



19	ES	11 21	NUMERO 453778	10	A 1
		22	FECHA DE PRESENTACION 30-11-76		

P.- 64.448
HOE 75/F 305

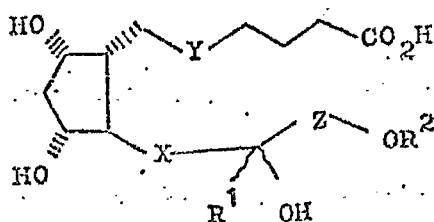
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 25 54 760.8	5-12-75	Rep.Fed.Alemana.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C;A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
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.		
73 INVENTOR (ES) Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck, Dr. Ulrich Lerch, Dr. Karl Seeger y Dr. Hermann Teufel.		
72 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

Las prostaglandinas son un grupo de sustancias naturales, que eran aisladas a partir de diferentes tejidos 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 (M. F. Cuthbert "The Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances", William Heinemann Medical Books LTD, Londres 1973).

La 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.

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



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

X significa un grupo trans-vinileno o un grupo etileno;

5 Y significa un grupo cis-vinileno o un grupo etileno;

Z significa un grupo alcoholideno de 1 a 4 átomos de carbono;

10 R^1 significa un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o, caso de que X e Y sean grupos trans- o cis-vinileno, también un grupo vinilo, un grupo etinilo o un grupo alilo;

15 R^2 significa un grupo cicloalcoholo de 4 a 8 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido hasta tres veces con grupos alcoholo o alcoxi en cada caso de 1 a 6 átomos de carbono, con halógeno, o con grupos alcoholo fluorados de 1 a 4 átomos de carbono, así como sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas y sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos de 1 a 8
20 átomos de carbono.

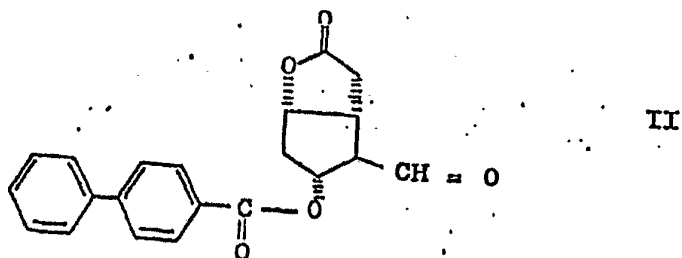
El invento concierne además a un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula I, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas y de sus ésteres, así como a pre-
25

parados farmacéuticos que contienen a éstos como sustancias activas.

El procedimiento está caracterizado porque

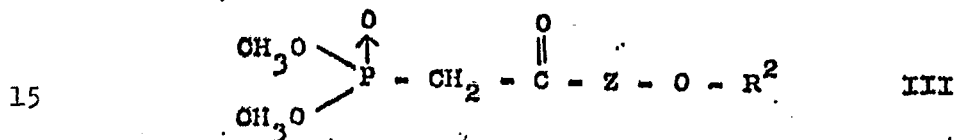
a) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula II

5



10

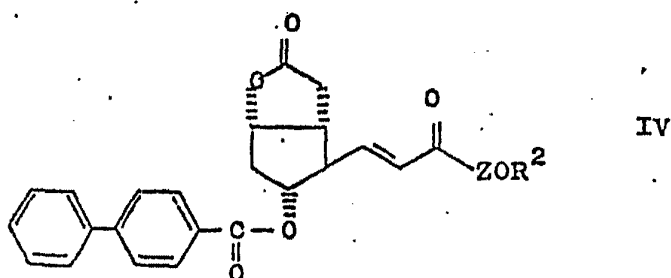
con un fosfonato de la fórmula III



15

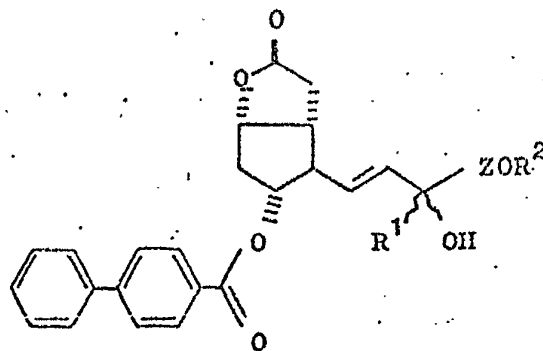
en donde R^2 y Z tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona α, β -insaturada de la fórmula IV

20



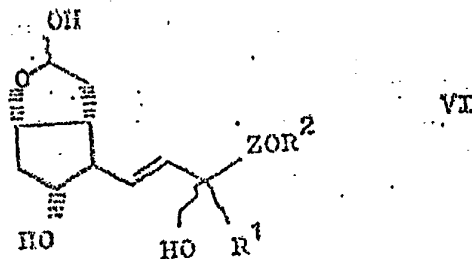
25

b) se hace reaccionar la cetona de la fórmula IV con un compuesto organometálico de la fórmula $R^1\text{Met}$, en donde R^1 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y Met significa un átomo de metal, para formar una mezcla de los alcoholes epímeros de la fórmula V



