

25 ABR. 1978

ES

11

456488

10

A1



ESPAÑA

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

12

FECHA DE PRESENTACION

3-3-77

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
5268/76	27.4.76	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ESTERES, TIOESTERES y AMIDAS
ERGOLIN-8-il-ALQUILICOS DE ACIDOS PROSTANOICOS.

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza

72 INVENTOR (ES)

Dr. Roland Wenger

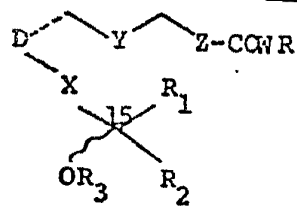
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

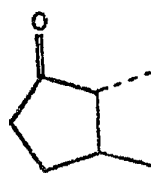
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar prostaglandinas, particularmente amidas, tioésteres y ésteres ergolin-8-il-alquílicos de ácidos prostanoicos.

5 La invención proporciona particularmente compuestos de fórmula I,

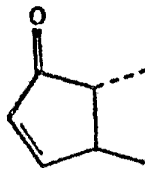


I

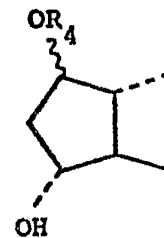
en donde, en la parte de ácido prostanoico, D significa un grupo de fórmula



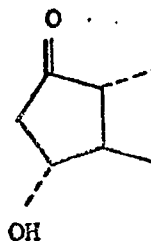
D1



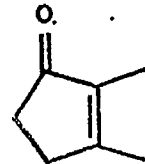
D2



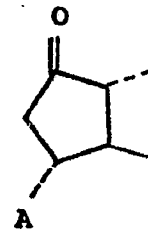
D3



D4

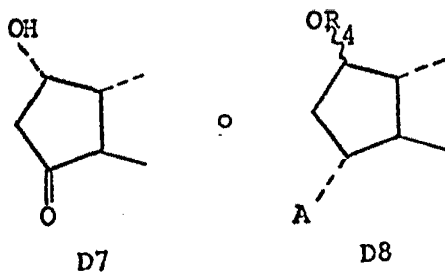


D5

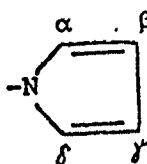


D6

10



en donde A es un radical de fórmula a)

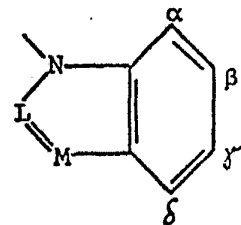


a)

en donde 1 a 3 de los grupos metino representados por los símbolos α , β , γ ó δ estarán reemplazados por nitrógeno,

5

o un radical de fórmula b)



b)

en donde

uno de los miembros del anillo L y M significa nitrógeno y el otro significa metino, o cada una de L y M significa nitrógeno,

10

1 a 3 de los grupos metino representados

5 por los símbolos α , β , γ ó δ pueden estar reemplazados por nitrógeno, y el anillo de seis miembros puede ser no sustituido o monosustituido por alquilamino, dialquilamino, alcoxi, alquiltio o halógeno, conteniendo los grupos alquilo, independientemente, de 1 a 5 átomos de carbono,

X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans),

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis o trans),

10 Z es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}-\text{CH}-$ (cis o trans),

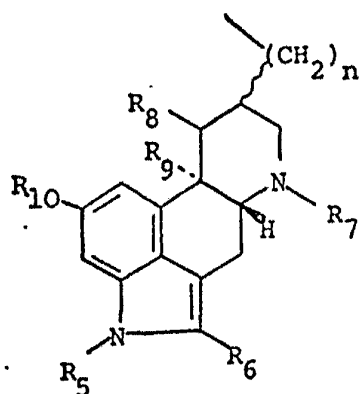
R_1 es un grupo alquilo con 1 a 10 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 3 a 9 átomos de carbono,

15 R_2 es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono,

R_3 y R_4 , independientemente, son hidrógeno, un grupo alcanoilo con 1 a 20 átomos de carbono o el grupo benzoilo,

20 W es oxígeno, azufre o el grupo $-\text{NH}-$, y la parte alquilergolina

R es el radical de fórmula II,



II

en donde n es 1 ó 2,

R_5 es hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo bencilo,

5 R_6 y R_{10} , independientemente, significan hidrógeno o halógeno,

R_7 es un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pero no significa butilo terciario,

- 10 1) R_8 y R_9 significan, cada una, hidrógeno,
 ó 2) R_8 y R_9 juntas forman un enlace,
 ó 3) R_8 es hidrógeno y
 R_9 es un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono.

15 En la fórmula I el grupo 15-OR₃ se encuentra

en la configuración α ó β y la cadena lateral 8-ergolina se encuentra en la configuración α ó β .

Deberá tenerse presente que el término ácido prostanico empleado en la presente, incluye las prostaglandinas naturales o sintéticas. El término ergolina empleado aquí incluye los derivados de ergolina naturales o sintéticos.

Cuando A representa un radical de fórmula a), entonces éste significa, por ejemplo: pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, por ej. 1,2,4-triazol-1-ilo, ó tetrazolilo, por ej. 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo.

Cuando A representa un radical de fórmula b), entonces es preferente que de 0 a 2 grupos metino del anillo de seis miembros estén reemplazados por nitrógeno. M preferentemente significa nitrógeno y el radical de fórmula b) preferentemente significa benzimidazolilo o purinilo. El radical de fórmula b) preferentemente es no substituído y, cuando éste es monosubstituído, entonces los substituyentes del anillo preferentemente se encuentran en la posición α ó δ . El grupo alquilo de los substituyentes del anillo preferentemente contiene 1 ó 2 átomos de carbono y significa particularmente el grupo metilo. El substituyente del anillo preferido

es el grupo dialquilamino.

Cuando R_1 es un grupo alquilo, entonces éste preferentemente contiene de 5 a 8 átomos de carbono.

La posición α puede ser ramificada. Ejemplos adecuados son los grupos 1-pentilo, 1-heptilo, 2-metil-2-hexilo, 2-hexilo o 2-octilo.

Cuando R_1 es un grupo cicloalquilo, entonces éste significa, por ejemplo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Cuando R_3 es un grupo alcanilo, entonces éste contiene convenientemente de 2 a 5 átomos de carbono y significa, por ej. el grupo acetilo.

Cuando R_4 es un grupo alcanilo, entonces éste convenientemente contiene de 8 a 20 átomos de carbono y significa, por ej. el grupo n-octanoilo o lauroilo.

