

6 NOV. 1978

ES

11	NUMERO	10	A1
21	459.930		
22	FECHA DE PRESENTACION		
	20-6-77		



ESPAÑA

Concedida en virtud del acuerdo  
de la Comisión de la pro-  
piedad industrial en el con-  
sejo de ministros en el mes de  
noviembre de 1978.

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 26 28 564.3		25-6-76		R.F.A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07c // A61k		

54	TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE PROSTAGLANDINA"	

71	SOLICITANTE (ES)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	(HOE 76/F 149)

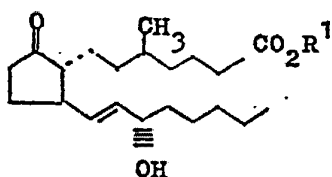
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt/Main 80, Republica Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
Wilhelm Bartmann, Gerhard Beck, Ulrich Lerch y Bernward Schölkens	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.- 65.977)

La presente invención se refiere a ésteres de prostaglandinas de la fórmula I



10 en la que el radical  $R_1$  significa un radical cicloalcohilo con 4 a 7 átomos de carbono, o un radical alcohilo de cadena recta o ramificada de 3 a 10 átomos de carbono, o un radical alcohilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, el cual está sustituido, por su parte, con

a) un grupo alcoxi eventualmente ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, o

15 b) un radical cicloalcohilo de 5 a 7 átomos de carbono, en el que un grupo  $CH_2$  puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, o

c) un grupo cicloalcoholoxi de 5 a 7 átomos de carbono, o

20 d) un radical fenilo, o

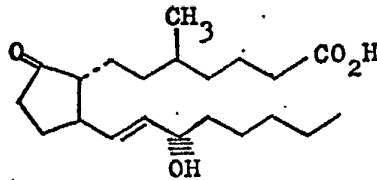
e) un grupo fenoxi, o

f) un grupo hidroxilo.

Además, son objeto de la invención modos de procedimiento para la preparación de un éster de la fórmula I, caracterizados porque

25

a) la 5-metil-10,11-dihidro-prostaglandina-A<sub>1</sub> (fórmula II)



II

se transforma con bases en una sal y ésta se hace reaccionar con agentes de alcoholación, o

b) la prostaglandina de la fórmula II se esterifica con un diazoalcano, o

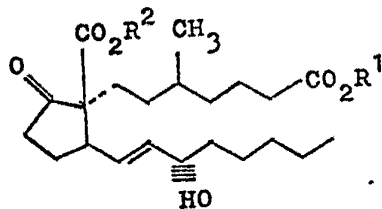
c) la prostaglandina de la fórmula II se esterifica con alcohol-ariltriazenos, o

d) la prostaglandina de la fórmula II se hace reaccionar con un alcohol en presencia de un agente de fijación de agua, o

e) un éster de la prostaglandina de la fórmula II se transesterifica por reacción con un alcohol R<sup>1</sup>-OH, en presencia de una base, en un medio anhidro, o

f) a partir de un compuesto de la fórmula

III



III

25

en la que  $R^1$  tiene el significado indicado en la fórmula I y  $R^2$  significa metilo o etilo, se elimina el grupo  $CO_2R^2$ , por ejemplo por calentamiento con halogenuros de litio o cianuros de metales alcalinos en disolventes apróticos dipolares.

5

Entre los sustituyentes  $R^1$  se prefieren especialmente, por ejemplo, los que se indican a continuación: n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, 2-propilo, 2-butilo, 2-pentilo, 2-hexilo, 2-heptilo, 2-octilo, 2-nonilo, 2-decilo, 3-pentilo, 3-hexilo, 3-heptilo, 3-octilo, 3-nonilo, 3-decilo, 4-octilo, 4-nonilo, 4-decilo, 5-nonilo, 5-decilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 3-metilhexilo, 5-metilhexilo, 4,4-dimetilpentilo, 6-metilheptilo, 4-etilhexilo, 5,5-dimetilhexilo, 3-metil octilo, 7-metiloctilo, 4,4-dimetilheptilo, 4-metilnonilo, 8-metilnonilo, 6-etiloctilo, 7,7-dimetiloctilo, 5,5-dimetil octilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, propoximetilo, pentiloximetilo, 2-(pent-3-iloxi)-etilo, 2-(etoxi)-etilo, 2-(propoxi)-etilo, 2-(butoxi)-etilo, 2-(pentiloxi)-etilo, 2-(hexiloxi)-etilo, 2-(hex-2-iloxi)-etilo, 2-(hex-3-iloxi)-etilo, 3-(metoxi)-propilo, 3-(etoxi)-propilo, 3-(propoxi)-propilo, 3-(butoxi)-propilo, 3-(pentiloxi)-propilo, 3-(hexiloxi)-propilo, 3-(2-metilpropoxi)-propilo, 3-(2-etilbutoxi)-propilo, 3-(3-metilbutoxi)-propilo, 3-(3,3-di