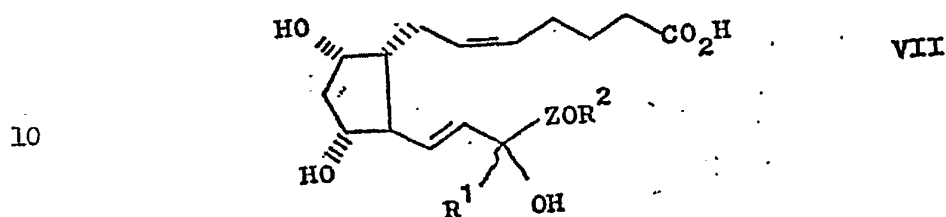
en donde R^1 , R^2 y Z tienen los mismos significados que en la fórmula I, y la mezcla de epímeros obtenida se desdobra eventualmente mediante cromatografía en columna en los epímeros α y β ;

c) se transforma el alcohol de la fórmula V bien sea como forma α ó β pura, o como mezcla de epímeros, por tratamiento con un exceso de un hidruro de aluminio complejo, en un lactol de la fórmula VI



en donde R^1 , R^2 y Z tienen los mismos significados que en la fórmula I;

d) se hace reaccionar el lactol de la fórmula VI con un exceso de 4-carboxibutilidentrifenilfosforano en un di-
 5 solvente dipolar aprótico bajo atmósfera de gas inerte para formar un ácido de la fórmula VII



y este ácido se transforma eventualmente en una sal fisiológicamente compatible o en un éster;

15 e) y eventualmente se hidrogena catalíticamente el ácido de la fórmula VII o eventualmente sus ésteres, para formar un compuesto de la fórmula I, en donde Y y/o X significan un grupo etileno, y en caso deseado se transforma el ácido en una sal fisiológicamente
 20 compatible.

De los sustituyentes mencionados para Z se prefieren los grupos metileno, etilideno así como isopropilideno.

25 De los sustituyentes mencionados para R^1 se prefieren, además de los grupos alcohilo insatura-

dos mencionados, los grupos metilo, etilo, propilo e isopropilo.

De los sustituyentes mencionados para R^2 son apropiados, además de los radicales cicloalcoholo de 4 a 8 átomos de carbono no sustituidos, especialmente sus derivados sustituidos. Como sustituyentes entran en consideración en tal caso preferentemente: grupos alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, grupos alcoholo fluorados de 1 a 2 átomos de carbono, especialmente el grupo trifluorometilo, grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, así como flúor. Especialmente son apropiados para R^2 los siguientes radicales: ciclobutilo, 3-metoxi-ciclobutilo, 3-metilciclobutilo, ciclo-
5 pentilo, 2-metilciclopentilo, 2-metoxiciclopentilo, 3-metilciclopentilo, 3-metoxiciclopentilo, ciclohexi-
15 lo, 3-metilciclohexilo, 3-metoxiciclohexilo, 3-trifluorometilciclohexilo, 3-fluorociclohexilo, 4-metil-
ciclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4-trifluorometilci-
clohexilo, 4-fluorociclohexilo, cicloheptilo, 3-metil-
20 cicloheptilo, 3-metoxicicloheptilo, 3-trifluorometil-
cicloheptilo, 3-fluorocicloheptilo, 4-metilciclohepti-
lo, 4-metoxicicloheptilo, 4-trifluorometilciclohepti-
lo, 4-fluorocicloheptilo, ciclooctilo, 2-metoxiciclo-
octilo, 3-metoxiciclooctilo, 4-metoxiciclooctilo.

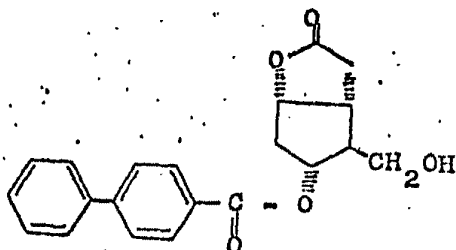
25 De los radicales mencionados para R^2 se

prefieren especialmente los siguientes:

Ciclopentilo, ciclohexilo, 3-metoxiciclohexilo, 3-metilciclohexilo, 3-trifluorometilciclohexilo, 3-fluorociclohexilo, 4-metoxiciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-trifluorometilciclohexilo, 4-fluorociclohexilo y cicloheptilo.

En tal caso entran en consideración para los radicales cicloalcoholes sustituidos tanto los homogéneos desde el punto de vista estereoquímico como también las mezclas de isómeros cis y trans. Si el radical cicloalcoholo utilizado es quiral, pueden utilizarse tanto los enantiómeros puros como también las mezclas racémicas de los fosfonatos III correspondientes.

El procedimiento de acuerdo con el invento parte del aldehído de la fórmula II, que es preparado de acuerdo con la DT-OS 24 16 193 a partir del alcohol bicíclico primario de la fórmula VIII



VIII

por oxidación con un agente oxidante, tal como por ejemplo con un complejo de tioanisol y cloro o con el compuesto complejo a base de CrO_3 y piridina en un disolvente apró-
tico a temperaturas entre -50°C y la temperatura ambiente,
5 preferiblemente entre -30°C y -5°C en atmósfera inerte. Como disolventes entran en consideración en tal caso, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno o, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos clorados tales como tetracloruro de carbono.

10 El aldehído de la fórmula II es hecho reaccionar, de acuerdo con Horner, Wittig y Emmons, con un éster de ácido fosfónico de la fórmula III para formar una cetona insaturada de la fórmula IV, consistiendo una forma preferida de realización de la reacción en que se
15 prepara la sal sódica del éster de ácido fosfónico con hidruro de sodio en un disolvente inerte, tal como por ejemplo glicoldimetileter o tetrahidrofurano a la temperatura ambiente, a continuación se agrega un aldehído de la fórmula II y se hace reaccionar a -10 hasta $+50^\circ\text{C}$,
20 preferiblemente a la temperatura ambiente, durante 2 a 6 horas.