Cuando R_5 significa un grupo alquilo, entonces éste significa convenientemente metilo.

El grupo alquilo del sustituyente R_7 convenientemente contiene de 1 a 3 átomos de carbono y significa, por ej. metilo o isopropilo.

Cuando R_9 significa un grupo alcoxi, entonces éste significa convenientemente metoxi.

El halógeno puede significar cloro o bromo, particularmente bromo.

Los significados particulares siguientes en la parte de ácido prostanoico son los preferidos:

- D preferentemente es D4 ó D6;
- A preferentemente es imidazolilo;
- 5 X preferentemente es $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans);
- Y preferentemente es $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis) ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- Z preferentemente es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}-\overset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-$ (trans);
- 10 R_1 preferentemente es alquilo;
- R_2 , R_3 y R_4 preferentemente son hidrógeno; el grupo $-\text{OR}_3-$ se encuentra preferentemente en la configuración α ;
- W preferentemente es oxígeno o particularmente $-\text{NH}-$.
- 15

Los significados particulares siguientes en la parte alquilergolina R son los preferidos:

- n preferentemente es 1;
- R_5 es hidrógeno o metilo;
- 20 R_7 es metilo;
- (i) R_8 , R_9 , R_6 y R_{10} son, cada una, hidrógeno;
- (ii) R_8 y R_9 , juntas, forman un enlace, cada

una de R_6 y R_{10} es hidrógeno;

(iii) R_8 , R_9 y R_{10} son, cada una, hidrógeno,
 R_6 es bromo;

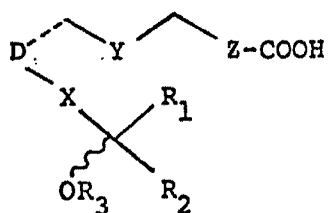
(iv) R_8 y R_9 son, cada una, hidrógeno, cada una
 de R_6 y R_{10} es bromo;

(v) R_8 y R_9 , juntas, forman un enlace, R_6 es
 bromo y R_{10} es hidrógeno.

La presente invención se relaciona con un
 procedimiento para la producción de los ésteres, tio-
 ésteres y amidas antes mencionados, caracterizado porque
 se reacciona un ácido prostanoico correspondiente o su de-
 rivado de ácido reactivo con una 8-hidroxiálquilergolina,
 8-tioálquilergolina ó 8-aminoálquilergolina correspon-
 diente.

La invención se relaciona particularmente
 con un procedimiento

a) para la producción de compuestos de fórmula
 I, mediante reacción de compuestos de fórmula III,



III

en donde D, R₁, R₂, R₃, X, Y y Z tienen los significados previamente indicados,

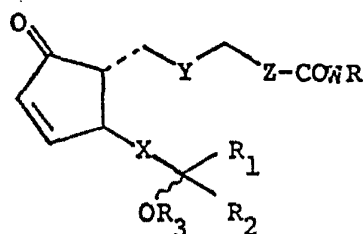
o sus derivados de ácido reactivos, con compuestos de fórmula IV,

H-WR

IV

5 en donde R y W tienen los significados previamente indicados, ó

b) para la producción de compuestos de fórmula Ia,

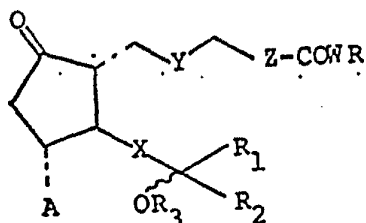


Ia

en donde R, R₁, R₂, R₃, W, X, Y y Z tienen los significados previamente indicados,

10

mediante escisión del radical A de compuestos de fórmula Ib,



Ib

en donde A, R, R₁, R₂, R₃, W, X, Y y Z tienen los significados previamente indicados.

El procedimiento a) puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida para la producción de ésteres, tioésteres y amidas del ácido prostanoico, tomando en cuenta los demás substituyentes. Es conveniente formar un derivado de ácido reactivo del ácido prostanoico in situ empleando carbonildiimidazol. Para la activación, particularmente de la hidroxialquilergolina o de la tioalquilergolina, se añaden convenientemente cantidades catalíticas de una solución de imidazol-sodio en tetrahidrofurano. Cuando se emplea un compuesto de fórmula III, en donde D es D₂, entonces tiene lugar una acumulación del imidazol formado, con la formación de un compuesto de fórmula I, en donde D es D₆ y A es imidazol-1-ilo. Por lo tanto, para la producción de compuestos de fórmula I, en donde D es D₂ y para la producción alternativa de amidas, es preferible emplear otros derivados de ácido reactivos, por ejemplo derivados 2-tiopiridílicos.

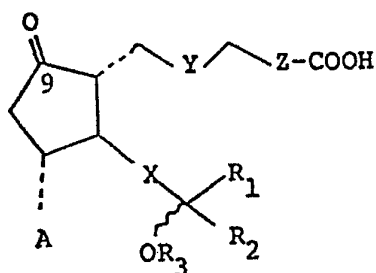
El procedimiento b) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un alcohol, por ej. metanol. Las temperaturas adecuadas son, por ejemplo entre

aprox. 0° y 50°C, por ejemplo la temperatura ambiente.

Los tiempos de reacción por lo general son de hasta 30 horas. El procedimiento puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ej. tetrahidrofurano o cloruro de metileno. El procedimiento también puede efectuarse en agua como disolvente. En el caso de valores pH superiores a 7,0, por ej. hasta 9,0, puede reducirse el tiempo de reacción. Con el fin de acelerar la escisión, puede emplearse bicarbonato de sodio o de potasio, acetato de sodio o una amina terciaria, tal como piridina o trietilamina.

El procedimiento b) es el procedimiento más ventajoso para la producción de los compuestos de fórmula Ia, particularmente cuando W es oxígeno o azufre.

La invención también se relaciona con los compuestos de fórmula IIIa,

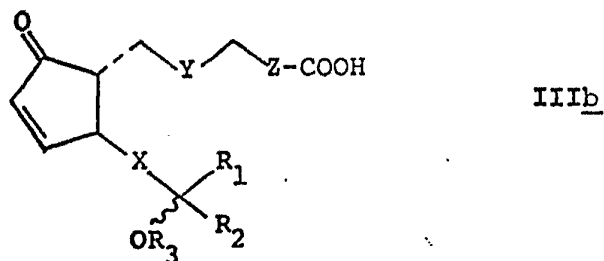


IIIa

en donde A, R₁, R₂, R₃, X, Y y Z tienen los significados previamente indicados,

empleados como compuestos de partida en el procedimiento a), los que pueden obtenerse mediante

5 c) reacción de compuestos de fórmula IIIb,



en donde R₁, R₂, R₃, X, Y y Z tienen los significados previamente indicados,

con aminas introductoras del radical A.

