

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO 462.982	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 6 octubre 1.977	

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
51/121698/1976	9 octubre 1.976	Japón
51/121699/1976	9 octubre 1.976	Japón

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

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE ACIDO 8-AZAPROSTANOICO.

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

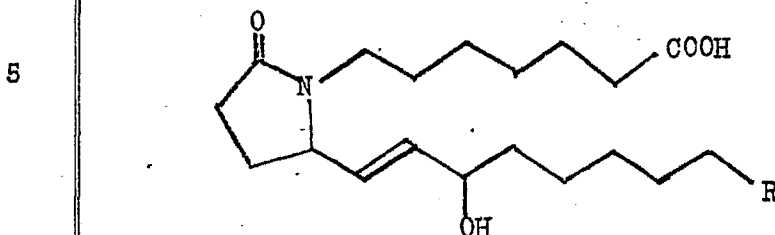
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 21, Dosho-machi 3-chome, Higashi-ku, Osaka - Japón.

72 INVENTOR (ES)
Sunichi Himizu; Shigeyoshi Saijo; Masao Wada; Katsuyuki Noguchi; Shoichi Harigaya y Osasi Takaiti.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

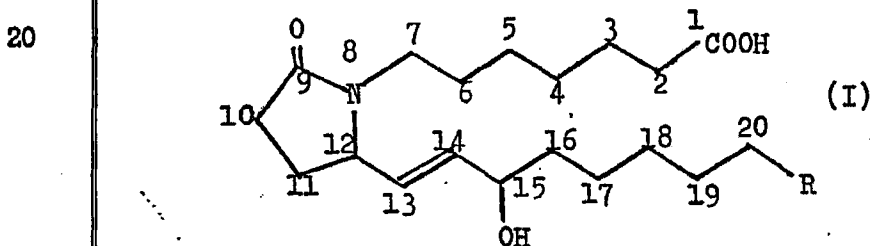
74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Se describen nuevos derivados del ácido 8-azaprostanoico
5 tanoico ópticamente activos que responden a la fórmula:



10 donde R es metilo o etilo, y un procedimiento para prepara-
ción de los mismos. Dichos derivados del ácido 8-azaprostanoico ópticamente activos presentan actividades de prostaglandina y son útiles como broncodilatadores, agentes hipotensores, abortivos y/o en el tratamiento de trastornos gastro-intestinales.

15 Esta invención se refiere a un nuevo derivado de
ácido 8-azaprostanoico y a un procedimiento de preparación del mismo. Más particularmente se refiere a un derivado de ácido 8-azaprostanoico ópticamente activo de fórmula:



25 donde R es metilo o etilo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Las prostaglandinas se han distinguido por presentar una amplia variedad de interesantes efectos biológicos (véase, por ejemplo, Advances in the Biosciences Vol. 9, International conference on Prostaglandina, ed. Pergamon

1 Press, Vieweg, 1973), y hasta ahora se han identificado 8 se-
ries diferentes de prostaglandinas (A, B, C, D, E, F, G & H)
en diversas fuentes tales como líquido seminal, riñón, pulmo-
nes, sistema nervioso central etc. Sin embargo, la síntesis
5 de derivados heterocíclicos de prostaglandinas y las propie-
dades farmacológicas de las mismas se han presentado reciente-
mente. Por ejemplo, Himizu y otros han preparado derivados
del ácido 10-oxaprostanoico tales como el ácido 15(S)-hidro-
xi-9-oxo-13,14(trans)-didehidro-10-oxaprostanoico y al mismo
10 tiempo han visto que son útiles para el tratamiento, de trans-
tornos gastrointestinales o como agentes estimulantes del par-
to (Pat. Estadounidense N° 3787448). R.M.Scriber señala que
los derivados del ácido 8,12-diazoprostanoico tales como el
7- $\sqrt{3}$ '-oxo-1'-(3'-hidroxi-n-octil)pirazolidin-2-il/heptanoato
15 sódico y el 7- $\sqrt{3}$ '-oxo-2'-(3'-hidroxi-n-octil)pirazolidin-1'-
il/heptanoato de etilo presentan actividades de prostaglandi-
na o efectos antagonistas frente a prostaglandinas (solicitud
de Patente Japonesa N° 51562/1973, dejada abierta al público
sin examen con el N° 61164/1974). Además se han descrito las
20 síntesis de 9- ó 11-oxaprostaglandinas y 9-tiaprostaglandinas
por I.Vlattas y otros en Tetrahedron Letters N° 48, pp 4267
(1974) y la misma revista N° 51/52, pp 4451 - 4462(1974).