Los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula III pueden ser preparados haciendo reaccionar un éster de la fórmula R^2OZCO_2 -alcohilo en presencia
25 de butil-litio en exceso y éster dimetílico de ácido

metilfosfónico (por ejemplo según Corey, J. Am. Chem. Soc. 88 5654 (1966)).

5 A partir de la cetona de la fórmula IV se obtiene, por reacción con una cantidad equimolar de un compuesto organometálico, por ejemplo de un compuesto de Grignard o de un compuesto orgánico de litio del tipo R^1M^l a temperaturas preferiblemente entre -30° y $-70^{\circ}C$, la mezcla de epímeros de los alcoholes V. Como disolventes entran en consideración en tal caso preferiblemente
10 éteres tales como dietiléter, monoglimala, tetrahydrofurano o dioxano.

El compuesto de la fórmula V, así obtenido, es reducido con un hidruro complejo de aluminio en un di solvente aprótico para formar una mezcla del lactol VI
15 con alcohol para-fenilbencílico. Preferiblemente se trabaja con diisobutilaluminio-hidruro en tolueno a temperaturas entre -30° y $-70^{\circ}C$.

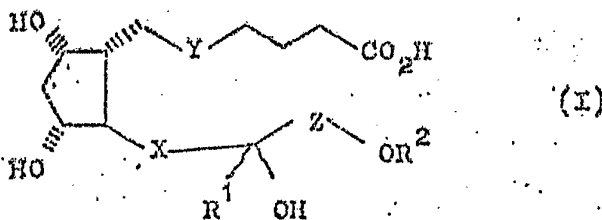
La mezcla de productos así obtenida puede ser empleada, sin purificación adicional o después de
20 separación del alcohol para-fenilbencílico resultante, en la subsiguiente reacción según Wittig con el 4-carboxibutilidentrifenilfosforano. Esta ilida es preparada preferiblemente a partir del correspondiente bromuro de fosfonio con la sal sódica del dimetilsulfóxido en dime
25 tilsulfóxido.

La reacción se lleva a cabo ventajosamente entre 20 y 50°C, por ejemplo en dimetilsulfóxido o en hexametiltriánida de ácido fosfórico. Después de separar los componentes no ácidos de la mezcla de reacción así obtenida y de cromatografiar sobre gel de sílice con mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ se obtienen los ácidos carboxílicos puros de la fórmula VII en forma de una mezcla de sus epímeros C-15.

Estos ácidos carboxílicos pueden ser transformados según los métodos usuales en los correspondientes ésteres. El éster metílico se obtiene preferiblemente por reacción con diazometano en disolventes apróticos.

El desdoblamiento de los epímeros 15-C por vía cromatográfica es posible de modo análogo al procedimiento descrito por E. W. Yankee, U. Axen, y G. L. Bundy (J. Amer. Chem. Soc. 96 : 18, 5865 (1974)), ventajosamente en la etapa de los ésteres alcohólicos inferiores, especialmente del éster metílico.

Los compuestos de la fórmula I



en donde Y y/o X significan grupos etileno, son obtenidos por hidrogenación de los correspondientes compuestos con Pd/C en disolventes próticos, tales como por ejemplo etanol a presión normal.

5 Todos los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados en caso deseado, según los métodos usuales, en ésteres o sales fisiológicamente compatibles.

 Según el procedimiento de acuerdo con el invento, aparte de los mencionados en los ejemplos, se pueden preparar especialmente también los siguientes com-
10 puestos:

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclopentiloxi-
-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico

15 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15,16-dimetil-16-ciclopentiloxi-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-etil-16-ciclopentiloxi-
-5-cis-15-trans-tetranor-prostadienoico.

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclopentiloxi-
-tetranorprostanico

20 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclohexiloxi-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico

Acido 9S, 11S, 15-dihidroxi-15,16-dimetil-16-ciclohexiloxi-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico

25 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-etil-16-ciclohexiloxi-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico.

- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclohexiloxi-tetranor-prostanoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-metil-ciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- 5 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15,16-dimetil-16-(4-metilciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-etil-16-(4-metil-ciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-metil-ciclohexiloxi)-tetranorprostanoico
- 10 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-metoxi-ciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15,16-dimetil-16-(4-metoxi-ciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- 15 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-etil-16-(4-metoxiciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranor--prostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-metoxiciclohexiloxi)-tetranorprostanoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-trifluorometilciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- 20 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15,16-dimetil-16-(4-trifluorometilciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-etil-16-(4-trifluorometilciclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- 25 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-trifluorometil

- ciclohexiloxi)-tetranorprostanico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-fluorociclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15,16-dimetil-16-(4-fluorociclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- 5 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-etil-16-(4-fluorociclohexiloxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-fluorociclohexiloxi)-tetranorprostanico
- 10 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-cicloheptiloxi-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15,16-dimetil-16-cicloheptiloxi-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-etil-16-cicloheptiloxi-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- 15 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-cicloheptiloxi-tetranorprostanico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclooctiloxi-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
- 20 Ester metílico de ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclohexiloxi-13-trans-tetranorprostenoico
- Ester metílico de ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-fluorociclohexiloxi)-13-trans-tetranorprostenoico
- Ester metílico de ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-(4-metoxi-ciclohexiloxi)-13-trans-tetranorprostenoico
- 25

Ester metílico de ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-
-16-(4-trifluorometilciclohexiloxi)-13-trans-tetranorpro-
tenoico

5 Los compuestos de la fórmula I según el in-
vento constituyen compuestos análogos de ácidos prostanoi
cos que no se presentan en la naturaleza, los cuales a
causa de su efecto farmacológico pueden ser empleados co-
mo medicamentos.