El procedimiento c) puede llevarse a cabo

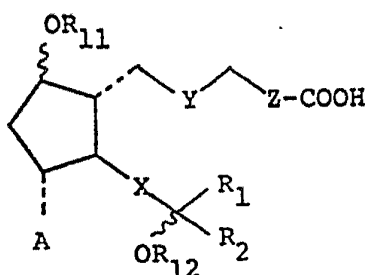
10 en forma de por sí conocida. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas de 0 a 40°C, preferentemente a temperatura ambiente, en un disolvente orgánico inerte.

15 En ciertos casos, por ejemplo al efectuar la reacción con purina, tiene lugar una isomerización de la amina, de modo que se obtienen 2 productos finales de fórmula IIIa (véase, por ej. el Ejemplo 4).

La invención también se relaciona con los

compuestos de fórmula III, en donde D es D8, los que pueden obtenerse, por ejemplo

- d) produciendo compuestos de fórmula III, en donde D es D8, y uno de los sustituyentes R_3 y R_4 es hidrógeno y el otro de estos sustituyentes es un grupo alcanoilo con 1 a 20 átomos de carbono o benzoilo, mediante separación del grupo protector de compuestos de fórmula V,



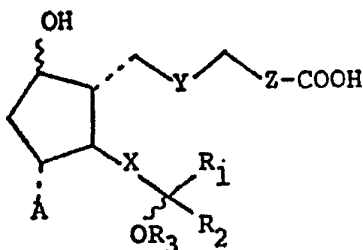
V

en donde A, R_1 , R_2 , X, Y y Z tienen los significados previamente indicados, y uno de los sustituyentes R_{11} y R_{12} es un grupo alcanoilo de 1 a 20 átomos de carbono o benzoilo, y el otro sustituyente es un grupo protector, o

- e) produciendo compuestos de fórmula III, en donde D es D8, y por lo menos uno de los sustituyentes R_3 y R_4 es un grupo alcanoilo o benzoilo, mediante acilación de compuestos de fórmula III, en donde D es D8, y por lo menos uno de los substi-

tuyentes R_3 y R_4 es hidrógeno, o

f) produciendo compuestos de fórmula IIIc



IIIc

en donde A, R_1 , R_2 , R_3 , X, Y y Z tienen los significados previamente indicados,

5 mediante reducción selectiva del grupo carbonilo en la posición 9 en compuestos de fórmula IIIa.

El procedimiento d) puede llevarse a cabo en una forma de por sí conocida para la separación de grupos protectores adecuados, por ejemplo el grupo tetra-
10 hidro-2H-piran-2-ilo, en la química de las prostaglandinas. Las condiciones de reacción adecuadas para el procedimiento se describen en el Ejemplo 6 e).

La acilación del procedimiento e) puede efectuarse en una forma de por sí conocida para la acilación de tales compuestos, tomando en consideración a
15 los demás substituyentes. En el Ejemplo 6 d) se describen condiciones de reacción adecuadas.

La reducción del procedimiento f) puede llevarse a cabo empleando agentes de reducción adecuados que no actúan sobre los demás substituyentes. Por ejemplo, puede emplearse borohidruro de sodio. Las condiciones de reacción adecuadas se describen en el Ejemplo 5 6 c). Los isómeros α y β resultantes pueden separarse en forma de por sí conocida.

Se llama la atención al hecho de que los procedimientos citados se llevan a cabo preferentemente empleando compuestos de partida y reactivos puros, 10 por ejemplo anhídros. Los procedimientos se efectúan preferentemente en una atmósfera de nitrógeno.

Las prostaglandinas se purifican en forma de por sí conocida.

15 Los compuestos de fórmula I y compuestos de fórmula III, en donde D es D6 o D8, existentes en forma de bases libres, pueden convertirse en sus sales de adición de ácido y viceversa. Como ácidos adecuados para la formación de sales pueden mencionarse los ácidos 20 tartárico y metanosulfónico.

Las prostaglandinas pueden existir en forma racémica o en una de las dos formas ópticamente activas. Las formas ópticamente activas pueden producirse en forma

de por sí conocida, por ej. a partir de compuestos de partida ópticamente activos.

En cuanto no se describa la producción de los productos de partida, éstos pueden producirse de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos (por ej. en los Ejemplos) o en forma análoga a procedimientos de por sí conocidos.

Las amidas, tioésteres y ésteres ergolin-8-il-alquílicos de los ácidos prostanoicos exhiben efectos farmacológicos semejantes a la prostaglandina, más ventajosos que los exhibidos por los ácidos prostanoicos correspondientes. Producen particularmente una reducción de la presión sanguínea arterial.

Las amidas, tioésteres y ésteres ergolin-8-il-alquílicos, particularmente en donde D es D6 ó D8, producen además una inhibición de la agregación de plaquetas sanguíneas.

Los compuestos de fórmula III, en donde D es D6 ó D8, también producen una reducción de la presión sanguínea arterial y una inhibición de la agregación de plaquetas sanguíneas al aplicarse las dosis indicadas para los ésteres, tioésteres y amidas.

Los ésteres, tioésteres y amidas ergolin-8-

il-alquílicos, así como los compuestos de fórmula III, en donde D es D6 ó D8, pueden aplicarse en forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, teniendo las sales el mismo orden de actividad como las bases libres correspondientes. Las sales pueden producirse en forma de por sí conocida.

La invención también se relaciona con preparaciones farmacéuticas que contienen amidas, tioésteres o ésteres ergolen-8-il-alquílicos, tal como definidos previamente, o compuestos de fórmula III, en donde D es D6 ó D8, en forma libre o en forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, así como soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones pueden aplicarse, por ejemplo en forma de una solución.

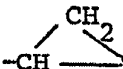
En los Ejemplos no limitativos siguientes, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

IR se refiere al espectro IR de una muestra disuelta en cloruro de metileno, a menos que se hagan otras indicaciones.

Los datos de RMN concuerdan con las estructuras presentadas.

El vacío generalmente empleado es de 10 mm de Hg y el alto vacío de 0,1 mm de Hg. El término lisergilo aquí empleado, significa 6-metil-9,10-dihidro-8 β -hidroxi-metil-ergolina.

5 A menos que se hagan otras indicaciones, los compuestos producidos en lo que sigue son ópticamente activos y las configuraciones absolutas en C-8 ó C-12 concuerdan con las del ácido prostanoico.