10

15

20

25

metilbutoxi)-propilo, 3-(2-butoxi)-propilo, 4-(metoxi)-butilo, 4-(etoxi)-butilo, 4-(propoxi)-butilo, 4-(butoxi)-butilo, 4-(pentiloxi)-butilo, 4-(hexiloxi)-butilo, 4-(4-metilpentiloxi)-butilo, 4-(pent-3-il-oxi)-butilo, 3-(3-metilpentiloxi)-2-metilpropilo, 5-(metoxi)-pentilo, 5-(etoxi)-pentilo, 5-(propoxi)-pentilo, 5-(butoxi)-pentilo, 5-(pentiloxi)-pentilo, 5-(hexiloxi)-pentilo, 5-(1-metilpentiloxi)-pentilo, 5-(2-etilbutoxi)pentilo, 3-(pentiloxi)-2-etilpropilo, 6-(metoxi)-hexilo, 6-(etoxi)-hexilo, 6-(propoxi)-hexilo, 6-(butoxi)hexilo, 6-(prop-2-oxi)-hexilo, 4-(metoxi)-3-etilbutilo, 5-(etoxi)-2-metilpentilo, ciclopentiloximetilo, ciclohexiloximetilo, cicloheptiloximetilo, 2-(ciclo-pentiloxi)-etilo, 2-(ciclohexiloxi)-etilo, 2-(cicloheptiloxi)-etilo, 3-(ciclo-pentiloxi)-propilo, 3-(ciclohexiloxi)-propilo, 2-(ciclohexiloxi)-propilo, 4-(ciclo-pentiloxi)-butilo, 4-(ciclohexiloxi)-butilo, 3-(ciclo-pentiloxi)-2-metilpropilo, 5-(ciclo-pentiloxi)-pentilo, 5-(ciclohexiloxi)-pentilo, 6-(ciclo-pentiloxi)-hexilo, ciclo-pentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, 2-(ciclo-pentil)-etilo, 2-(ciclohexil)-etilo, 2-(cicloheptil)-etilo, 3-(ciclo-pentil)-propilo, 3-(ciclohexil)-propilo, 1-(ciclo-pentil)-prop-2-ilo, 4-(ciclohexil)-butilo, 4-(ciclohexil)but-2-ilo, 5-(ciclo-pentil)-pentilo, 1-(ciclo-pentil)-pent-3-ilo, 2-(ciclohexil)-pentilo, 6-(ciclo-pentil)-hexilo, 6-(ciclohexil)-hexilo, 3-tetrahidrofurilmetilo, tetrahidrofurfurilo, 2-tetra

hidropiranimetilo, 3-tetrahidropiranimetilo, 4-tetrahidro  
piranimetilo, 2-(tetrahidrofuril-2)-etilo, 3-(tetrahidro  
furil-2)-propilo, 2-(tetrahidropiran-2-il)-etilo, 2-(tetra  
hidropiran-4-il)-etilo, 3-(tetrahidropiran-2-il)-propilo,  
5 4-(tetrahidrofuril-2)-butilo, 4-(tetrahidropiran-4-il)-bu  
tilo, 5-(tetrahidrofuril-2)-pentilo, 5-(tetrahidropiran-2-  
-il)-pentilo, 6-(tetrahidrofuril-3)-hexilo, 6-(tetrahidropi  
ran-4-il)-hexilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenipropilo,  
2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 4-metil-4-fenilpentilo,  
10 5-fenilpentilo, fenoximetilo, 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropi  
lo, 2-fenoxipropilo, 3-fenoxibutilo, 5-fenoxipentilo, 4-fe  
noxi-3-metilbutilo, 6-fenoxihexilo, 2-hidroxietilo, 3-hi  
droxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 5-hidroxipen  
tilo, 4-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 5-hidroxihexilo,  
15 4-hidroxihexilo, 3-hidroxihexilo.