10 Las prostaglandinas naturales PGE_1 , PGE_2 ,
 $PGF_2\alpha$ o PGA_2 tienen la desventaja de que son inactiva-
das en un cuerpo vivo con una rapidez tal que no pueden
mantener su efecto farmacológico durante el tiempo nece-
sario para la terapia.

15 A diferencia de ello los compuestos de
acuerdo con el invento se distinguen por una duración
más larga del efecto y por un efecto más intenso.

Los compuestos de acuerdo con el invento
muestran además de ello un efecto diferenciado. Por
experimentos en ganado vacuno se pudo mostrar que el
20 efecto luteolítico de estos preparados supera al de las
prostaglandinas naturales. El efecto anticonceptivo
fue determinado en hamsters dorados. En experimentos
in vitro se manifestó que por el contrario el efecto
espasmógeno de estos compuestos es debilitado en com-
25 paración con el de las prostaglandinas naturales.

Los compuestos según el invento pueden ser utilizados como medicamentos con efecto hipotensor así como diurético, con efecto profiláctico y terapéutico en el caso de trombosis, con efecto iniciador del parto, como abortivos, anticonceptivos, como agentes para inhibir la secreción de jugos estomacales así como en calidad de agentes contra úlceras estomacales y contra el asma. Especialmente los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados como anticonceptivos para utilizarse en hombres y también para la sincronización del celo en diferentes especies animales.

Pueden ser utilizados 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 aralifáticos. Como sales entran en consideración, por ejemplo, sales de benzilammonio, trietilammonio o morfolina así como sales de metales alcalinos, y como ésteres entran en consideración preferiblemente los ésteres de alcoholes alifáticos inferiores saturados ramificados o no ramificados, tales como los ésteres metílicos, etílicos, propílicos, isopropílicos, butílicos, isobutílicos o pentílicos, así como los ésteres bencílicos.

Los ácidos así como las sales o ésteres pueden ser utilizados en forma de sus soluciones o suspensio-

nes acuosas o también en forma de soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos, tales como por ejemplo alcoholes monovalentes o polivalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, incluso en presencia de vehículos polímeros farmacológicamente inocuos tales como por ejemplo polietilenglicol.

Como preparados entran en consideración las soluciones para infusión o inyección galénicas usuales y tabletas, así como preparados administrables por vía local tales como cremas, emulsiones, supositorios o aerosoles.

Los compuestos pueden pasar a utilizarse por sí solos o juntamente con otras sustancias activas farmacológicas tales como, por ejemplo, diuréticos, antidiabéticos u hormonas.

Como dosificación entran en consideración:
En el caso de la utilización en la medicina veterinaria : 5 - 100 µg/animal (vía subcutánea) en el caso de animales pequeños y 1 - 20 mg/animal (vía intravenosa) en el caso de animales grandes.

En el caso de la utilización en la medicina humana: 1 - 20 mg, dependiendo del tipo de administración.

Las dosis indicadas se refieren a una administración en una sola vez por día o (en el caso de una

indicación luteolítica) a intervalos de varios días.

Los compuestos de las fórmulas IV, V y VI son valiosos productos intermedios para la síntesis de los compuestos según el invento de la fórmula I.

5

Ejemplo

Preparación del compuesto de partida:

Síntesis de 2-oxa-3-oxo-6sin-formil-7-anti-para-bifenil-carboxi-cis-biciclo-[3,3,0]octano (II).

10 En un matraz de cuatro bocas de 2 litros se disponen previamente 1,34 litros de una solución de 21,3 g de Cl_2 en 1,5 litros de CCl_4 absoluto bajo argón y se enfría a -10°C , a esto se añaden gota a gota 33,3 g de tioanisol, separándose un precipitado blanco. Después de terminada la adición se enfría a -20°C y se agita
15 durante 30 minutos. Entretanto se prepara una solución de 30 g de lactonalcohol (II) en como máximo 300 ml de CH_2Cl_2 absoluto.

20 Esta solución es añadida gota a gota rápidamente a -20°C y a continuación se agita durante 2-3 horas a -20°C .

Luego se añaden gota a gota lentamente en el espacio de 1 hora 54,3 ml de trietilamina disueltos en 50 ml de CH_2Cl_2 (absoluto), debiendo subir la temperatura a -5°C hacia el final de la adición gota a gota.

25

Luego la mezcla de reacción es vertida en

una solución enfriada con hielo a base de 600 ml de HCl al 1% y 1,5 litros de diisopropiléter. El precipitado blanco separado (24 g) es filtrado con succión en un embudo Buchner y es lavado con éter. El producto filtrado es vertido en un embudo separador y la fase orgánica es separada, secada y concentrada como máximo a + 15°C hasta un volumen de aproximadamente 750 ml. Los cristales precipitados son filtrados con succión (5 g) después de buen enfriamiento y son reunidos con el residuo de filtración. Rendimiento 29 g de cristales blancos (98%)

Cromatograma en capa delgada (disolvente cloroformo-metanol 15:1) $R_f = 0,63$.

