del intestino
alrededor de 1,6 a 1,7 veces más que la de un grupo de con-
trol. El derivado de ácido 8-azaprostanico (I) puede pre-
15 sentar también un efecto preventivo de la secreción de áci-
dos gástricos.

La toxicidad del derivado de ácido 8-azaprostanico
co (I) es considerablemente baja. Por ejemplo, ningún ra-
tón muere cuando se inyecta intraperitonealmente ácido
20 15α-hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-aza-
prostanico a una dosis de 300 mg/kg.

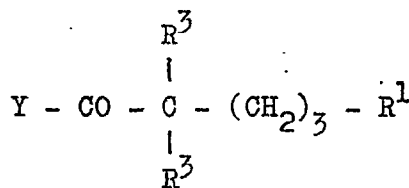
El derivado de ácido 8-azaprostanico (I) de esta
invención puede ser utilizado para uso farmacéutico en for-
ma de base libre o de sal. Las sales farmacéuticamente acep-
25 tables del derivado (I) son, por ejemplo, las sales de me-
tales alcalinos o alcalino-térreos (v.g. sales de sodio,
potasio y calcio), sales de amonio cuaternario (v.g. sales
de amonio y de tetrametilamonio) y sales de aminas orgáni-
cas (v.g. sales de ciclopentilamina, bencilamina, trietano-
30 lamina y monoetanolamina). El derivado de ácido 8-azapros-

1 tanoico (I) puede ser utilizado en forma de un preparado
farmacéutico adecuado para administración enteral o paren-
teral y el preparado farmacéutico puede ser una forma de
5 dosificación sólida (v.g. tabletas, píldoras, cápsulas o
polvos) o una forma de dosificación líquida (v.g. solución,
suspensión o emulsión). Además, el derivado de ácido 8-
azaprostanoico (I) puede ser utilizado en combinación o
mezcla con un excipiente farmacéutico que sea adecuado pa-
ra administración enteral o parenteral. Los excipientes
10 adecuados pueden ser, por ejemplo, gelatina, lactosa, glu-
cosa, almidón, aceites vegetales, etc.

De acuerdo con esta invención, el derivado de
ácido 8-azaprostanoico (I) puede ser preparado por conden-
sación de una 1-alcoxicarbonilhexil-5-formil-2-pirrolidona
15 de fórmula:



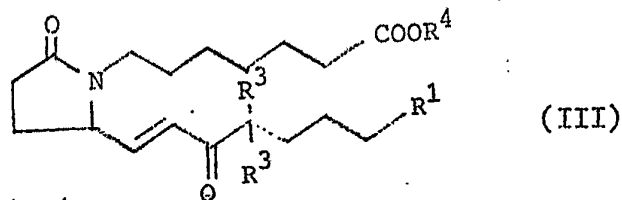
20 donde R⁴ es alquilo inferior, con un reactivo de Wittig de
fórmula:



25 donde R¹ y R³ son los definidos anteriormente, Y es un gru-
po de fórmula (R⁵O)OPCH₂- o (C₆H₅)₃P=CH- y R⁵ es alquilo
inferior, para dar un derivado de 15-oxo-azaprostanoato de
fórmula:

30

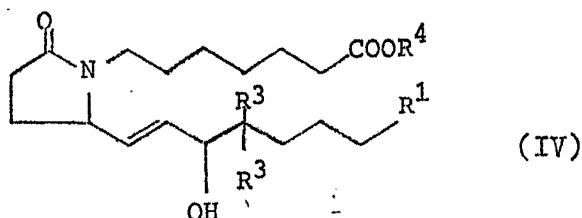
1



5

donde R^1 y R^3 son los definidos anteriormente, reducir el compuesto (III) en el grupo carbonilo del mismo para dar un derivado de 15-hidroxi-8-azaprostanato de fórmula:

10



donde R^1 y R^3 son los definidos anteriormente y después hidrolizar el derivado de 15-hidroxi-8-azaprostanato (IV).

15

La condensación de la 1-alcoxicarbonilhexil-5-formil-2-pirrolidona (II) con el reactivo de Wittig puede realizarse en un disolvente. El dimetoxietano es adecuado como disolvente de reacción. Se prefiere efectuar la reacción a una temperatura de 0 a 30°C, en un gas inerte como nitrógeno gaseoso. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un hidruro de metal alcalino. Como hidruro de metal alcalino puede emplearse preferiblemente el hidruro de litio, el hidruro sódico y el hidruro potásico.