La 5-metil-10,11-dihidro-prostaglandina de  
la fórmula II, utilizada como material de partida en los  
modos de procedimiento a) hasta d) de acuerdo con la inven  
ción, se describe en la DT-OS 23 46 706 (HOE 73/F 290). El  
20 material de partida de la fórmula III para el modo de pro  
cedimiento f) se puede obtener según un procedimiento des  
crito en la DT-OS 23 31 081 (HOE 73/F 171).

Según el modo de procedimiento a) se pueden  
preparar ésteres de la fórmula I, transformando la pros  
taglandina de la fórmula II, con bases, en una sal, y ha  
25

ciendo reaccionar ésta con un agente de alcoholación adecuado.

5 Como bases se consideran alcoholatos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, metilato sódico, etilato sódico o butilato terciario potásico, hidruros metálicos, tales como, por ejemplo hidruro sódico o hidruro de litio, carbonatos metálicos, tales como carbonato sódico o bicarbonato sódico, hidróxidos metálicos, tales como, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido potásico, amidas metálicas, tales como, por ejemplo, amida sódica, compuestos organometálicos, tales como, por ejemplo, trifenilmetil-litio o butil-litio, aminas, tales como, por ejemplo, trietilamina, 1,5-diazabicyclo [3,4,0] noneno-5, piridina o quinoleína.

10

15 Como agentes de alcoholación son adecuados compuestos de la fórmula  $R^1-X$ , en la que X significa un átomo electronegativo o un grupo electronegativo, y  $R^1$  tiene el significado indicado para la fórmula I. Preferentemente, X significa bromo o yodo, o un radical de ácido alcohol- o aril-sulfónico.

20

Como disolventes para esta reacción de alcoholación, se consideran éteres, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, o 1,2-dimetoxietano, alcoholes, tales como, por ejemplo, metanol, etanol o ter-butanol.

25 Se prefieren disolventes apróticos dipolares, tales como,

por ejemplo, acetonitrilo, sulfolano, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida o dimetil-sulfóxido.

5 Una forma de realización preferida del procedimiento consiste en añadir a una solución del compuesto de la fórmula II en dimetil-formamida, la cantidad de 1 a 1,5 veces la equimolar de metilato sódico y, después de aproximadamente 10 minutos, agregar el agente de alcoholación, por ejemplo, un yoduro de alcoholo. Se agita bajo argón a 50° y se termina cuando el ácido carboxílico de la  
10 fórmula II está totalmente consumido, usualmente al cabo de 1 a 3 horas. La mezcla de reacción se reparte entre tolueno y agua, se concentra por evaporación en vacío la fase orgánica y el residuo se cromatografía eventualmente sobre gel de sílice.

15 Los compuestos diazoicos que se necesita para la preparación de los ésteres de la fórmula I según el modo de procedimiento b), se describen, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen X/4, páginas 473 y siguientes, o se pueden sintetizar según métodos análogos.

20 Para la reacción del compuesto de la fórmula II con compuestos diazoicos son adecuados, como disolventes, hidrocarburos tales como, por ejemplo, ciclohexano, hidrocarburos clorados, tales como, por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo y, especialmente, éteres, tales como,  
25 por ejemplo, dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano.

Una forma de realización preferida de la esterificación con compuestos diazoicos consiste en mezclar una solución del compuesto de la fórmula II en dietil-éter, con una cantidad de 1,1 a 1,5 veces la equimolar del compuesto diazoico en éter, enfriando con hielo. Después de termina-  
5 da la reacción, se evapora el disolvente y el residuo se purifica eventualmente por cromatografía.

Otra posibilidad más, de preparar los ésteres de la fórmula I, consiste, según el modo de procedimiento c), en hacer reaccionar alcohol-aril-triazenos con el compuesto de la fórmula II. Esterificaciones de este tipo se describen, por ejemplo, en Tetrahedron Letters 21, 758 (1961) o en Org. Synth. 48, 102 (1968).

10

Una forma de realización preferida del procedimiento consiste en añadir una solución del compuesto II en un disolvente no polar, tal como, por ejemplo dietil-éter o ciclohexano, al triazeno, por ejemplo, un 1-alcohol-3-para-toliltriazeno. Se deja en reposo durante 3 a 24 horas a la temperatura ambiente, se lava con solución acuosa de dihidrógenofosfato sódico, después de ello con solución de bicarbonato sódico, y se obtiene el éster mediante concentración por evaporación de la fase orgánica. El producto bruto se purifica eventualmente por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub>.