Espectro de resonancia nuclear (en $CDCl_3$) valores δ :

1,9 - 4,0 : multiplete 6 H ($-CH_2-$; $>CH-$), 5,0 - 5,34 : triplete 1 H ($-CH-OCO$), 5,65 - 5,9 : multiplete 3 H ($-CH-OCO$), 7,3 - 8,2 : multiplete 9 H (protones aromáticos) 9,8 singulete 1 H ($CH = O$).

Ejemplo 1.

1a) Síntesis de dimetil-2-oxo-3-ciclohexiloxi-propilfosfonato

21 g de éster dimetílico de ácido metano fosfónico en 100 ml de tetrahidrofurano son mezclados bajo argón a -50° con 100 ml de una solución al 20% de

butil-litio. Se agita durante 30 minutos más y luego se agregan 25 g de éster metílico de ácido 2-ciclohexiloxia cético en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 3 horas más a -50° , luego se deja llegar a -20° y se neutraliza con ácido acético glacial. A continuación se vierte sobre hielo/agua y la fase acuosa se extrae varias veces con cloroformo. Las fases en cloroformo reunidas son lavadas con agua, secadas y concentradas por evaporación.

Después de purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo-tolueno (1/1) se obtienen 10,2 g de fosfonato.

RMN (60 MHz, $CDCl_3$)

Singulete a 4,1 ppm (2H, $\underline{CH_2O}$),
 Dobleto a 3,8 ppm (6H, $\underline{(CH_3O)}_2$, $I \sim 13$ Hz)
 Dobleto a 3,2 ppm (2H, $\underline{CH_2P}$, $I \sim 22$ Hz)
 Multiplete alrededor de 3,4 ppm (1H, $\underline{CH-OCH_2}$)
 Multiplete de 1,0 hasta 2,2 ppm (10H, 5 grupos CH_2 alicíclicos)

De modo análogo se prepararon:

1b) Dimetil-2-oxo-3-ciclopentiloxi-propilfosfonato

RMN (valores δ):
 Singulete a 4,1 ppm ($\underline{OCH_2}\overset{O}{\parallel}C-$)
 Multiplete de 3,8 - 4,0 ppm ($>\underline{CH-O-}$)
 Dobleto a 3,8 ppm ($I \sim 13$ Hz $\underline{(CH_3O)}_2P$)

Dublete a 3,2 ppm ($I \sim 22$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{P}}$)

Singulete ancho de 1,8 - 1,6 ppm (átomos de H restantes).

1c) Dimetil-2-oxo-3-cicloheptiloxi-propilfosfonato

RMN (valores δ)

5

Singulete a 4,1 ppm ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{OCH}_2\text{C}-$)

Dublete a 3,8 ppm ($I \sim 13$ Hz, $(\underline{\text{CH}_3\text{O}})_2\text{P}$)

Multiplete de 3,8 - 3,4 ppm ($>\underline{\text{CH-O}}$)

Dublete a 3,3 ppm ($I \sim 22$ Hz, $\underline{\text{CH}_2\text{P}}$)

10

Multiplete de 2,0 - 1,2 ppm (átomos de H restantes)

Ejemplo 2.

2a) Síntesis de 2-oxa-3-ceto-6-(3-ceto-4-ciclohexiloxi-
-buten-1-il)-7-(4-fenilbenzoiloxi)-biciclo(3,3,0)oc-
tano

15

A una suspensión de 250 mg de NaH al 80% en
15 ml de etilenglicoldimetiléter a la temperatura ambiente
se añade gota a gota bajo argón una solución de 2,7 g del
fosfonato del Ejemplo 1a en 30 ml de etilenglicoldimetil
éter absoluto. A continuación se agita durante 1 hora
20 más a la temperatura ambiente y luego se agrega una solu-
ción de 3 g de 2-oxa-3-oxo-6sin-formil-7-anti-para-fenil
benzoiloxi-cis-biciclo[3,3,0]octano en 50 ml de dime
toxietano. Se agita durante 5 horas a la temperatura am-
25 biente, luego se lleva a pH 6 con algunas gotas de ácido

acético glacial. Se clarifica con algo de carbón animal y se concentra por evaporación hasta sequedad. En la cromatografía del material así obtenido sobre gel de sílice con tolueno/acetato de etilo (1/1) se obtienen como primera fracción 1,45 g del material buscado.

RMN (60 MHz, CDCl₃)

Multiplete de 7,2 hasta 8,3 ppm (9 protones aromáticos)
 Duplete duplicado (7,05; 7,15; 6,77; 6,87) } conjuntamente
 Duplete (6,43; 6,70) } 2 H olef.
 Multiplete de 4,9 - 5,6 ppm (2H, CH-OC)

$$\begin{array}{c} \text{---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

 Singulete a 4,2 ppm (2H, C-CH₂-O)

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{---} \\ \text{O} \end{array}$$

15 Multiplete de 0,9 ppm hasta 3,6 ppm protones restantes

De manera análoga se prepararon:

2b) 2-oxa-3-ceto-6-(3-ceto-4-ciclopentiloxi-buten-1-il)-7-(4-fenilbenzoiloxi)-biciclo(3,3,0)octano.