Los solicitantes han encontrado que el compuesto
(I) presenta diversas actividades biológicas como prostaglan-
25 dina y es útil en aquellos tratamientos en los que está indi-
cado el uso de prostaglandinas. Por ejemplo, el compuesto (I)
de la invención presenta una potente actividad broncodilata-
dora durante un largo periodo de tiempo y es útil como bron-
codilatador. Cuando la actividad broncodilatadora se valora
30 por el efecto preventivo frente a la broncoconstrucción indu-

1 cida por histamina despues de la inyección intravenosa de
la misma (animal utilizado: cobaya), el ácido ℓ -20-metil-15 α -
hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico muestra
a la dosis de 10 μ g/kg (i.v.) el máximo nivel de broncodila-
5 tación durante aproximadamente 1 hora o más tiempo y el ácido
 ℓ -20-etil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azapros-
tanoico durante más de tres horas, mientras que la prostaglan-
dina E₁ presenta sólomente una actividad broncodilatadora
transitoria. Además la prostaglandina E₁ no presenta efecto
10 broncodilatador cuando se administra intraduodenalmente inclu-
so en dosis de 1 mg/kg, mientras que el ácido ℓ -20-metil-15 α -
hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico y el
ácido ℓ -20-etil-15 α -hidroxi-13,14(trans)didehidro-9-oxo-8-
azaprostanoico exhibe una potente broncodilatación con una do-
15 sis intraduodenal de 10 μ g/kg. El compuesto (I) de la inven-
ción puede tambien ser útil como agente hipotensor, o abor-
tivo o un agente inductor del parto. Por ejemplo, el ácido
 ℓ -20-metil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azapros-
tanoico y el ácido ℓ -20-etil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehi-
20 dro-9-oxo-8-azaprostanoico, administrados vía oral a ratas,
presentan una actividad moderada depresora de la sangre. Ade-
más, el compuesto (I) puede reforzar la contracción esponta-
nea del útero.

Además, el compuesto (I) de la invención puede
25 ser útil para el tratamiento de trastornos gastrointestina-
les o úlceras gástricas. Por ejemplo, presenta un efecto cre-
ciente sobre la motilidad propulsora del intestino y además
reduce o controla la secreción excesiva de ácido gástrico
así como la motilidad espontánea elevada del estómago.

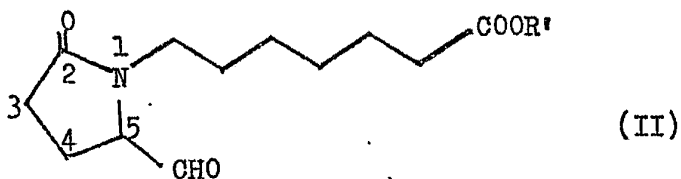
30 La toxicidad del compuesto (I) es baja. Cuando

1 cada uno de los ácidos ℓ -20-metil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-
didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico y ℓ -20-etil-15 α -hidroxi-
5 13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico se inyecta oral-
mente a ratones a una dosis de 10 mg/kg, día, no muere ningún
ratón durante un periodo de 10 días.

El compuesto (I) de la presente invención puede
emplearse en farmacia bien como ácido libre o como una sal
del mismo. Entre las sales farmacéuticamente aceptables del
compuesto (I) se incluyen, por ejemplo, sales de metales alca-
10 linos o alcalinotérreos (por ej. sodio, potasio y calcio), sa-
les de amonio cuaternario (por ej. sales de amonio y tetrame-
tilamonio) y sales de aminas orgánicas (por ej. sales de ci-
clopentilamina, bencilamina, trietanolamina y monoetanolami-
na). El compuesto (I) se pueden administrar en forma de una
15 preparación farmacéutica adecuada por vía enteral o parente-
ral o por inhalación en el caso de broncodilatadores. Las
preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma de dosifica-
ción sólida, por ej. tableta, píldora, cápsula o polvos) o
en forma de dosificación líquida (por ej. solución, suspen-
20 sión o emulsión). Además el compuesto (I) puede emplearse en
unión o mezclado con un excipiente farmacéutico que sea ade-
cuado para administración enteral o parenteral o por inhala-
ción. Entre los excipientes adecuados se pueden incluir por
ejemplo, gelatina, lactosa, glucosa, almidón, aceite vegetal,
25 etc.