15

20

Se pueden preparar, además, ésteres de la fór-

25

mula I según el modo de procedimiento d), haciendo reaccionar la prostaglandina II con un alcohol, en presencia de un agente de fijación de agua adecuado. Como tales se consideran, por ejemplo, carbodiimidas, tales como, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida o dimetilformamidodiacetilacetales con impedimento estérico tales como, por ejemplo, dimetilformamido-dineopentilacetal.

Una forma de realización preferida de este procedimiento consiste en agitar la solución del compuesto II en cloruro de metileno o cloroformo, con diciclohexilcarbodiimida, a 0-25°C y, al cabo de 30-60 minutos, añadir el alcohol, eventualmente junto con una base, tal como piridina o picolina. Al cabo de otras 2 a 5 horas de agitación a la temperatura ambiente, se diluye con un disolvente no polar, tal como, por ejemplo ciclohexano, se separa del material insoluble por filtración, y el producto filtrado concentrado se cromatografía sobre gel de sílice.

Los ésteres de la fórmula I se pueden transformar unos en otros también por transesterificación. Por ejemplo, es ventajoso preparar ésteres, que se derivan de alcoholes secundarios, haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula II con diazometano para formar el éster metílico ( $R^1 = CH_3$ ) y transesterificando éste, seguidamente, con un alcoholato de metal alcalino en el alcohol correspondiente. El producto de reacción puede ser purificado cromatográfica-

mente, después de neutralización con ácido acético glacial y de eliminación del alcohol en exceso.

5 Según el modo de procedimiento f), se pueden preparar ésteres de la fórmula I, eliminando a partir de compuestos de la fórmula III, la función éster en la posición 8. Esto se puede realizar en disolventes apróticos dipolares, anhidros, tales como, por ejemplo, dimetilformamida, hexametil-triamida de ácido fosfórico (HMPT) o  
10 dimetil-sulfóxido en presencia de sales, tales como, por ejemplo, cianuro sódico o potásico, cloruro de litio o bromuro de litio, a una temperatura comprendida entre 40 y 180°.

En una forma de realización preferida de este procedimiento, se calientan diésteres de la fórmula III, tales como los que se describen en la DT-OS 23 31 081 (HOE 15 73/F 171), con cianuro sódico en HMPT anhidro, durante 1 a 4 horas, a 70-80°. Después del enfriamiento se neutraliza con ácido acético glacial, se mezcla con hielo agua y el producto se extrae con benceno o con éter. Se puede purificar  
20 eventualmente por cromatografía.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I, poseen valiosas propiedades terapéuticas. Por ejemplo, actúan en parte contrayendo el útero, poseen en parte propiedades hipotensoras y natriuréticas. Especialmente poseen una acción espasmolítica sobre la muscula-  
25

5 tura bronquial, que puede ser aprovechada para el tratamiento de un ataque asmático agudo. Frente a la 5-metil-10,11-dihidroprostaglandina-A<sub>1</sub> (II) los ésteres de la fórmula I poseen una acción más intensa y/o más prolongadamente sostenible, lo que es de especial interés para su empleo terapéutico.

La actividad broncoespasmolítica de los compuestos indicados pudo ser mostrada, entre otras cosas, en la siguiente disposición de ensayo:

10

Ensayo según Konzett-Rössler.

15

Para ensayar la actividad broncoespasmolítica, se recurrió a la medición del volumen respiratorio según Konzett-Rössler. En este método, se mide el volumen de aire que recoge el pulmón, cuando se mantiene constante la presión máxima de aspiración y se ofrece, por respiración a sobrepresión, un volumen invariable. Las alteraciones de la capacidad en las vías respiratorias se exteriorizan aquí en un aumento o una disminución de la cantidad de aire aspirada por los pulmones bajo la presión de aspiración constante establecida.

20

25

Como animales experimentales sirvieron cobayas blancos, machos, con un peso de 400 a 500 g, narcotizados con 10 mg/kg de Evipan por vía intraperitoneal y 200 mg/kg de uretano por vía intraperitoneal. La inyección se efectuó a través de un catéter colocado en la vena yugular.