RMN:

Multiplete de 7,2 - 8,3 ppm (9 H arom.)
 20 Duplete duplicado (7,05; 7,15; 6,77; 6,87) } conjuntamente
 Duplete 6,40; 6,67) } 2 H olefin.
 Multiplete de 4,9 - 5,6 ppm (2H, CH-OC-)

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{---} \\ \text{O} \end{array}$$

 25 Singulete a 4,2 ppm (2H, C-CH₂-O)

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{---} \\ \text{O} \end{array}$$

50 ml de agua y se extrae 3 veces con acetato de etilo/éter (1:1). Después de tratamiento por cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo/tolueno 1/1) se obtienen 930 mg del producto final deseado CD* (tolueno/acetato de etilo 1/1) $R_f \sim 0,27$ (*CD = cromatografía en capa delgada)

RMN (60 MHz, CDCl₃)

Multiplete de 8,3 - 7,1 ppm (9 H aromáticos)

Multiplete estrecho a 5,7 ppm (2 H olefínicos)

10 Multiplete ancho de 5,4 a 4,9 ppm (2 x $\text{CH} \begin{array}{c} \text{-O-C-} \\ \text{''} \\ \text{O} \end{array}$)

Los restantes protones de 4,3 a 0,9 ppm, las señales para el grupo CH_2O (3,3 ppm) y el grupo metilo recientemente introducido (alrededor de 1,3 ppm) aparecen como claros singuletes.

De manera análoga se prepararon:

3b) 2-oxa-3-ceto-6-(3-hidroxi-3-metil-4-ciclopentiloxi-
-buten-1-il)-7-(4-fenilbenzoiloxi)-biciclo(3,3,0)oc-
tano

20 RMN:

Multiplete de 8,4 - 7,1 (9 H aromáticos)

Multiplete de 5,8 - 5,5 ppm (2H olefínicos)

Multiplete de 5,4 - 4,9 ppm (2 x $\text{CH} \begin{array}{c} \text{-OC-} \\ \text{''} \\ \text{O} \end{array}$)

25 Restantes protones de 4,4-0,8 ppm, con singuletes para el

es extraída tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas son lavadas 1 vez con solución saturada de NaCl y son secadas con sulfato de magnesio.

Tras la concentración por evaporación de esta solución se obtienen 242 mg de una mezcla de 2-oxa-3-hidroxi-6-(3-hidroxi-3-metil-4-ciclohexiloxi-buten-1-il)-7-hidroxi-biciclo(3,3,0)octano (A) y alcohol para-fenilbencílico (B), que puede ser empleado en la reacción según Wittig sin purificación adicional.

CD (gel de sílice, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10/1)
R_f \sim 0,16 (A), \sim 0,6 (B).

410 mg de hidruro de sodio al 55% son disueltos bajo argón a 70°C en 5 ml de dimetilsulfóxido absoluto. La solución así obtenida es enfriada a la temperatura ambiente y es mezclada con 2,1 g de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio. La solución roja de 4-carboxibutil-trifenilfosforano es mezclada con la mezcla arriba obtenida de A y B en 3 ml de dimetilsulfóxido absoluto y es agitada durante 3 horas a 50°C.

Luego se enfría a la temperatura ambiente y la solución de reacción es mezclada con 50 ml de hielo/agua. Se eliminan las porciones no ácidas de la mezcla de reacción extrayendo 2 veces con éter, y se acidifica la fase acuosa con solución al 10% de ácido cítrico.

La solución acuosa ácida es extraída 5 veces

con una mezcla 1/1 de éter y pentano. El producto bruto obtenido después de secar y concentrar la solución por evaporación es purificado por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo/metanol 10/1). Se obtienen 71 mg de

5 ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclohexiloxi-5-cis-13-trans-17,18,19,20-tetranorprostadienoico homógeno según cromatografía en capa delgada, CD (gel de sílice, CHCl₃/CH₃OH 10/1) R_F ~ 0,092, CD (gel de sílice, ACOEt/ACOH 97,5/2,5) R_F ~ 0,28.

10 RMN (CDCl₃/ 60 MHz)

Multiplete de 5,0 - 5,6 ppm (4 protones olefínicos)
 Multiplete de 3,5 - 4,4 ppm (2 x CH-OH, 3 x OH, 1 x CO₂H)
 Multiplete de 3,0 a 3,5 ppm
 15 Singulete a 3,3 ppm } conjuntamente
 Multiplete de 0,9 ppm a 2,5 ppm } 3H (-CH₂O-CH)
 restantes protones.

El grupo metilo en C-15 aparece como singulete a 1,3 ppm.

De modo análogo se prepararon:

20 4b) Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclopentiloxi-5cis-13trans-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico

RMN:

Multiplete de 5,0 - 5,6 ppm (4 H olefínicos)
 Multiplete de 3,4 - 4,6 ppm (2 CH-OH, 3 x OH, 1 x CO₂H)
 25 Multiplete de 3,0 a 3,5 ppm } conjuntamente 3 H (-CH₂OCH-)
 Singulete a 3,3 ppm }

Multiplete de 0,8 - 2,7 ppm para los restantes protones,
entre ellos singulete para CH₃ a 1,3 ppm.