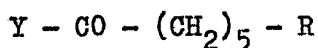
Según la presente invención, el derivado de ácido
8-azaprostanoico (I) ópticamente activo puede prepararse por
condensación de una 1-alcoxicarbonilhexil-5-formil-2-pirroli-
30 dona ópticamente activa de la fórmula:

1



5

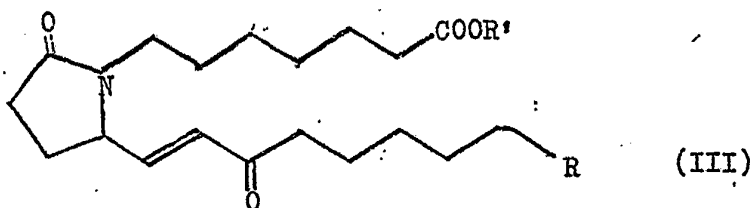
en la que R' es alquilo inferior, con un reactivo Wittig de fórmula:



10

donde R es el mismo definido antes, Y es un grupo de fórmulas: $(R''O)_2OPCH_2-$ ó $(C_6H_5)_3P=CH-$ y R'' es alquilo inferior, para dar una pirrolidona opticamente activa de fórmula:

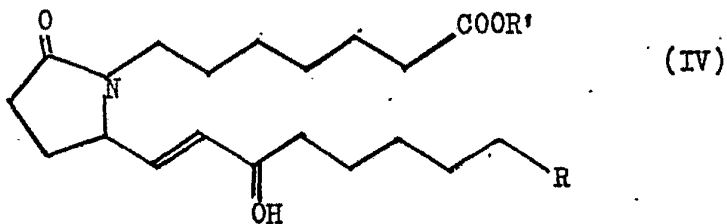
15



20

donde R y R' son los mismos que se definieron antes, reducción del compuesto (III) en el grupo carbonilo del mismo para dar un derivado de ácido 8-azaprostanico opticamente activo de fórmula:

25



30

donde R y R' son los mismos que se definieron antes, y después hidrólisis del compuesto (IV).

1 El derivado de 5-formil-2-pirrolidona (II) tiene
un átomo de carbono asimétrico en la posición 5 y puede exis-
tir en la forma de dos estereoisómeros, esto es, d- y l-isó-
5 meros. Cualquiera de dichos isómeros ópticamente activos pue-
de emplearse en la presente invención, y todas las reacciones
de la presente invención pueden llevarse a cabo sin racemiza-
ción.

10 La condensación de la 1-alcoxi-carbonilhexil-5-
formil-2-pirrolidona (II) ópticamente activa con el reactivo
de Wittig puede llevarse a cabo en un disolvente. El dimeto-
xietano es un disolvente adecuado para la reacción. Se pre-
fiere llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0° a 30°
15 en un gas inerte tal como nitrógeno. La reacción puede lle-
varse a cabo en presencia o en ausencia de un hidruro de me-
tal alcalino. Se pueden utilizar preferiblemente el hidruro
de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio como hidruro
de metal alcalino.

20 La reducción del compuesto (III) se consigue fa-
cilmente. Por ejemplo se lleva a cabo por tratamiento del
compuesto (III) con un borohidruro metálico en un disolven-
te. Como borohidruro metálico se emplea preferiblemente el
borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de
25 potasio y borohidruro de zinc. Como disolvente de la reacción
son adecuados metanol, etanol e isopropanol. Se prefiere lle-
var a cabo la reacción a una temperatura de -30° a 25°C, es-
pecialmente -15° a 5°C.