El término "cis- ó trans-(+)- ó (-)- metileno" se refiere a las formas ópticamente activas (+) ó (-) del ácido cis- o trans-2-(2'-bromoetil)cicloprop-1-il-carboxílico, que puede ser empleado para la producción del compuesto correspondiente, ópticamente activo, de fórmula III, en donde Z es , en forma de por sí conocida.

10

15

EJEMPLO 1: Dihidroisolisergilamida del ácido 11 α ,15S-
dihidroxi-9-ceto-13-trans-prostenoico
[procedimiento a)]

A una solución de 150 mg de prostaglandina
5 E₁ pura en 4 cc de dimetilformamida absoluta se le añaden 76 mg de carbonildiimidazol y se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas y media. A continuación se añaden 130 mg de dihidroisolisergilamina, finamente pulverizada. Después de agitar a temperatura
10 ambiente durante 7 días, se separa el disolvente mediante evaporación a temperatura ambiente en un alto vacío y el residuo aceitoso se cromatografía sobre 250 g de Sephadex LH 20 con cloruro de metileno, con la adición de 1 % de metanol, con lo cual se obtiene el compuesto
15 del título.

IR: 1740, 1660, 1520 cm⁻¹.

La base libre se convierte en el metanosulfonato mediante reacción con ácido metanosulfónico.

Producción de los ésteres de fórmula I:

20 Procediendo en forma análoga al ejemplo 1 y empleando las prostaglandinas correspondientes de fórmula III y los compuestos de fórmula IV, en donde W es oxígeno, los que se añaden junto con una cantidad

catalítica recién preparada de imidazol-sodio en tetra-
hidrofurano, se obtienen los ésteres de fórmula I si-
guientes:

- 5 a) éster lisergílico del ácido 9 α ,11 α ,15S-trihidroxi-
5cis,13trans-prostadienoico, P.F. del hidrogen-
tartrato 117-120°C,
- b) éster lisergílico del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-9-
ceto-13trans-prostenoico, P.F. del hidrogen-
tartrato 158-160°C,
- 10 c) éster (2',13'-dibromo)dihidrolisergílico del ácido
11 α ,15S-dihidro-9-ceto-13trans-prostenoico,
IR: 1740 cm⁻¹ (ancho),
- d) éster lisergílico del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-9-
ceto-5cis,13trans-prostadienoico,
15 IR: 1740 cm⁻¹ (ancho),
- e) éster (1'-metil)lisergílico del ácido 11 α ,15S-
dihidroxi-9-ceto-13trans-prostenoico,
IR: 1740, 1735 (hombro) cm⁻¹
- 20 f) éster (10' α -metoxi)dihidrolisergílico del ácido 11 α ,
15S-dihidroxi-9-ceto-13trans-prostenoico,
IR: 1740 cm⁻¹ (ancho),

- g) éster 2-(2'-cloro-6'-metilergolin-8' β -il)etílico del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-9-ceto-13trans-prostenoico, IR: 1740, 1735 cm⁻¹,
- 5 h) éster lisergílico del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-9-ceto-15-metil-2,3trans-(-)-metilen-13trans-prostenoico, IR: 1740, 1730 cm⁻¹,
- i) éster lisergílico del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-9-ceto-15-metil-5cis,13trans-prostadienoico, IR: 1745, 1735 (hombro) cm⁻¹,
- 10 j) éster lisergílico del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-9-ceto-prostanoico, IR: 1740 (ancho) cm⁻¹,
- k) éster lisergílico del ácido 11 α ,15R-dihidroxi-9-ceto-16R-metil-5cis-prostenoico, IR: 1740, 1735 (hombro) cm⁻¹,
- 15 l) éster lisergílico del ácido 11 α ,15R-dihidroxi-9-ceto-16R-metil-2,3-trans-(+)-metilen-5cis-prostenoico, IR: 1740, 1735 (hombro) cm⁻¹,
- 20 m) éster lisergílico del ácido 15-ciclohexil-11 α ,15R-dihidroxi-9-ceto-16,17,18,19,20-pentanor-5cis-

prostenoico,

IR: 1740 (ancho) cm^{-1} ,

n) éster lisergílico del ácido 11 α ,15R-dihidroxi-9-ceto-16R-metil-2,3-trans-(-)-metilen-5cis-

5

prostanico,

IR: 1740, 1735 (hombro) cm^{-1} .

Procediendo en forma análoga al ejemplo 1 y empleando prostaglandinas de fórmula III, en donde D es D2, o las prostaglandinas correspondientes de fórmula III, en donde D es D6, y los compuestos correspondientes de fórmula IV, en donde W es oxígeno, junto con una cantidad catalítica de imidazol-sodio en tetrahidrofurano, se obtienen los siguientes ésteres de fórmula I, en donde D es D6:

15 aa) éster lisergílico del ácido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico,

IR: 3450, 1740, 1730 cm^{-1} ,

ab) éster lisergílico del ácido 15R-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico,

20 IR: 3550, 3450, 1745 - 1740 cm^{-1} ,

ac) éster lisergílico del ácido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-13trans-prostenoico, P.F. del hidrogen-

tartrato 104-106°C,

- ad) éster dihidroisolisergílico del ácido 15S-hidroxi-
11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prosta-
dienoico,
5 IR: 3450, 1740, 1720, 1500 cm⁻¹,
- ae) éster (2',13'-dibromo)dihidrolisergílico del ácido
15S-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-
prostadienoico,
IR: 3450, 1740, 1715, 1500 cm⁻¹,
- 10 af) éster lisergílico del ácido 15S-hidroxi-9-ceto-
11 α -1',2',4'-triazol-1'-il-5cis,13trans-prosta-
dienoico,
IR: 1740, 1720 cm⁻¹,
- 15 ag) éster lisergílico del ácido 15R-hidroxi-11 α -imidazol-
1'-il-9-ceto-16R-metil-5cis-prostenoico,
IR: 1740, 1720, 1500 cm⁻¹,
- 20 ah) éster (1'-metil)-lisergílico del ácido 15S-
hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis-13trans-
prostadienoico,
IR: 1740, 1725 cm⁻¹,
- ai) éster lisergílico del ácido 15-ciclohexil-15R-
hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-16,17,18,19,20-

pentanor-5cis,13trans-prostadienoico,

IR: 1740, 1720 cm^{-1} ,

aj) éster lisergílico del ácido 15R-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-16R-metil-2,3-trans-(-)-metilen-5cis-prostenoico,

5

IR: 1740, 1720 cm^{-1} ,

ak) éster (2',13'-dibromo)-dihidrolisergílico del ácido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-13trans-prostenoico,

10

IR: 1740, 1715, 1500 cm^{-1} ,

al) éster dihidroisolisergílico del ácido 15R-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico,

IR: 3450, 1740, 1720, 1500 cm^{-1} .