20

25

La reducción del derivado de 15-oxo-8-azaprostanato (III) se realiza fácilmente. Por ejemplo, se efectúa por tratamiento del derivado (III) con un borohidruro metálico en un disolvente. Preferiblemente se emplean el borohidruro de litio, borohidruro sódico, borohidruro potásico y borohidruro de cinc como borohidruro metálico. El

30

1 metanol, el etanol y el isopropanol son adecuados como dis-
solventes de reacción. Se prefiere llevar a cabo la reac-
ción a una temperatura de -30 a 25°C, especialmente de -15
a 5°C.

5 El derivado de 15-hidroxi-8-azaprostanoato (IV)
así obtenido está constituido por los dos estereoisómeros
que difieren en la configuración estérica del grupo hidro-
xi en su posición 15. Si es necesario, estos estereoisó-
meros pueden ser fácilmente separados uno de otro por cro-
matografía en gel de sílice, empleando una mezcla de ace-
tato de etilo y metanol como disolvente. Además, si es ne-
cesario, uno de los dos estereoisómeros del compuesto (IV)
10 puede ser convertido en el compuesto (III) con objeto de
utilizar el primero de nuevo como material de partida en
la síntesis del otro isómero. Esta conversión del compues-
to (IV) en el compuesto (III) puede realizarse mediante
una reacción convencional de oxidación, por ejemplo por
tratamiento del primero con un complejo de ácido crómico-
piridina anhidra, a la temperatura ambiente, en un disol-
vente. Durante la memoria y las reivindicaciones, el isó-
mero más polar es denominado isómero α y el isómero menos
polar isómero β , por analogía con los comportamientos cro-
matográficos del éster de las prostaglandinas naturales.

20 La hidrólisis del derivado de 15-hidroxi-8-aza-
prostanoato (IV) puede llevarse a cabo tratándolos con un
hidróxido de metal alcalino. Se prefiere efectuar la reac-
ción a una temperatura de 0 a 30°C, en un disolvente. Los
ejemplos preferidos de hidróxido de metal alcalino son el
hidróxido sódico y el hidróxido potásico. Pueden ser ade-
cuados como disolventes de reacción los alcoholes inferio-
25
30

1 res (v.g. metanol, etanol) o las mezclas acuosas de los
mismos. En la hidrólisis antes mencionada puede emplearse
cualquiera de los estereoisómeros (es decir, los isómeros
5 α o β) del derivado de 15-hidroxi-8-azaprostanoato (IV). Al-
ternativamente, puede emplearse en esta reacción la mezcla
de los dos isómeros del compuesto (IV). Cuando se emplea el
esteroisómero (es decir, el isómero α o β) del compuesto
(IV) en esta invención el compuesto (I) así obtenido tiene
la correspondiente configuración α o β .

10 El compuesto de partida (II) de esta invención es
un compuesto nuevo. Puede ser preparado, por ejemplo, por
condensación de N-trimetilsilil-5-acetoximetil-2-pirrolido-
na con yoduro de 6-metoxicarbonil-2-hexinilo a 70°C, en pre-
sencia de carbonato potásico en un disolvente (v.g. dimeto-
15 xietano) con agitación; hidrólisis de la 1-(6-metoxicarbo-
nil-2-hexinil)-5-acetoximetil-2-pirrolidona resultante con
un hidróxido de metal alcalino (v.g. hidróxido sódico, hi-
dróxido potásico) a la temperatura ambiente, en un disol-
vente (v.g. metanol acuoso) para dar 1-(6-carboxi-2-hexinil)-
20 5-hidroximetil-2-pirrolidona; hidrogenación de la 5-hidroxi-
metil-2-pirrolidona; en presencia de un catalizador (v.g.
paladio-carbón, dióxido de platino) en atmósfera de hidró-
geno, en un disolvente (v.g. acetato de etilo); esterifica-
ción de la 1-(6-carboxihexil)-5-hidroximetil-2-pirrolidona
25 resultante con un alcohol de fórmula R^3-OH , donde R^3 es el
definido anteriormente, a la temperatura ambiente y en pre-
sencia de un catalizador (v.g. ácido clorhídrico, ácido sul-
fúrico, ácido p-toluensulfónico), en un disolvente (v.g. me-
tanol, etanol), para dar una 1-(6-alcoxicarbonilhexitil)-5-
30 hidroximetil-2-pirrolidona; y después tratamiento de la 5-