La presión de respiración se regía por el volumen de respiración normal del animal experimental y podía ser acomodada conveniente y fácilmente al animal experimental individual. En los ensayos de los solicitantes se utilizó la presión de 80 mm de H<sub>2</sub>O indicada por Rosenthal y Dervinis. En la fase de recuperación después de una reacción broncoespástica, la manguera que conducía al manómetro de agua fue cerrada brevemente, para abrir los segmentos pulmonares colapsados. La frecuencia de respiración ascendía a 64-72 veces por minuto. La medición del volumen de respiración tuvo lugar de un modo ligeramente modificado con respecto al método original de Konzett-Rössler, reemplazando el registrador de émbolo por un tubo de presión de remanso según Fleisch (Tipo 0000). La diferencia de presiones resultante se puso de manifiesto con un receptor de presión diferencial Statham PM 97 TC. Para registrar los valores medidos se utilizó un registrador escritor de canal múltiple de la firma Hellige. El preparado de ensayo se encontraba como solución original en alcohol absoluto. Inmediatamente antes de iniciar el ensayo se diluyó con tampón de fosfato (pH=7,4) hasta la concentración final necesaria. La solución productora de asma se preparó con agua bidestilada.

Como sustancias productoras de asma se utilizaron diclorhidrato de histamina, cloruro de acetilcolina y sulfato de serotonina-creatinina. Para reducir los errores

debidos a diferencias individuales en la intensidad del espasmo bronquial, para una dosis invariable de la sustancia productora de asma, se eligió la dosis que producía una disminución de la capacidad de aspiración de los pulmones de 70 a 80%. Los datos experimentales se sometieron a análisis de regresión después de transformación Probit y se calculó la ecuación de la recta de regresión  $y = a + b \log x$ . De este modo, se pudo determinar también la dosis inhibidora media ( $DI_{50}$  = dosis que inhibe el efecto de la sustancia productora de asma en un 50% del valor de partida). Adicionalmente, los resultados se comprobaron con el valor testigo en el ensayo Duncan, después de efectuar un análisis de varianza sencillo.

Para preparar los aerosoles broncoespasmolíticos se utilizó un nebulizador ultrasónico modelo Monaghan M 650. La concentración del líquido de atomizador resultó de la dosis a nebulizar en el espacio de 1 minuto y de la densidad de la niebla, que era de 0,02 ml/minuto. El tamaño de partículas era de 1 a 8 micras según datos del fabricante, pero era predominantemente de 3 micras.

#### Resultados:

En el modelo de ensayo descrito según Konzett-Rössler, la  $DI_{50}$  de la 5-metil-10,11-dihidroprostaglandina  $A_1$  (fórmula II) en el espasmo generado con serotonina, de 9 nanogramos/animal, y en el espasmo producido con acetilco

lina, de 10 nanogramos/animal, y en el broncoespasmo producido con histamina de 5 nanogramos/animal. La duración activa de la sustancia no sobrepasó el valor de 10 minutos. Los ésteres de acuerdo con la invención muestran, en comparación con aquéllos, una acción broncoespasmolítica más potente y/o más duradera.

Ejemplo	Histamina	Valores $DI_{50}$ (nanogramos/animal)			Duración de la acción (minutos)
		Acetilcolina	Serotonina		
10	Comp. II	5	10	9	10
	3	0,63	6,9	1,2	15 - 20
	7	0,4	0,88	0,86	10 - 20
	2	4,2			30 - 45
	1	1	3		30
15	6	7,5			60
	4	7			20 - 25
	9	1			25

Los nuevos compuestos pueden ser administrados sólo o mezclados con excipientes farmacológicamente aceptables. En tal caso se prefiere la administración como aerosol. A este fin, los compuestos activos se llevan a formas de administración adecuadas, por ejemplo se disuelven en disolventes usuales, fisiológicamente inocuos, no irritantes en cuanto el sabor, tales como, por ejemplo, agua

o etanol, o se mezclan con ésteres alcohólicos inferiores de ácidos grasos superiores, tales como éster isopropílico de ácido mirístico, eventualmente con adición de sustancias tensioactivas como inductores de la disolución o estabilizadores, por ejemplo, ésteres de ácido graso y de sorbitán o de pentaeritrita, y se envasan en botes de aerosol o rociadores con válvula de dosificación, junto con un gas impulsor inerte usual. Como dosis unitaria se consideran las de aproximadamente 0,01 a 10 microgramos/kilógramo, como dosis diaria de 0,1 a 50 microgramos/kilógramo.

Una utilización especial de los nuevos compuestos reside en la combinación con otras sustancia activa. Pertenecen a éstas, junto a otras sustancias adecuadas, sobre todo agentes secretolíticos tales como, por ejemplo, Bisolvon,  $\beta$ -simpatomiméticos tales como por ejemplo Salbutamol o Aludrin, o antitusivos tales como, por ejemplo, codeína.