15 Producción de tioésteres de fórmula I:

Procediendo en forma análoga al ejemplo 1, pero empleando prostaglandinas adecuadas y tioles adecuados de fórmula IV junto con cantidades catalíticas de imidazol-sodio en tetrahidrofurano, se obtienen los compuestos de fórmula I siguientes:

20

ba) tioéster lisergílico del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-

9-ceto-13trans-prostenoico,

IR: 1740, 1695 cm^{-1} ,

bb) tioéster lisergílico del ácido 15S-hidroxi-imidazol-
1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico (a partir
de prostaglandina A_2),

IR: 1740, 1700 cm^{-1} .

Producción de amidas de fórmula I:

Procediendo en forma análoga al ejemplo 1,
pero empleando prostaglandinas adecuadas y aminas ade-
cuadas de fórmula IV se obtienen los compuestos de
fórmula I siguientes:

ca) lisergilamida del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-9-ceto-
13trans-prostenoico,

IR: ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CH}_3\text{OH}$): 3400 (ancho), 1740, 1660,
1520 cm^{-1} ,

cb) dihidrolisergilamida del ácido 11 α ,15S-dihidroxi-
9-ceto-13trans-prostenoico,

IR: 1740, 1665, 1520 cm^{-1} ,

cc) 2-(6'-metilergolin-8' β -il)-etilamida del ácido
11 α ,15S-dihidroxi-9-ceto-13trans-prostenoico,

IR: 3400, 1740, 1660, 1520 cm^{-1} ,

- cd) lisergilamida del ácido $11\alpha,15R$ -dihidroxi-9-ceto-
16R-metil-2,3-trans-(-)-metilen-5cis-prostenoico,
IR: 1740, 1665, 1520 cm^{-1} ,
- 5 ce) lisergilamida del ácido $9\alpha,11\alpha,15S$ -trihidroxi-
5cis,13trans-prostadienoico,
IR: 1660, 1520 cm^{-1} ,
- cf) lisergilamida del ácido $11\alpha,15S$ -dihidroxi-9-ceto-
prostanoico,
IR: ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CH}_3\text{OH}$): 3400 (ancho), 1740, 1660,
10 1520 cm^{-1} ,
- cg) lisergilamida del ácido $15S$ -hidroxi-9-ceto-5cis,
13trans-prostadienoico,
IR: 1740, 1660, 1520 cm^{-1} ,
- ch) (1'-metil)-lisergilamida del ácido $15S$ -hidroxi- 11α -
15 imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico,
IR: 1725, 1660, 1520 cm^{-1} ,
- ci) 2-(6'-metil-ergolin-8' β -il)-etilamida del ácido $15S$ -
hidroxi- 11α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-
prostadienoico,
20 IR: 1725, 1665, 1525 cm^{-1} ,
- cj) lisergilamida del ácido $15S$ -acetoxi- 11α -imidazol-1'-

il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico,

IR: 1730 (ancho), 1660, 1520 cm^{-1} ,

ck) lisergilamida del ácido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-

1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico,

5 IR: 3450, 1740, 1665, 1520 cm^{-1} ,

cl) lisergilamida del ácido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-

1'-il-9-ceto-13trans-prostanoico,

IR: 1725, 1665, 1525 cm^{-1} ,

empleándose en los Ejemplos ch) a cl) una prostaglan-
10 dina adecuada de fórmula I, en donde D es D2.

Al emplearse el procedimiento descrito en
el ejemplo 1 se obtienen los siguientes ésteres, tio-
ésteres y amidas de fórmula I, en donde la parte R tie-
ne los significados lisergilo, dihidrolisergilo,
15 isolisergilo, dihidroisolisergilo, 2-bromolisergilo,
13-bromodihidrolisergilo, 2,13-dibromodihidrolisergilo,
10 α -metoxidihidrolisergilo, 10 α -metoxidihidroisolisergilo,
2,13-dibromo-10 α -metoxidihidrolisergilo, 2- ó 13-bromo-
10 α -metoxidihidrolisergilo y la parte de ácido prosta-
20 noico tiene los significados

16,16-dimetil PGE_2

16,16-dimetil $\text{PGF}_{2\alpha}$

15-metil PGE₂

15-metil PGF_{2α}

16R- y S-metil-13,14-dihidro PGE₂

- 11-desoxi-PGE₂, el isómero 15-epi del mismo así como
 5 el derivado 5,6-dihidro y 5,6,13,14-tetrahidro del mismo,
 PGE₂, el isómero 15-epi del mismo así como el derivado
 5,6-dihidro y 5,6,13,14-tetrahidro del mismo,
 PGF_{1α}, el isómero 15-epi del mismo, así como el deriva-
 do 13,14-dihidro del mismo.

10 EJEMPLO 2: Lisergilamida del ácido 15S-hidroxi-9-ceto-5cis,10cis-13trans-prostatrienoico

- a) 159 mg de prostaglandina A₂ se agitan con
 167 mg de 2,2-ditiodipiridina y 199 mg de trifenil-
 fosfina en 5 cc de xileno a 20°C durante 24 horas.
 15 Después de separar el disolvente mediante evapora-
 ción, se cromatografía el aceite resultante sobre
 100 g de Sephadex LH 20 con cloruro de metileno +
 2 % de metanol, con lo cual se obtiene el éster
 2-tiopiridílico de prostaglandina A₂.
- 20 b) 131 mg de éster 2-tiopiridílico de prosta-
 glandina A₂ se agitan con 93 mg de lisergilamina en
 5 cc de tetrahydrofurano a 20°C durante 24 horas.

La mezcla de la reacción se cromatografía sobre 100 g de Sephadex LH 20 con cloruro de metileno + 0,5 % de metanol, con lo cual se obtiene el compuesto del título,

5 IR: 3450, 1730, 1710 cm^{-1} .

Procediendo en forma análoga al Ejemplo 2 se obtiene

- a) dihidrolisergilamida del ácido 15S-hidroxi-9-ceto-10cis,13trans-prostadienoico,
10 (IR: 3450, 1705, 1665, 1520 cm^{-1}),
- b) lisergilamida del ácido 15R-hidroxi-9-ceto-16R-metil-2,3-trans-(-)-metilen-5,10cis-prostadienoico,
(IR: 3450, 1700, 1665, 1520 cm^{-1}),
- así como los compuestos de los Ejemplos 1 y 1 ca) a cg).