30 El compuesto ópticamente activo (IV) así obteni-
do se compone de estereoisómeros que difieren en la configu-
ración estérica del grupo hidroxilo en posición 15 del mis-
mo, y estos isómeros pueden separarse fácilmente en sus com-

1 ponentes por cromatografía sobre gel de sílice empleando ace-
tato de etilo-benceno-metanol ó acetato de etilo-benceno co-
mo disolvente. A lo largo de la memoria y reivindicaciones,
el componente o isómero más polar (es decir, el que se ab-
5 sorbe más intensamente sobre el gel de sílice) se designa co-
mo "isómero-15 α " y el componente o isómero menos polar (es
decir el que se absorbe menos intensamente sobre el gel de
sílice) como "isómero 15 β " por analogía con el comportamien-
to cromatográfico de los esterés de prostaglandinas natura-
10 les. Al llevar a cabo la cromatografía en gel de sílice siem-
pre se eluye el isómero 15 β en las primeras fracciones y el
isómero 15 α en las últimas fracciones, debido a la diferen-
cia de polaridad de estos componentes. Además, si se necesi-
ta, puede transformarse uno de estos componentes (es decir,
15 isómeros 15 α y 15 β) del compuesto (IV) en el compuesto (III)
para emplear el primero de nuevo como material de partida en
la síntesis del otro componente. La conversión del compuesto
(IV) en el compuesto (III) puede llevarse a cabo por una
reacción de oxidación convencional, por ejemplo, por trata-
20 miento del primero con complejo de ácido crómico anhídro-pi-
ridina a la temperatura ambiente en un disolvente.

La hidrólisis del compuesto (IV) puede llevarse
a cabo por tratamiento del mismo, con un hidróxido de metal
alcalino. Se prefiere realizar la reacción a una temperatura
de 0° a 30°C en un disolvente. Los ejemplos preferidos de
25 hidróxido de metal alcalino incluyen hidróxido sódico e hidró-
xido potásico. Pueden ser adecuados como disolventes alcan-
oles inferiores (por ej. metanol, etanol) o mezclas acuosas
de los mismos. Se puede emplear cualquiera de los isómeros
30 15 α y 15 β del compuesto (IV) en la hidrólisis antes menciona-

1 da, y se obtiene el compuesto ópticamente activo (I) como isómero 15 α - ó 15 β - a partir del isómero correspondiente (esto es isómero 15 α - ó 15 β -) del compuesto (IV) ópticamente activo.

5 El compuesto de partida (II) de la presente invención, es decir, 1-alcoxicarbonilhexil-5-formil-2-pirrolidona ópticamente activa (bien sea d- ó l-), es un compuesto nuevo. Dicho compuesto de partida puede prepararse por condensación de una 5-hidroximetil-2-pirrolidona ópticamente activa con
10 éter vinilético en presencia de una pequeña cantidad de un ácido (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido tricloroacético) en un disolvente (por ej. cloroformo) para dar 5-[1-(etoxi)etoximetil]-2-pirrolidona ópticamente activa; condensación de una sal de metal alcalino (por ej. sal sódica) de dicha pirrolidona con 7-bromo-n-heptanoato de alquilo inferior en presencia de yoduro de potasio en gas inerte (por ej. nitrógeno) a 50°C en un disolvente (por ej. dimetilformamida); tratamiento de la 5-(1-[etoxi]etoximetil)-1-(6-alcoxicarbonilhexilo inferior)-2-pirrolidona ópticamente activa resultante con un ácido fuerte (por ej. ácido p-toluen sulfónico) a la temperatura ambiente en un disolvente (por ej. metanol) para dar 1-(6-alcoxicarbonilhexilo inferior)-5-hidroximetil-2-pirrolidona ópticamente activa; y después tratamiento de la 5-hidroximetil-2-pirrolidona con un agente oxidante
25 (por ejemplo dimetil-sulfóxido-diciclohexilcarbodiimida, complejo ácido crómico anhidro-piridina) en atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiente o bajo enfriamiento con hielo.

30 Los aspectos prácticos y actualmente preferidos de la presente invención se ilustran a continuación con ejemplos. A lo largo de la memoria y reivindicaciones el término

1 "alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo que tienen de uno a cinco átomos de carbono.