Ejemplo 1:

Ester n-hexílico de 5-metil-10,11--dihidroprostaglandina-A<sub>1</sub>

a) A una solución de 141 mg (0,4 milimoles) de 5-metil-10,11-dihidroprostaglandina-A<sub>1</sub> (fórmula II) en 2 ml de dimetilformamida absoluta se añaden, agitando y bajo atmósfera de argón, 33 mg (0,6 milimoles) de metilato sódico. Al cabo de 5 minutos, se añaden 127 mg (0,6 milimoles)

de 1-yodohexano y se calienta a 50°C. Al cabo de 3 horas se reparte la mezcla de reacción entre tolueno y agua, la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación. El residuo se cromatografía sobre 6 g de SiO<sub>2</sub>. Agente de elución: 50 ml de tetracloruro de carbono, y después de 100 ml de tetracloruro de carbono/acetona 97:3 y 100 ml de tetracloruro de carbono/acetona 95:5.

R<sub>F</sub> = 0,49 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 7:3)

RMN: δ 5,5-5,8 (m, 2H) CH=CH

10 3,9-4,3 (m, 1H) CH-OH superpuesto con -OCH<sub>2</sub>- (t, 2H)

b) Se disuelven 176 mg (0,5 milimoles) de 5-metil-10,11-dihidro-PGA<sub>1</sub> (PGA<sub>1</sub> = prostaglandina A<sub>1</sub>) en 10 ml de cloroformo, se le añaden, enfriando con hielo, 180 mg de dicitclohexilcarbodiimida y se agita la mezcla durante una hora. Después de ello, se añaden 1 ml de 1-hexanol y 0,4 ml de piridina y se agita la mezcla durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después, se elimina el disolvente en vacío, se recoge el residuo en tetracloruro de carbono, se separa del material no disuelto eventualmente presente por filtración con succión, y se purifica el producto por cromatografía como se ha indicado antes. Es idéntico al éster descrito en la).

15

20

#### Ejemplo 2.

Ester n-decílico de 5-metil-10,11-dihidroprostaglandina-A<sub>1</sub>

25

Reacción totalmente análoga a la del Ejemplo

la, partiendo de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> y 1-yododecano.

R<sub>F</sub> = 0,24 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 9:1)

RMN: δ 5,54 - 5,75 (m, 2H) CH=CH

5 4,1 (m, 1H y t, 2H) CH-OH y O-CH<sub>2</sub>

Ejemplo 3:

Ester n-butílico de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub>

10 a) Reacción análoga a la del Ejemplo la, partiendo de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> y 1-yodo butano.

R<sub>F</sub> = 0,43 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 7:3)

RMN: δ = 3,95 - 4,3 (3H) CH-OH, O-CH<sub>2</sub>

15 b) Bajo gas inerte, una solución de 282 mg (0,8 milimoles) de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> (fórmula II) en 3 ml de éter se añade a una solución de 210 mg (1,1 milimoles) de 1-butil-3-para-toliltriazeno en 2 ml de éter. Después de dejar en reposo durante la noche a la temperatura ambiente, se elimina el disolvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

20 El producto es idéntico en todas sus propiedades al del Ejemplo 3a.

Ejemplo 4.

25 Ester 4,4'-dimetilpentílico de 5-metil-10,11-dihidroprosta-

glandina-A<sub>1</sub>

Reacción análoga a la del Ejemplo 1a, partiendo de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> y 4,4-dimetil-1-yodopentano.

5

R<sub>F</sub> = 0,53 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 7:3)

RMN: δ = 4,07 (t, 2H y m, 1H) CH-OH y OCH<sub>2</sub>

5,55 - 5,75 (m, 2H) CH=CH

0,9 (15H) CH<sub>3</sub>

Ejemplo 5:

10

Ester ciclohexilmetílico de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub>

Reacción análoga a la del Ejemplo 1a, partiendo de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> y ciclohexilyodometano.

15

R<sub>F</sub> = 0,55 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 7:3)

RMN: δ 5,5 - 5,7 (m, 2H) CH=CH

4,1 (m, 1H) CH-OH

3,9 (d, 2H) O-CH<sub>2</sub>

Ejemplo 6:

20

Ester ciclohexílico de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub>

a) 70,2 mg (0,2 milimoles) de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> en 2 ml de éter absoluto, se hacen reaccionar con 0,4 ml de una solución 0,6 M de diazometano en éter. Después de una agitación durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se evapora el disolvente en vacío y

25

se añade al éster metílico bruto una solución de 50 mg de sodio en 1 ml de ciclohexanol anhidro. La mezcla se calienta con agitación a 30-35° y, después de dos horas, se neutraliza con ácido acético glacial. Se reparte entre agua y tolueno, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se evapora el disolvente, finalmente en alto vacío. El residuo oleoso se cromatografía sobre 5 g de SiO<sub>2</sub>. Como agente de elución sirven 50 ml de tetracloruro de carbono y 50 ml de mezcla 97:3 de tetracloruro de carbono/acetona y otros 50 ml de mezcla 95:5 de éstos.