15 EJEMPLO 3: Ester lisergílico del ácido 15S-hidroxi-9-ceto-5cis,10cis,13trans-prostatrienoico
[procedimiento b)]

248 mg de éster lisergílico del ácido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico se dejan reposar en 9 cc de metanol a temperatura ambiente durante 30 horas y luego se separa el metanol mediante evaporación a temperatura ambiente.

20

El residuo aceitoso libre de metanol se cromatografía inmediatamente con cloruro de metileno + 0,25 % de metanol sobre 100 g de Sephadex LH 20, con lo cual se obtiene el compuesto del título,

5 IR: 3450, 1730, 1710 cm^{-1} .

Procediendo en forma análoga al ejemplo 3 y empleando los compuestos correspondientes de fórmula IIIa, en donde A es imidazolilo, se obtiene el éster lisergílico del ácido 15R-hidroxi-9-ceto-5cis,10cis,13trans-prostatrienoico (IR: 3560, 3350, 1720, 1695, 1600 cm^{-1})
 10 y el éster dihidrolisergílico del ácido 15S-hidroxi-9-ceto-5cis,10cis,13trans-prostatrienoico (IR: 3555, 3350, 1730, 1705 cm^{-1}), y los ejemplos 2, 2a) y 2b).

15 EJEMPLO 4: Acido 15S-hidroxi-9-ceto-purin-7'-il-5cis,13trans-prostadienoico y ácido 15S-hidroxi-9-ceto-11 α -purin-9'-il-5cis,13trans-prostadienoico
 [procedimiento c)]

20 356 mg de prostaglandina A₂ pura y 127 mg de purina se disuelven en 4 cc de dimetilformamida absoluta y se deja reposar a temperatura ambiente durante 6 semanas, controlándose el transcurso de la reacción mediante la cromatografía de capa delgada sobre hojas

de gel de sílice (eluyente $\text{CHCl}_3/20\%$ de $\text{CH}_3\text{OH} + 1\%$ de ácido acético glacial). Una vez finalizada la reacción, se separa la dimetilformamida mediante evaporación en un alto vacío a temperatura ambiente y el aceite resultante se cromatografía sobre 80 g de Sephadex LH 20 con cloruro de metileno + 1% de metanol, con lo cual se logra una separación en una mezcla de los derivados 11α -purin-7'-ilo y 11α -purin-9'-ilo [mezcla a)] y una mezcla del derivado 11α -purin-9'-ilo y la prostaglandina A_2 [mezcla b)].

La mezcla a) se cromatografía dos veces sobre Sephadex, con lo cual se obtiene el ácido 15S-hidroxi-9-ceto- 11α -purin-7'-il-5cis,13trans-prostadienoico como aquel con la mayor polaridad.

IR: 1745, 1705, 1600, 1560 cm^{-1} .

Aislamiento del ácido 15S-hidroxi-9-ceto- 11α -purin-9'-il-5cis,13trans-prostadienoico

Se añaden 23 mg de imidazol a 148 mg de la mezcla b) previamente definida y se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora y media. A continuación se disuelve el producto de la reacción en 100 cc de cloruro de metileno y se sacude con 20 cc de ácido clorhídrico aprox. 0,01 normal. La fase orgánica se

separa, se seca, se filtra y se concentra mediante evaporación, con lo cual se obtiene el compuesto del título puro.

IR: 1745, 1705, 1600, 1580, 1500 cm^{-1} .

5 EJEMPLO 5: Acido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico
[procedimiento c)]

315 mg de prostaglandina A₂ y 96 mg de imidazol se combinan en 3 cc de cloruro de metileno, de modo que se obtiene una solución clara. Después de separar el disolvente mediante evaporación a temperatura ambiente, el aceite resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante tres días y el producto de la reacción se cromatografía sobre 100 g de Sephadex LH 20 con cloruro de metileno + 1 % de metanol, con lo cual se obtiene el compuesto del título.

15 IR: 3350, 3300, 1740, 1710, 1695 (hombro), 1600 cm^{-1} ,
UV: 208 nm (= 6500), 276 nm (= 800).

20 Procediendo en forma análoga al ejemplo 5 se obtiene

a) ácido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-13trans-prostenoico,

IR: 3450, 1740, 1710, 1695 (hombro) cm^{-1} ,

b) ácido 15S-hidroxi-9-ceto-11 α -1',2',4'-triazol-1'-il-5cis,13trans-prostadienoico,

IR: 1745, 1705, 1505 cm^{-1} ,

5 c) ácido 15S-hidroxi-9-ceto-11 α -pirazol-1'-il-5cis,13trans-prostadienoico,

IR: 1745, 1705, 1505 (pequeño) cm^{-1} ,

d) ácido 15R-hidroxi-9-ceto-11 α -(6'-dimetilamino)-purin-9'-il-5cis,13trans-prostadienoico,

10 IR: 1745, 1705, 1600, 1560 cm^{-1} ,

e) ácido 15R-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico,

IR: 1740, 1700, 1500 cm^{-1} ,

f) ácido 16,16-dimetil-15R-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-2,3-trans-(-)-metilen-5cis,13trans-prostadienoico,

15

IR: 1740, 1700 cm^{-1} ,

g) ácido 15S-hidroxi-9-ceto-11 α -(6'-dimetilamino)-purin-9'-il-5cis,13trans-prostadienoico,

20

IR: 1745, 1705, 1600, 1565 cm^{-1} ,

h) ácido 11R-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-16R-

metil-5cis-prostenoico,

IR: 1745, 1705, 1500 cm^{-1}

i) ácido 15S-acetoxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-5cis,13trans-prostadienoico,

5 IR: 1745, 1735 (hombro), 1700 cm^{-1} ,

j) ácido 15-ciclohexil-11 α -imidazol-1'-il-15R-hidroxi-9-ceto-16,17,18,19,20-pentanor-5cis,13trans-prostadienoico,

IR: 1740, 1700 cm^{-1} ,

10 k) ácido 15R-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9-ceto-16R-metil-2,3-trans-(-)-metilen-5cis-prostadienoico,

IR: 1740, 1700 cm^{-1} .