1 hidroximetil-2-pirrolidona con un agente oxidante (v.g. di-
metilsulfóxido-diciclohexilcarbodiimida; N-bromosuccinimi-
5 da-sulfuro de dimetilo, N-cloro-succinimida-sulfuro de di-
metilo, dimetilsulfóxido-anhídrido acético, complejo anhi-
dro de ácido crómico-piridina) en atmósfera de nitrógeno,
a la temperatura ambiente o enfriando con hielo.

Las realizaciones prácticas y actualmente prefe-
ridas de esta invención están ilustrativamente indicadas en
los siguientes ejemplos. En esta memoria y en las reivindi-
10 caciones, el término "alquilo inferior" debe interpretarse
como referido a los grupos alquilo de 1 a 5 átomos de car-
bono.

EJEMPLO 1

15 (1) Una solución de 685 mg de 1-(6-metoxicarbonil-
2-hexinil)-5-acetoximetil-2-pirrolidona en 7 ml de metanol
se agrega a 7 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico
al 5%, enfriando con hielo. La mezcla se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 18 horas. Después de la reacción,
la mezcla se evapora a presión reducida para separar el
20 metanol. Se agrega agua al residuo y la solución acuosa se
lava con éter. Después la solución acuosa se acidula con
ácido clorhídrico al 20%. La solución se satura con sulfa-
to amónico y se extrae con acetato de etilo. El extracto
se lava con agua, se seca y después se evapora para sepa-
25 rar el disolvente. El residuo así obtenido se recristaliza
en acetato de etilo. Se obtienen 497 mg de 1-(6-carboxi-2-
hexinil)-5-hidroximetil-2-pirrolidona en forma de agujas
incoloras, p.f. 100-101°C.

30 (2) Se disuelven 497 mg de 1-(6-carboxi-2-hexinil)-
5-hidroximetil-2-pirrolidona en una mezcla de 10 ml de ace-

1 tato de etilo y 2 ml de metanol. Una mezcla de 400 mg de
paladio al 10% en carbón y 45 ml de acetato de etilo se sa-
cude en hidrógeno gaseoso y se agrega a la misma la solu-
ción del compuesto de 2-pirrolidona antes mencionado. Des-
5 pués la mezcla se sacude de nuevo en hidrógeno gaseoso has-
ta que se han absorbido 160 ml de hidrógeno. El cataliza-
dor se separa por filtración y el filtrado se evapora a
presión reducida para separar el disolvente. El residuo
así obtenido se recrystaliza en acetato de etilo. Se ob-
10 tienen 454 mg de 1-(6-carboxihexil)-5-hidroximetil-2-pirro-
lidona como escamas incoloras, p.f. 79-80°C.

(3) A una solución de 1 g de 1-(6-carboxihexil)-
5-hidroximetil-2-pirrolidona en 20 ml de metanol se añaden
0,31 g de ácido p-toluensulfónico mientras se enfría con
15 hielo. La solución se agita a la temperatura ambiente duran-
te 4,5 horas. Después de la reacción, se evapora la solu-
ción para separar el disolvente. El residuo se disuelve en
acetato de etilo y la solución en acetato de etilo se lava
con una solución acuosa de bicarbonato sódico y agua suce-
sivamente. Se seca la solución y después se evapora para
20 separar el disolvente. Se obtienen 0,86 g de 1-(6-metoxi-
carbonilhexil)-5-hidroximetil-2-pirrolidona en forma de
aceite amarillo pálido.