Ejemplo 1

5 (1) Se disuelven 17 g de ℓ -5-hidroximetil-2-pirrolidona en 99 ml de cloroformo; y a ello se añaden 0,43 g de ácido tricloroacético y 71 ml de éter vinilético. Se agita la solución a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se enfría la solución resultante con agua de hielo, y se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Las aguas de lavado se extraen con cloroformo. Después se combina la capa de disolvente orgánico y el extracto cloroformico, y se lava la mezcla combinada con agua saturada de sulfato amónico, se seca y evapora para eliminar el disolvente. Se destila el residuo así obtenido a presión reducida. Se obtiene ℓ -5- Γ -
10 (etoxi)etoximetil Γ -2-pirrolidona como un aceite amarillo pálido.

15 Rendimiento: 24,5 g P.e. 152 - 154°C/4 mmHg Γ_{α}^{Γ} _D²⁵-22,6°
(C = 2, etanol).

20 (2) Se añade gradualmente una solución de 21,0 g de ℓ -5- Γ -(etoxi)etoximetil Γ -2-pirrolidona en 20 ml de dimetilformamida a una mezcla de 50 ml de dimetilformamida, 4,47 g de hidruro sódico al 65% (dispersión oleosa; lavado con n-hexano) y 22,46 g de yoduro potásico. La adición se lleva a cabo en nitrógeno con enfriamiento con hielo y agitación. Se
25 agita la mezcla a la temperatura ambiente durante una hora y después a 50°C durante 20 minutos. Después que se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente, se le añaden 30,3 g de 7-bromo-n-heptanoato de metilo, y se agita la mezcla a 50°C durante 2 días. Se evapora la mezcla de reacción de 60° a
30 75°C a presión reducida (4 mmHg) para separar el disolvente.

1 Se mezcla el residuo así obtenido con éter y una solución
acuosa de sulfato amónico saturada, y se agita la mezcla. Des
pues se separa la capa de disolvente orgánico de la mezcla y
se extrae la capa acuosa con éter. Se combinan la capa de di
5 solvente orgánico y el extracto etéreo, se lava con agua sa-
turada con sulfato amónico, se seca y despues se evapora para
eliminar el disolvente. El residuo así obtenido se purifica
por cromatografía en gel de sílice (disolvente: acetato de
etilo-metanol (20 : 1)). Se obtiene ℓ -5-(1-etoxi)etoximetil-7-
10 1-(6-metoxicarbonilhexil)-2-pirrolidona como aceite incoloro.

(3) Una solución de ℓ -5-(1-(etoxi)etoximetil)-1-
(6-metoxicarbonilhexilo)-2-pirrolidona obtenida antes y 1,5 g
de ácido p-toluensulfónico en 150 ml de metanol se agitan a
temperatura ambiente durante 17 horas. Se evapora la solu-
15 ción para eliminar el disolvente. Se disuelve el residuo en
acetato de etilo, y se lava la solución de acetato de etilo
con una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución
de sulfato amónico saturada, sucesivamente. Despues se seca
la solución y se evapora para eliminar el disolvente. El re-
20 siduo así obtenido se destila a presión reducida. Se obtiene
 ℓ -1-(6-metoxicarbonilhexil)-5-hidroximetil-2-pirrolidona co-
mo un aceite incoloro.

Rendimiento: 22,0 g P.e. 200 - 203°C/0,1 mmHg

$\alpha_D^{27,5}$ -9,4° (C = 2, etanol)

25 (4) Se añaden 7,0 g de trióxido de cromo a una
mezcla de 11,3 ml de piridina y 165 ml de diclorometano a
25°C bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Se agita la mezcla
a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade una
solución de 2,88 g de ℓ -1-(6-metoxicarbonilhexil)-5-hidroximetil-2-
30