EJEMPLO 6: Acido 15S-hidroxi-11 α -imidazol-1'-il-9 α -y 9 β -n-Octanoil-5cis,13trans-prostadienoico

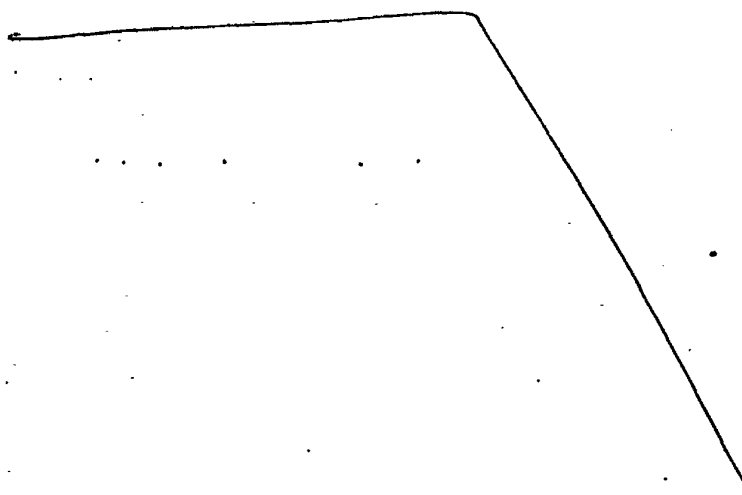
15 a) A 150 mg de prostaglandina A₂ se le añade un equivalente de dihidropirano y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en 10 cc de cloruro de metileno a 0° y se sigue elaborando en forma de por sí conocida, con lo cual se obtiene

20 el éter 15-tetrahidropiran-2'-ílico de prostaglandina A₂.

- b) Empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 5 se convierte el éter obtenido en la sección a) en el ácido 11α -imidazol-1'-il-9-ceto-15S-tetrahidropiran-2'-iloxi-5cis,13trans-prosta-
- 5 dienoico.
- c) 180 mg del compuesto obtenido en la sección b) se reducen en 10 cc de dioxano con 35 mg de borohidruro de sodio a temperatura ambiente y se siguen elaborando, con lo cual se obtiene ácido
- 10 9α -hidroxi- y 9β -hidroxi- 11α -imidazol-1'-il-15S-tetrahidropiran-2'-iloxi-5cis,13trans-prosta-
- dienoico.
- d) 0,4 cc de cloruro de n-octanoilo en 10 cc de acetona se añaden a -10°C a 300 mg de la mezcla de
- 15 los derivados 9α - y 9β -hidroxi, obtenida en la sección c), en 10 cc de acetona y 3 cc de piridina. La mezcla de la reacción se deja reposar a temperatu-
- 20 ra ambiente durante 16 horas, luego se diluye con cloruro de metileno, se lava con solución reguladora de fosfato acuosa (pH 7,5) y se concentra, con lo cual se obtiene una mezcla de los derivados 9α - y 9β -n-octanoiloxi.

e) La separación del grupo tetrahidropiraniolo de los derivados 9α - y 9β -n-octanoiloxi [obtenidos en la sección d)] se efectúa empleando 4,5 cc de una mezcla de ácido acético/agua/acetona (1:1:1) y calentamiento hasta 60°C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se sigue elaborando en la forma usual usando la cromatografía sobre Sephadex LH 20 (eluyente cloruro de metileno + 1 % de metanol), con lo cual se obtienen los compuestos del título α y β , puros, en forma separada.

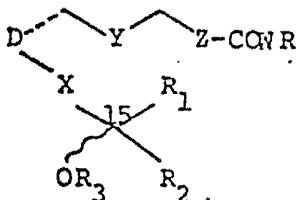
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

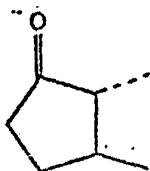
1.- Procedimiento para la producción de ésteres, tioésteres y amidas ergolin-8-il-alquílicos de ácidos prostanoicos, caracterizado porque se reacciona un ácido prostanoico correspondiente o su derivado de ácido reactivo con 8-hidroxiálquilergolina, 8-tioálquilergolina u 8-aminoálquilergolina, preferentemente en un disolvente inerte y preferentemente a una temperatura comprendida entre -70°C y $+100^{\circ}\text{C}$.

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para la producción de compuestos de fórmula I,

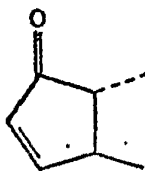


I

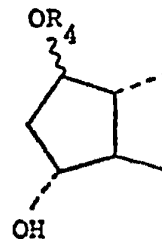
en donde, en la parte de ácido prostanoico, D significa un grupo de fórmula:



D1



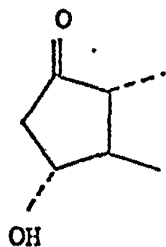
D2



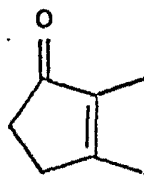
D3

15

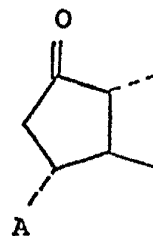
[Handwritten signature]



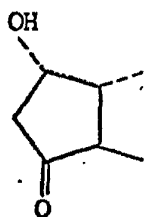
D4



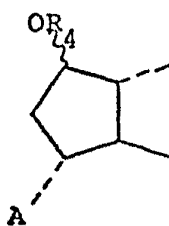
D5



D6

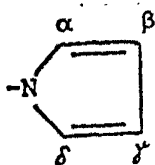


D7



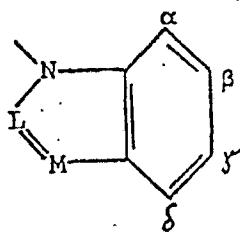
D8

en donde A es un radical de fórmula a),



a)

en donde 1 a 3 de los grupos metino representados por los símbolos α , β , γ ó δ están reemplazados por nitrógeno, o un radical de fórmula b)



b)

en donde

uno de los miembros del anillo L y M signi-
fica nitrógeno y el otro significa metino,

o cada una de L y M significa nitrógeno,

5

1 a 3 de los grupos metino representados
por los símbolos α , β , γ ó δ pueden estar

reemplazados por nitrógeno, y el anillo de
seis miembros puede ser no sustituido o

10

monosustituido por alquilamino, dialquil-
amino, alcoxi, alquiltio o halógeno, conte-
niendo los grupos alquilo, independiente-

mente, de 1 a 5 átomos de carbono,

X es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trans),

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}=\text{CH}-$ (cis o trans),

15

Z es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \end{array} \text{CH}-$ (cis o trans),