(4) Se agrega gota a gota una solución de 0,34 ml
25 de sulfuro de dimetilo en 1 ml de tolueno a 17 ml de una
solución toluénica que contiene 596 mg de N-bromosuccinimi-
da. La adición se realiza en nitrógeno gaseoso y enfriando
con hielo. La solución se agita a la misma temperatura du-
rante una hora. Se añade gota a gota una solución de 430
30 mg de 1-(6-metoxicarbonilhexil)-5-hidroximetil-2-pirrolido-

1 na en 1 ml de tolueno y la mezcla se agita a la misma tem-
peratura durante 12,5 horas. Después se agrega gota a gota
una solución de 340 mg de trietilamina en 1 ml de tolueno
5 a la mezcla y dicha mezcla se agita de nuevo a la misma
temperatura durante 30 minutos. Después de la reacción, se
añade éter a la mezcla. La mezcla se lava con ácido clorhídrico
al 1% saturado con sulfato amónico, se lava con agua, se
seca y después se evapora el disolvente. El residuo así
10 obtenido se purifica por cromatografía en capa fina (gel
de sílice, disolvente: acetato de etilo-metanol 8:1). Se
obtienen 290 mg de 1-(6-metoxicarbonil-hexil)-5-formil-2-
pirrolidona en forma de aceite amarillo pálido.

Espectro IR:

15 $\nu_{\text{max}}^{\text{liq.}} (\text{cm}^{-1})$: 1735 (éster), 1720 (aldehído), 1660

(lactama).

Espectro RMN:

δ ppm (CDCl_3): 3,69 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 9,70 (1H, m,
-CHO).

20 Análisis de masas:

m/e: 256 ($\text{M}^+ + 1$), 255 (M^+).

EJEMPLO 2

25 (1) Se lavan con hexano 143 mg de hidruro sódico
(al 65% en aceite mineral), en atmósfera de nitrógeno gaseoso
y se suspenden en 10 ml de dimetoxietano. Se añade
a la suspensión, mientras se enfría con hielo, una solución
de 875 mg de 2-oxo-octilfosfato de dimetilo en 5 ml de dimetoxi-
etano. Después se añade gota a gota a la suspensión,
enfriando con hielo, una solución de 930 mg de 1-(6-metoxi-
30 carbonil-hexil)-5-formil-2-pirrolidona en 5 ml de dimeto-

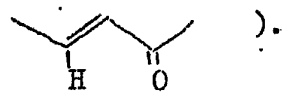
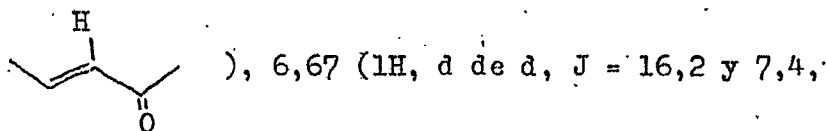
1 xietano y la mezcla se agita a la temperatura ambiente du-
rante 2,5 horas. Después de la reacción, se añaden a la
mezcla 70 ml de éter. Se lava la mezcla con una solución
acuosa saturada de sulfato amónico, se seca y después se
5 evapora para separar el disolvente. El residuo así obteni-
do se purifica por cromatografía en capa fina (gel de síli-
ce, disolvente: acetato de etilo-benceno 4:1). Se obtiene
820 mg de 9,15-dioxo-20-metil-13,14(trans)-dideshidro-8-
azaprostanoato de metilo en forma de aceite amarillo páli-
do. Rendimiento: 63,5%.

Espectro IR:

10 $\nu_{\text{liq. max}}$ (cm^{-1}): 1735 (éster), 1690 (lactama), 1700
y 1635 (enona).

Espectro RMN:

15 δ ppm(CDCl_3): 0,8-2,6 (27H), 2,85-4,40 (3H), 3,69
(3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6,30 (1H, d, $J = 16,2$,



(2) A una solución de 820 mg de 9,15-dioxo-20-
metil-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo
en 45 ml de metanol se añaden 136 mg de borohidruro sódico,
25 gradualmente, mientras se enfría con hielo. La mezcla
se agita a la misma temperatura durante 20 minutos. Después
de la reacción, la mezcla se vierte en agua de hielo. Des-
pués la mezcla acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico
al 10% saturado de sulfato amónico y se extrae con 60 ml
30 de éter. La capa etérea se lava con una solución acuosa

1 saturada de sulfato amónico, se seca y después se evapora para separar el disolvente. Se obtienen 820 mg de 15-hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo. Rendimiento: 99,5%.


5 El 8-azaprostanoato así obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: acetato de etilo-benceno-metanol 6:2:1), con lo que se obtienen respectivamente, en forma de aceite incoloro, 140 mg de 15 α -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo y 109 mg de 15 β -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo. El espectro de absorción infrarrojo, el espectro de resonancia magnética nuclear y el análisis de masas de estos compuestos son idénticos entre sí.