1 metil-2-pirrolidona en 10 ml de diclorometano a la mezcla a
la temperatura ambiente. Entonces se agita la mezcla a la
temperatura ambiente durante 20 minutos, y se le añaden 4 ml
de isopropanol, y se continúa agitando dicha mezcla a la tem
5 peratura ambiente durante 20 minutos. Despues de la reacción
se recoge la capa de diclorometano por decantación. Se lava
el residuo con 200 ml de diclorometano con una fuerte agita-
ción, y se recoge de nuevo la capa de diclorometano por de-
cantación. Despues se lava el residuo dos veces con 100 ml
10 de éter y se recoge por decantación. Despues que se combinan
las capas de diclorometano y éter, se añaden 10 g de gel de
sílice y se evapora dicha mezcla para separar el disolvente.
Se coloca el polvo de gel de sílice así obtenido en la co-
lumna de 55 g de gel de sílice, y se sluye con acetato de
15 etilo-metanol (9 : 1). Se obtiene ℓ -1-(6-metoxicarbonilhexil)-
5-formil-2-pirrolidona como un aceite amarillo tenue.
Rendimiento: 1,54 g $[\alpha]_D^{22} -2,3^{\circ}$ (C = 2,04, etanol)

Ejemplo 2

20 (1) Se tratan 3,65 g de d-5-hidroximetil-2-pi-
rrolidona, 0,1 g de ácido tricloroacético y 16 ml de éter vi-
niletílico de la misma manera que la descrita en el Ejemplo
1-(1). Se obtiene d-5-[1-(etoxi)etoximetil]-2-pirrolidona co
mo aceite amarillo pálido.

25 Rendimiento: 5,45 g P.e. 119 - 121°C/0,2 mmHg

$[\alpha]_D^{24,5} +20,8^{\circ}$ (C = 2, etanol).

(2) Se tratan 2,0 g de d-5-[1-(etoxi)etoximetil]-
2-pirrolidona, 0,42 g de hidruro sódico de 65%, 2,13 g de
yoduro de potasio y 2,87 g de 7-bromo-n-heptanoato de metilo
30 en la misma manera que la descrita en el Ejemplo 1-(2). Se

1 obtiene d-5- $\sqrt{1}$ -(etoxi)-etoximetil $\sqrt{7}$ -1-(6-metoxicarbonilhexil)-
2-pirrolidona.

Rendimiento: 5,65 g (producto bruto).

5 (3) Se tratan 5,65 g de d-5- $\sqrt{1}$ -(etoxi)etoxime-
til $\sqrt{7}$ -1-(6-metoxicarbonilhexil)-2-pirrolidona y 0,3 g de áci-
do p-toluensulfónico de la misma manera que la descrita en
el Ejemplo 1-(3). Se obtiene d-1-(6-metoxicarbonilhexil)-5-
hidroximetil-2-pirrolidona como aceite incoloro.

Rendimiento: 1,42 g \sqrt{D} ²⁴ +8,9^g(C = 2,12, etanol).

10 (4) Se tratan 3,20 g de d-1-(6-metoxicarbonil-
hexil)-5-hidroximetil-2-pirrolidona, 7,75 g de trióxido de
cromo y 12,5 ml de piridina de la misma manera que la descri-
ta en el Ejemplo 1-(4). Se obtiene d-1-(6-metoxicarbonil-
hexil)-5-formil-2-pirrolidona como aceite amarillo tenue.

15 Rendimiento: 2,07 g \sqrt{D} ^{24,5} +2,2^g(C = 2,25, etanol)

Ejemplo 3

20 (1) Se suspenden 205 mg de hidruro sódico al 65%
en aceite mineral en 33 ml de dimetoxietano en atmósfera de
gas nitrógeno. Se añade una solución de 1,52 g de 2-oxo-octil-
fosfonato de dimetilo en 6 ml de dimetoxietano a la suspen-
sión con refrigeración por hielo. Se agita la mezcla a la mis-
ma temperatura durante 10 minutos y a temperatura ambiente
durante 15 minutos. Después que se enfría la mezcla en un ba-
25 ño de agua de hielo, se añade una solución de 1,49 g de d-1-
(6-metoxicarbonilhexil)-5-formil-2-pirrolidona en 6 ml de di-
metoxietano gota a gota a aquella, y después se agita la mez-
cla a la misma temperatura durante una hora y a la tempera-
tura ambiente durante 1,5 horas. Se añaden 50 ml de éter a la
30 mezcla. Después se lava la mezcla con una solución acuosa sa-

1 turada con sulfato amónico, se seca y evapora para eliminar
el disolvente. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente: acetato de etilo:benceno (6 : 1)). Se obtiene ester metílico del ácido
5 ℓ -20-metil-9,15-dioxo-13,14(trans)-didehidro-8-azaprostanoico como un aceite amarillo tenue.