R<sub>F</sub> = 0,55 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 7:3)

RMN: δ 5,5 - 5,7 (m, 2H) CH=CH

4,75 (m, 1H) CO<sub>2</sub>-CH

4,1 (m, 1H) CH-OH

b) Bajo una atmósfera de argón, se calientan 506 mg (1 milimol) de éster ciclohexílico de 8-etoxicarbonil-5-metil-10,11-dihidroprostaglandina-A<sub>1</sub> y 100 mg (2 milimoles) de NaCN en 10 ml de hexametiliriamida de ácido fosfórico anhidro, durante 3 horas a 80°. Acto seguido, enfriando con hielo agua, se lleva a pH 6 con ácido acético glacial y la mezcla de reacción se reparte entre benceno y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra por evaporación. El residuo puede ser purificado por cromatografía sobre gel de sílice.

El producto es idéntico al descrito en el Ejem-

plo 6a.

Ejemplo 7:

Ester 2-etoxietílico de 5-metil-10,11-dihidroprostagi-  
na-A<sub>1</sub>

5 a 105,3 mg (0,3 milimoles) de 5-metil-10,11-  
-dihidroprostagiandina-A<sub>1</sub> en 4 ml de éter absoluto, se  
añaden, agitando a la temperatura ambiente, 4 ml de una  
solución 0,1 M de 2-etoxidiazoetano (Ann. 679, 42).

10 Después de 15 minutos se elimina el disolvente  
en vacío y el residuo se cromatografía sobre 6 g de SiO<sub>2</sub>.  
Eluyente : 50 ml de tetracloruro de carbono, después tetra  
cloruro de carbono/acetona 95:5.

R<sub>F</sub> = 0,44 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 7:3)

15 RMN: δ 5,4 - 5,6 (m, 2H) CH=CH  
3,9 - 4,25 (m, 3H) CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> y CH-OH  
3,4 - 3,7 (m, 4H) CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>

Ejemplo 8

Ester 4-etoxibutílico de 5-metil-10,11-dihidroprostagi-  
dina-A<sub>1</sub>

20 Reacción análoga a la del Ejemplo 1a, partien-  
do de 5-metil-10,11-dihidroprostagiandina-A<sub>1</sub> y 4-etoxi-1-  
-yodobutano.

R<sub>F</sub> = 0,13 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 9:1)

25 RMN: δ 5,5 - 5,7 (m, 2H) CH=CH  
3,9 - 4,25 (m, 3H) CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y CH-OH

3,25 - 3,7 (m, 4H) CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>

Ejemplo 9

Ester 3-fenilpropílico de 5-metil-10,11-dihidroprostagan-  
dina-A<sub>1</sub>

5 Reacción análoga a la del Ejemplo 1a, partiendo de 5-metil-10,11-dihidroprostaganlina-A<sub>1</sub> y 3-fenil-1-yodo propano.

R<sub>F</sub> = 0,55 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 7:3)

RMN: δ 7,26 (s, 5H) Protones arom.

10 5,5 - 5,7 (m, 2H) CH=CH

4,0 - 4,3 (m, 3H) CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> y CH-OH

Ejemplo 10.

Ester 4-fenoxibutílico de 5-metil-10,11-dihidroprostagan-  
dina-A<sub>1</sub>

15 Reacción análoga a la del Ejemplo 1a, partiendo de 5-metil-10,11-dihidroprostaganlina-A<sub>1</sub> y 4-fenoxi-1-yodo butano.

R<sub>F</sub> = 0,18 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 9:1)

RMN δ 6,7 - 7,4 (m, 5H) Protones arom.

20 5,5 - 5,7 (m, 2H) CH=CH

3,8 - 4,3 (m, 5H) O-CH<sub>2</sub> y CH-OH

Ejemplo 11.

Ester 6-hidroxihexílico de 5-metil-10,11-dihidroprostagan-  
dina-A<sub>1</sub>

25 Reacción análoga a la del Ejemplo 1a, partiendo

de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> y 6-hidroxi-1-  
-yodohexano.