15 Espectro IR:

ν _{liq} _{max} (cm⁻¹): 3440 (OH), 1735 (éster), 1665

(lactama).

Espectro RMN:

20 δ ppm (CDCl₃): 0,8-2,6 (27H), 2,7-4,3 (4H), 3,67 (3H, s, O-CH₃), 5,53-5,72 (2H, ).

Análisis de masas:

m/e: 367 (M⁺).

25 (3) Se añade 1 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% a 1,5 ml de una solución metanólica que contiene 110 mg de 15 α -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14 (trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo. La adición se realiza agitando y enfriando con hielo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la reacción, la mezcla se evapora para separar el disolvente. El residuo se diluye con una pequeña cantidad

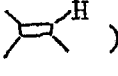
30

1 de agua, se acidula con ácido clorhídrico saturado de sul-
fato amónico y se extrae con 70 ml de acetato de etilo. El
extracto se lava con agua, se seca y después se evapora pa-
5 ra separar el disolvente. El producto crudo así obtenido
se recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 101,5 mg
de ácido. 15 α -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshi-
dro-8-azaprostanoico. Rendimiento: 96%, p.f. 110-111°C.

Espectro IR:

10 ν_{max} (cm⁻¹): 3150-2500 (OH, COOH). 1725 (COOH).
1660 (lactama).

Espectro RMN:

δ ppm (CDCl₃): 0,8-2,5 (27H), 2,8-4,3 (4H), 5,55-
5,74 (2H, )

15

Análisis de masas:

m/e: 353 (M⁺).

Análisis para C₂₀H₃₅NO₄:

Calculado : C, 67,95; H, 9,98; N, 3,96

Encontrado: C, 67,67; H, 9,90; N, 3,95

20

(4) De la forma descrita en el párrafo (3) se
tratan 0,9 ml de una solución acuosa al 20% de hidróxido
sódico y una solución de 81 mg de 15 β -hidroxi-20-metil-9-
oxo-13,14-(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo en
1,5 ml de metanol. El producto crudo se recristaliza en
acetato de etilo con lo que se obtienen 73,5 mg de ácido
25 15 β -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azapros-
tanoico en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 95%.

25

El espectro de absorción infrarrojo, el espectro
de resonancia magnética nuclear y el análisis de masas de
este producto son idénticos a los del compuesto 15 α -hidro-
30 xi obtenido en el párrafo (3).

30

EJEMPLO 3

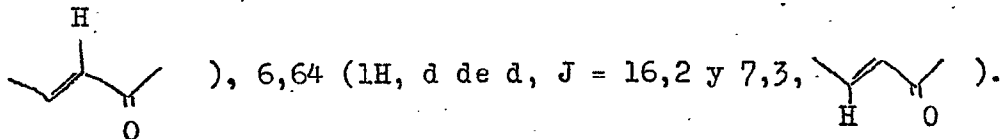
(1) De la forma descrita en el Ejemplo 2-(1), se tratan 937 mg de 1-(6-metoxicarbonilhexil)-5-formil-2-pirrolidona, 150 mg de hidruro sódico al 65%, 803 mg de 2-oxo-hexilfosfato de dimetilo y 19,2 ml de dimetoxietano. Se obtienen 622 mg de 20-nor-9,15-dioxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento: 54%.

Espectro IR:

ν_{\max}^{liq} (cm^{-1}): 1735 (éster), 1690 (lactama), 1675 (enona).

Espectro RMN:

δ ppm (CDCl_3): 0,8-2,7 (23H), 2,8-4,3 (3H), 3,66 (3H, s, O- CH_3), 6,17 (1H, d, $J = 16,2$



(2) De la forma descrita en el Ejemplo 2-(2) se tratan 622 mg de 20-nor-9,15-dioxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo, 112 mg de borohidruro sódico y 14 ml de metanol. Se obtienen 625 mg de 20-nor-15-hidroxi-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo en forma de aceite amarillo pálido. Rendimiento: 98%.

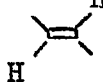
El 8-azaprostanoato así obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente: acetato de etilo-benceno 4:1), con lo que se obtienen respectivamente, en forma de aceite amarillo pálido, 189,5 mg de 20-nor-15-hidroxi-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo y 148 mg de 20-nor-15-hidroxi-9-oxo-13,14-(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo. El espec-

tro de absorción infrarrojo, el espectro de resonancia magnética nuclear y el análisis de masas de estos compuestos son idénticos entre sí.