4c) Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-cicloheptiloxi-
-5cis-13-trans-17,18,19,20-tetranorprostadienoico

5

RMN:

Multiplete de 5,0 - 5,6 ppm (4 H olefinicos)

Multiplete de 3,4 - 4,7 ppm (2 x CH-OH, 3 x OH, 1 x CO₂H)

Multiplete de 3,0 - 3,5 ppm

10

Singulete a 3,3 ppm

} conjuntamente 3 H (-CH₂-OCH-)

Multiplete de 0,7 - 2,6 ppm para los restantes protones,
entre ellos singulete a 1,3 ppm para CH₃.

Ejemplo 5

15

5a) Síntesis de éster metílico de ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclohexiloxi-5-cis-13-trans-17,18,19,20-
-tetranorprostadienoico.

20

65 mg de ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-metil-16-ciclohexil-oxi-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico son disueltos en 5 ml de éter absoluto y mezclados con 10 ml de una solución molar de diazometano en éter. Se deja reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente y luego se concentra por evaporación.

Se obtienen 58 mg del deseado éster.

CD : R_f : 0,42 (acetato de etilo).

25

RMN : (CDCl₃/60 MHz)

Multiplete de 5,0 - 5,6 ppm (4 H olefínicos)
 Doblete (I \sim 6 Hz) conjuntamente
 con multiplete de 4,25 a 3,70 ppm (2H, CH-OH)
 Singulete a \sim 3,6 ppm (CO_2CH_3)
 5 Singulete a 3,3 ppm
 Multiplete a 3,0 - 3,5 ppm } conjuntamente 3H ($\text{CH}_2\text{-O-CH}$)
 Multiplete de 0,9 ppm a 2,7 ppm para los restantes proto-
 nes con un claro singulete a 1,25 ppm para el grupo meti-
 10 lo C-15.

De modo análogo se preparó:

5b) Éster metílico de ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-
 -metil-16-ciclopentiloxi-5cis-13-trans-17,18,19,20-te-
 tranorprostadienoico

15 RMN:
 Multiplete de 5,0 - 5,6 ppm (4 H olefínicos)
 Multiplete de 4,2 - 3,7 ppm (2 x CH-OH)
 Singulete a 3,6 ppm ($-\text{CO}_2\text{CH}_3$)
 Singulete a 3,3 ppm
 20 Multiplete de 3,0 - 3,6 ppm } conjuntamente 3 H ($\text{CH}_2\text{-O-CH}$)
 Los restantes protones de 0,9 a 2,8 ppm con
 singulete a 1,3 ppm para los protones CH_3 .

Ejemplo 6.

25 Síntesis de éster metílico de ácido 9S, 11S, 15-trihidroxi-

-15-metil-16-ciclohexiloxi-13-trans-17,18,19,20-tetranor-
prostenoico

24 mg de éster metílico de ácido 9S, 11S, 15-
-trihidroxi-15-metil-16-ciclohexiloxi-5-cis-13-trans-
5 -17,18,19,20-tetranorprostadienoico son disueltos en 10
ml de metanol absoluto e hidrogenados a la temperatura
ambiente y bajo presión atmosférica durante 1 hora con
25 mg de Pd al 10% sobre carbón animal. El catalizador es
filtrado con succión y lavado con metanol absoluto. Des-
10 pués de concentrar por evaporación el producto filtrado,
se obtienen 19 mg de éster metílico de ácido 9S, 11S,
15-trihidroxi-15-metil-16-ciclohexiloxi-13-trans-17,18,19,20-
-tetranorprostenoico.

RMN (60 MHz, CDCl₃)

15 Señal a modo de doblete a 5,6 hasta 5,4 ppm (2 H olef.)
Multiplete de 4,3 a 3,8 ppm } conjuntamente 5H (2 x CH-OH)
con doblete (I ~ 6 Hz) } 3 protones alcohólicos
Singulete a alrededor de 3,6 ppm (CO₂CH₃)
Singulete a alrededor de 3,3 ppm }
20 Multiplete de 3,0 - 3,5 ppm } conjuntamente 3H (CH₂-OH)
Multiplete de 0,9 a 2,7 ppm para los restantes protones,
grupos CH₃ en C-15: singulete a 1,25 ppm.

5

REIVINDICACIONES

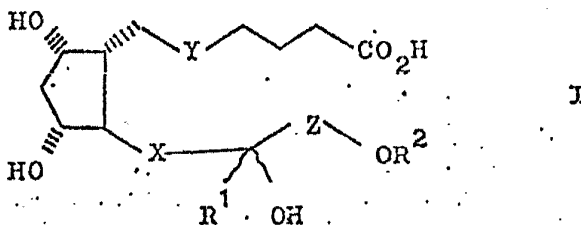
10

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

15

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

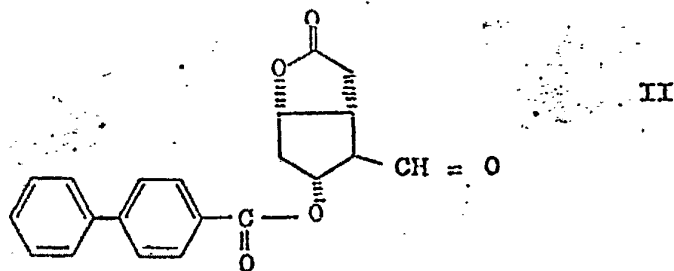
20



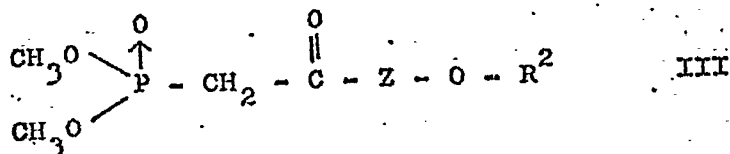
25

que abarca tanto los compuestos ópticamente activos de la configuración natural como también los compuestos racémicos, y en los que X significa un grupo trans-vinileno o un grupo etileno; Y significa un grupo cis-vinileno o un