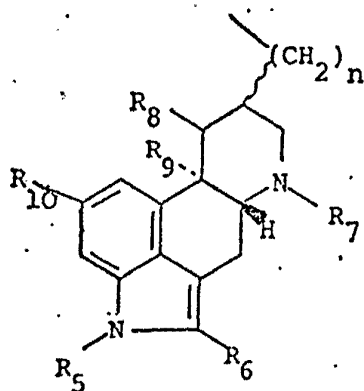
R_1 es un grupo alquilo con 1 a 10 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 3 a 9 átomos de carbono,

5 R_2 es hidrógeno o un grupo alquilo con 1 a 7 átomos de carbono,

R_3 y R_4 , independientemente, son hidrógeno, un grupo alcanoilo con 1 a 20 átomos de carbono o el grupo benzoilo,

10 W es oxígeno, azufre o el grupo $-NH-$,
y la parte alquilergolina

R es el radical de fórmula II,



II

en donde n es 1 ó 2,

15 R_5 es hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo bencilo,

Handwritten signature

R_6 y R_{10} , independientemente, significan hidrógeno o halógeno,

R_7 es un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, pero no significa butilo terciario,

5

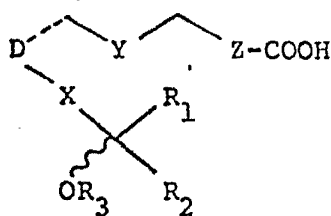
- 1) R_8 y R_9 significan, cada una, hidrógeno,
 ó 2) R_8 y R_9 juntas forman un enlace,
 ó 3) R_8 es hidrógeno y
 R_9 es un grupo alcoxi con 1 a 4

10

átomos de carbono,

caracterizado porque

- a) se producen compuestos de fórmula I mediante reacción de compuestos de fórmula III,



en donde D , R_1 , R_2 , R_3 , X , Y y Z tienen los significados previamente indicados,

15

o sus derivados de ácido reactivos, con compuestos de fórmula IV,

Handwritten signature

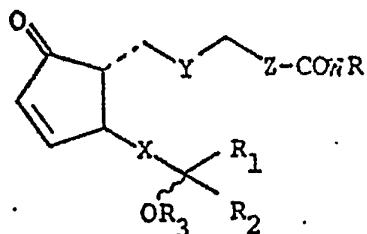
H-WR

IV

en donde R y W tienen los significados previamente indicados, ó

b) se producen compuestos de fórmula Ia,

5

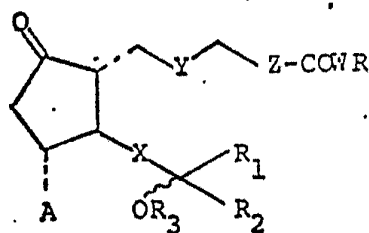


Ia

en donde R, R₁, R₂, R₃, W, X, Y y Z tienen los significados previamente indicados,

mediante escisión del radical A de compuestos de fórmula Ib,

10



Ib

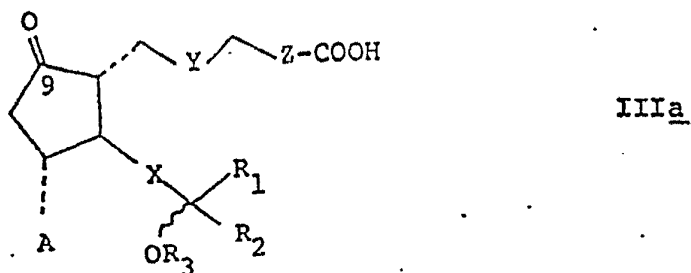
en donde A, R, R₁, R₂, R₃, W, X, Y y Z tienen los significados previamente indicados, preferentemente en un disolvente inerte y preferentemente a una temperatura comprendida entre -70°C y +100°C.

15

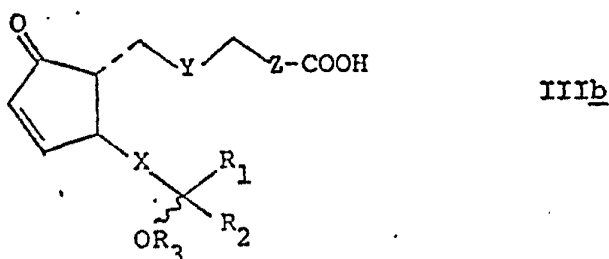
3.- Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula IIIa,

Handwritten signature

en donde D es D6 ó D8, caracterizado porque
 c) se producen compuestos de fórmula IIIa,



5 en donde A, R₁, R₂, R₃, X Y y Z tienen los significados en la reivindicación 2, mediante reacción de compuestos de fórmula IIIb,



10 en donde R₁, R₂, R₃, X, Y y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 2, con aminas introductoras del radical A, preferentemente en un disolvente inerte y preferentemente a una temperatura comprendida entre -70°C y +100°C.

4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, para la producción de compuestos de fórmula I, en donde,

15

(a) D significa D3 en donde la cadena lateral en la

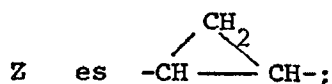
posición 11 no significa 11 α -OH, D7 ó D8;

- (b) W significa azufre;
- (c) R significa dihidrolisergiloxi;
- (d) n significa 2;
- 5 (e) R₅ significa un grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o el grupo benciloxi;
- (f) por lo menos uno de los substituyentes R₆ y R₁₀ significa halógeno;
- (g) R₇ significa un grupo alquilo con 2 o más átomos
10 de carbono;
- (h) R₈ significa hidrógeno y R₉ significa un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono;
- (i) la cadena lateral 8-ergolina se encuentra en la configuración α ;
- 15 (j) R₁ es un grupo alquilo y/o
- (k) R₃ es un grupo alcanilo.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 para la producción de compuestos de fórmula I, en donde

- 20 R es dihidrolisergilamino;



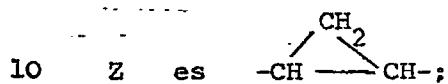


D es D1, D2, D5, D6 y/o

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivin-
 5 dicación 2 para la producción de compuestos de fórmula
 I, en donde Z es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivin-
 dicación 3 para la producción de compuestos de fórmula
 IIIa, en donde



D es D1, D2, D5, D6;

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

X es $-\text{CH}=\text{CH}-$;

R₁ es alquilo y/o

15 R₃ es alcanilo.

8.- Procedimiento para la producción de éste-
 res, tioésteres y amidas ergolin-8-il-alquiladas de áci-
 dos prostanoicos, tal y como queda sustancialmente des-
 crito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 47 hojas escritas a

máquina por una sola cara.

Madrid,

17 MAR. 1978

SANDOZ, A.G.

J. M. CHINCHAS / Sandoz / Madrid
por el Firmado J. Suarez