Espectro IR:

$\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ (cm^{-1}): 3400 (OH), 1735 (éster), 1690 (lactama).

Espectro RMN:

δ ppm (CDCl_3): 0,92 (3H, m, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1,15-2,64 (20H), 2,67-4,35 (4H), 3,70 (3H, s, $\text{O}-\text{CH}_3$), 5,68 (2H, ).

Análisis de masas:

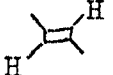
m/e: 339 (M^+).

(3) De la forma descrita en el Ejemplo 2-(3), se tratan 186,9 mg de 20-nor-15 α -hidroxi-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo, 1,4 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y 4 ml de metanol. Se obtienen 179,1 mg de ácido 20-nor-15 α -hidroxi-9-oxo-13,14-(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico. Rendimiento: 100%, p.f. 42-44°C.

Espectro IR:

$\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ (cm^{-1}): 3300-2300 (OH, COOH), 1725 (COOH), 1660 (lactama).

Espectro RMN:

δ ppm (CDCl_3): 0,91 (3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1,1-2,5 (20 H), 2,85-4,35 (4H), 5,66 (2H, ).

Análisis de masas:

m/e 325 (M^+).

(4) En la forma descrita en el Ejemplo 2-(3), se trata 138,9 mg de 20-nor-15 β -hidroxi-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo, 1 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y 3 ml de metanol. Se

1 obtienen 131,9 mg de ácido 20-nor-15 β -hidroxi-9-oxo-13,14-
(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico en forma de aceite ama-
5 rillo pálido. Rendimiento: 99%. El espectro de absorción
infrarrojo, el espectro de resonancia magnética nuclear y
el análisis de masas de este producto son idénticos a los
del compuesto 15 α -hidroxi obtenido en el párrafo (3).

EJEMPLO 4

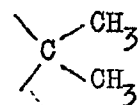
(1) En la forma descrita en el Ejemplo 2-(1),
se tratan 296,5 mg de 1-(6-metoxicarbonilhexil)-5-formil-
10 2-pirrolidona, 47,3 mg de hidruro sódico al 65%, 30,6 mg
de 3,3-dimetil-2-oxo-pentilfosfato de dimetilo y 7 ml de
dimetoxietano. Se obtienen 170 mg de 9,15-dioxo-16,16-di-
metil-13-14-(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo
en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 38,7%.


15 Espectro IR:

$\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ (cm⁻¹): 1735 (éster), 1690 y 1630 (enona),
1680 (lactama).

Espectro RMN:

20 δ ppm (CDCl₃): 0,88 (3H, m, -C-CH₃), 1,14 (6H, s,



-O-CH₃), 6,65 y 6,75 (2H, ).

Análisis de masas:

25 m/e: 379 (M⁺).

(2) Se tratan en la forma descrita en el Ejemplo
2-(2) 170 mg de 9,15-dioxo-16,16-dimetil-13,14(trans)-dides-
hidro-8-azaprostanoato de metilo, 271 mg de borohidruro só-
dico y 13 ml de metanol. Se obtienen 73,6 mg de 16,16-dime-
30 til-15-hidroxi-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoa-
to de metilo en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 43%.

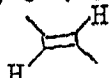
1

Espectro IR:

$\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ (cm^{-1}): 3400 (OH), 1735 (éster), 1670 (lactama).

5

Espectro RMN:

δ ppm (CDCl_3): 0,86-3,05 (29H), 3,33-4,30 (4H), 3,68 (3H, s, O-CH₃), 5,70 (2H, ).

Análisis de masas:

m/e: 381 (M^+).

10

(3) Se tratan en la forma descrita en el Ejemplo 2-(3), 73 mg de 16,16-dimetil-15-hidroxi-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoato de metilo, 1 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y 3ml de metanol. Se obtienen 70 mg de ácido 16,16-dimetil-15-hidroxi-9-oxo-13,14-(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 92%.

15

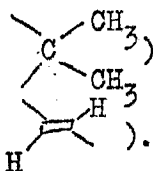
Espectro IR:

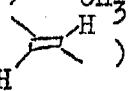
$\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ (cm^{-1}): 3400-2300 (OH, COOH), 1720 (COOH), 1670 (lactama).