grupo etileno; Z significa un grupo alcoholídico de 1 a 4 átomos de carbono; R¹ significa un grupo alcohol de 1 a 4 átomos de carbono o, caso de que X e Y sean grupos trans- o cis-vinileno, también un grupo vinilo, un grupo etinilo o un grupo alilo; R² significa un grupo cicloalcohol de 4 a 8 átomos de carbono, que a su vez puede estar sustituido hasta tres veces con grupos alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, con halógeno o con grupos alcohol fluorados de 1 a 4 átomos de carbono, así como de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas y de sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifático de 1 a 8 átomos de carbono, caracterizado porque a) se hace reaccionar el aldehído de la fórmula II

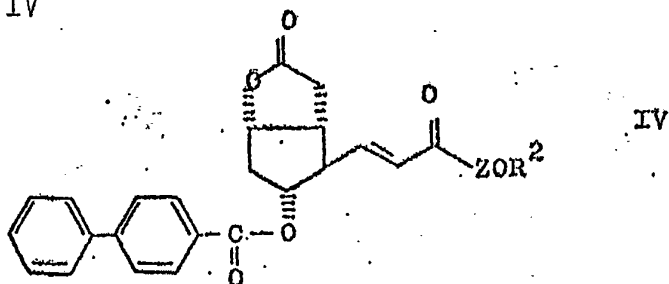


20 con un fosfonato de la fórmula III



en donde R^2 y Z tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona α, β -insaturada de la fórmula IV

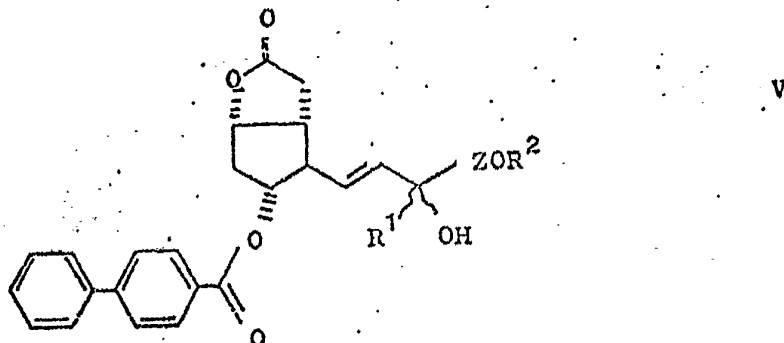
5



10

b) se hace reaccionar la cetona de la fórmula IV con un compuesto organometálico de la fórmula $R^1\text{Met}$; en donde R^1 tiene los significados indicados con ocasión de la fórmula I y Met significa un átomo de metal, para formar una mezcla de los alcoholes epímeros de la fórmula V

15



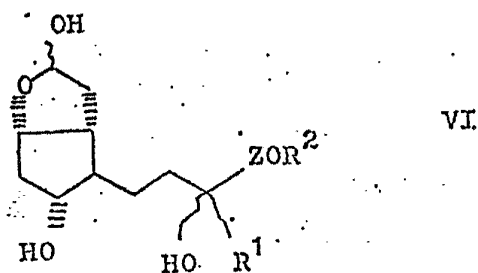
20

en donde R^1 , R^2 y Z tienen los mismos significados que en la fórmula I, y la mezcla de epímeros obtenida se desdoblaba eventualmente, mediante cromatografía en columna en los epímeros α y β ; c) se transforma el alcohol de la

25

fórmula V bien sea en forma α ó β o como mezcla de epímeros por tratamiento con un exceso de un hidruro de aluminio complejo en un lactol de la fórmula VI

5

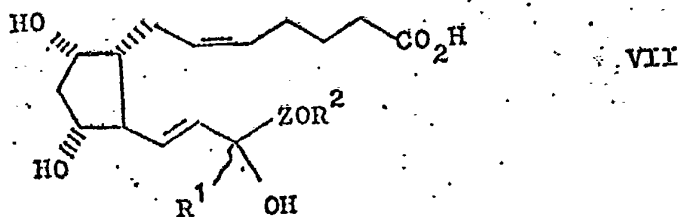


10

en donde R^1 , R^2 y Z tienen los mismos significados que en la fórmula I;

d) se hace reaccionar el lactol de la fórmula VI con un exceso de 4-carboxibutilidentrifenilfosforano en un disolvente dipolar aprótico, bajo atmósfera de gas inerte para formar un ácido de la fórmula VII

15



20

y este ácido se transforma eventualmente en una sal fisiológicamente compatible o en un éster; e y eventualmente se hidrogena catalíticamente el ácido de la fórmula VII o eventualmente sus ésteres, para formar un compuesto de la fórmula I, en donde Y y/o X significan un grupo etileno,

25

y en caso deseado se transforma el ácido en una sal fisiológicamente compatible.

2ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS.

5

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

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

Madrid, 03. MAR. 77

P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poder,