R<sub>F</sub> = 0,27 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 7:3)

RMN: δ 5,5 - 5,7 (m, 2H) CH=CH

5

4,1 (m, 1H y t, 2H) CH-OH y CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>

3,65 (t, 2H) CH<sub>2</sub>-OH

Ejemplo 12.

Ester pentílico de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub>

10

Reacción análoga a la del Ejemplo 1a, partiendo  
de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> y 1-yodopentano.

R<sub>F</sub> = 0,14 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 9:1)

RMN: δ 5,5 - 5,65 (m, 2H) CH=CH

4,1 (m, 1H) CHOH, Superpuesto con 4,05 (t, 2H) CH<sub>2</sub>O

Ejemplo 13:

15

Ester 2-ciclohexiloxietílico de 5-metil-10,11-dihidropros-  
taglandina-A<sub>1</sub>

Reacción análoga a la del Ejemplo 7, partiendo  
de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> y 2-ciclohe-  
xiloxidiazooetano (preparación análogamente a Ann. 679, 42).

20

R<sub>F</sub> = 0,17 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 9:1)

RMN: δ 5,5 - 5,7 (m, 2 ) CH=CH

3,8 - 4,3 (m, 4H) CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH-OH, O-CH  $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{matrix}$

25

3,5 (t, 2H) CH<sub>2</sub>-O-ciclohexilo

Ejemplo 14:

Ester 2-butoxietílico de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub>

Reacción análoga a la del Ejemplo 7, partiendo de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> y 2-butoxidiazetano.

R<sub>F</sub> = 0,16 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 9:1)

RMN: δ 5,5-5,7 (m, 2H) CH=CH

3,85-4,3 (m, 3H) CH-OH y CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

3,5-3,7 (m, 4H) CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>

Ejemplo 15:

Ester hept-4-ílico de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub>

Reacción análoga a la del Ejemplo 6, partiendo de éster metílico de 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina-A<sub>1</sub> con 4-heptanolato sódico.

R<sub>F</sub> = 0,21 (CCl<sub>4</sub>/Acetona 9:1)

RMN: δ 5,5-5,7 (m, 2H) CH=CH

4,65 (m, 1H) CO<sub>2</sub>-CH

4,1 (m, 1H) CH-OH

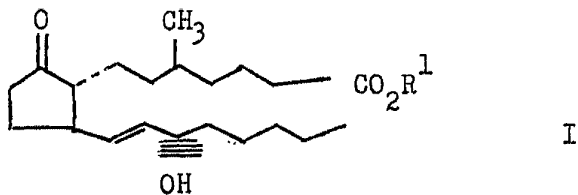
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente

de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de ésteres de prostaglandina de la fórmula I,

5



10

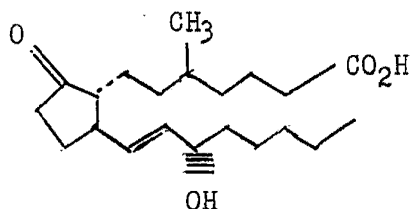
15

20

en la que  $R_1$  significa un radical cicloalcohilo de 4 a 7 átomos de carbono o un radical alcohilo, de cadena recta o ramificada, de 3 a 10 átomos de carbono, o un radical alcohilo, de cadena recta o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, el cual está sustituido a su vez con a) un grupo alcoxi eventualmente ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, o b) un radical cicloalcohilo de 5 a 7 átomos de carbono, en el que un grupo  $CH_2$  puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, o c) un grupo cicloalcoholoxi de 5 a 7 átomos de carbono, o d) un radical fenilo o e) un grupo fenoxi, o f) un grupo hidroxilo, caracterizado porque la 5-metil-10,11-dihidroprostoglandina- $A_1$  de la fórmula II

22067

*pen*



II

5

o una sal de la misma obtenida por transformación con bases, o un éster de la misma, se somete a una reacción de esterificación o transesterificación con un agente de esterificación o transesterificación seleccionado de entre agentes de alcoholación, un diazoalcano, alcohol-ariltriazenos, un alcohol, en este caso en presencia de un agente de fijación de agua, y un alcohol de la fórmula R<sup>1</sup>-OH, en este caso en presencia de una base en un medio anhidro.

10

15

2<sup>a</sup>.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE PROSTAGLANDINA.

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

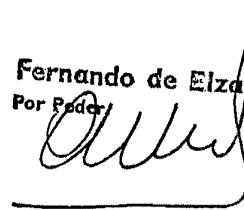
22067

Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09.MAY 1978

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Pedro



22067

fb.