20

Espectro RMN:

δ ppm (CDCl_3): 0,86 (3H, m, C-CH₃), 0,88 (6H, s,



), 1,12-3,05 (20H), 3,34-4,26 (4H), 5,68 (2H, ).

25

Análisis de masas:

m/e: 367 (M^+).

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

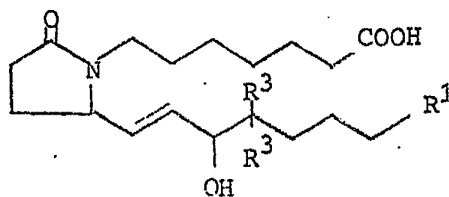
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nue-

129

30

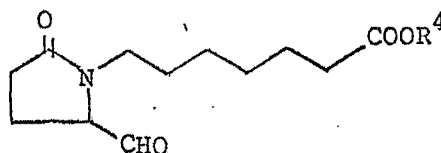
1 vos derivados del ácido 8-azaprostanoico de fórmula:



5

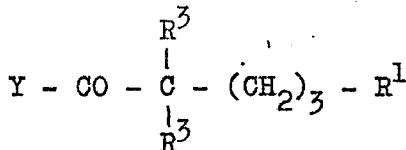
donde R¹ es hidrógeno o etilo y R³ es hidrógeno o R¹ y R³ son metilo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que consiste en condensar un compuesto de fórmula:

10



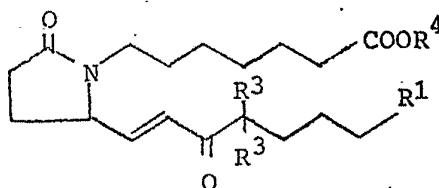
donde R⁴ es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula:

15



donde R¹ y R³ son los definidos anteriormente, Y es un grupo de fórmula (R⁵O)OPCH₂-o (C₆H₅)₃P=CH- y R⁵ es alquilo inferior; reducir el compuesto resultante de fórmula:

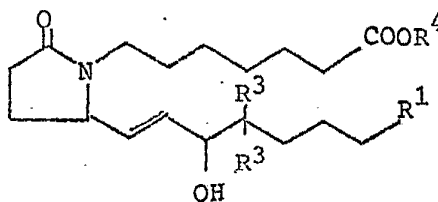
20



25

donde R¹, R³ y R⁴ son los definidos anteriormente, con un borohidruro de metal alcalino para dar un derivado de 15-hidroxi-8-azaprostanoato de fórmula:

30



1 donde R^1 , R^3 y R^4 son los definidos anteriormente y después hidrolizar el derivado de 15-hidroxi-8-azaprostanoato así obtenido.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la condensación se lleva a cabo entre 0° y 30°C , en atmósfera de un gas inerte, la reducción se lleva a cabo entre -30° y 25°C y la hidrólisis se lleva a cabo tratando con un hidróxido de metal alcalino entre -5° y 30°C .

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^1 es etilo, R^2 es hidrógeno o metilo y R^3 es hidrógeno.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^1 , R^2 y R^3 son todos ellos hidrógeno.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^1 y R^3 son metilo y R^2 es hidrógeno.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del ácido 15 α -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico.

20 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del ácido 20-nor-15 α -hidroxi-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del ácido 15 β -hidroxi-20-metil-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico.

25 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del ácido 20-nor-15 β -hidroxi-9-oxo-13,14(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico.

30 10. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación del ácido 16,16-dimetil-15-hidroxi-9-oxo-13,14-(trans)-dideshidro-8-azaprostanoico.

1

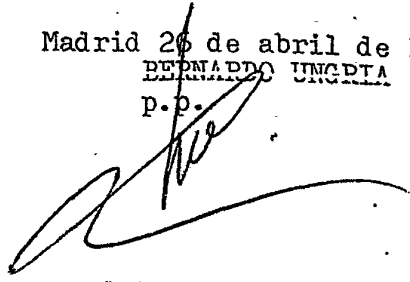
11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 8-AZAPROSTANOICO.

5

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

10

Madrid 26 de abril de 1976
BERNARDO UNGRIA
p.p.



15

20

25

30