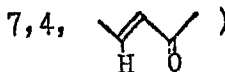
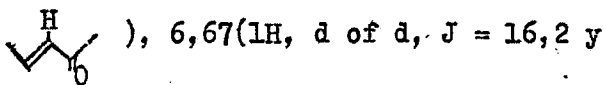
Rendimiento: 1,49 g (71,6 %)

Espectro IR:

10 $\gamma_{\text{max.}}^{\text{liq.}}(\text{cm}^{-1})$: 1735, 1700, 1690, 1635

Espectro RMN:

ppm(CDCl₃): 0,8 - 2,6(27H), 2,85 - 4,40(3H),
3,69(3H, s, O-CH₃), 6,30(1H, d, J = 16,2,



Análisis de masas:

m/e : 365(M⁺)

20 (2) Se añaden 0,24 g de borohidruro sódico gradualmente a una solución de 60 ml de metanol y 1,45 g de ester metílico del ácido ℓ -20-metil-9,15-dioxo-13,14(trans)-didehidro-8-azaprostanoico. La adición se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo seco-cloroformo. Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 50 minutos.
25 Después de la reacción se vierte la mezcla en 180 ml de agua de hielo. Después se satura la mezcla con sulfato amónico y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con una solución acuosa saturada de sulfato amónico, se seca y se
30 evapora para eliminar el disolvente. Se obtiene ester metíli-

1 co del ácido ℓ -20-metil-15 β -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico.

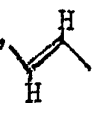
Rendimiento: 1,35 g.

5 El 8-azaprostanoato así obtenido se purifica por cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente: acetato de etilo-benceno-metanol (8 : 1 : 1) con lo que se obtiene ester metílico del ácido ℓ -20-metil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico (591 mg) y ester metílico del ácido ℓ -20-metil-15 β -hidroxi-13,14(trans)didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico (661 mg) como aceite incoloro. Los espectros IR y RMN y el análisis de masas de estos compuestos con idénticos uno de otro.

Espectro IR:

15 $\gamma_{\text{max.}}^{\text{liq.}}(\text{cm}^{-1})$: 3440, 1735, 1665

Espectro RMN:

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

20 Análisis de masas:

m/e: 367 (M⁺)

(3) Se añaden 5 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al 20% a una solución de 7,5 ml de metanol y 555 mg de ester metílico de ácido ℓ -20-metil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico. La adición se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno y enfriando con hielo. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la reacción se evapora la mezcla para eliminar el disolvente. Se acidifica el residuo con ácido clorhídrico concentrado con enfriamiento por hielo y el precipita-

25

30

1 do resultante se recoge por filtración. Se lava el precipitado con agua, se seca y se recristaliza de acetato de etilo. Se obtiene ácido ℓ -20-metil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico en forma de agujas incoloras.

5 Rendimiento: 400 mg (75 %)


P.f. 114 - 116°C $[\alpha]_D^{25}$ -5,6°(C = 1,0, etanol)

Espectro IR:

ν_{max} (cm⁻¹): 3150 - 2500, 1725, 1660

10 Espectro RMN:

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

5,55 - 5,74 (2H, )

Análisis de masas:

m/e : 353(M⁺)

15

(4) Se tratan 5,5 ml de una solución de hidróxido sódico al 20%, 598 mg de ester metílico de ℓ -20-metil-15 β -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico y 8,5 ml de metanol de la misma forma que se ha descrito en el párrafo (3). Después de la reacción se evapora la mezcla para eliminar el disolvente. Se acidifica el residuo con ácido clorhídrico concentrado con enfriamiento por hielo y se extrae con cloroformo. Se seca el extracto y se evapora para eliminar el disolvente. Después, se recristaliza el residuo así obtenido de acetato de etilo. Se obtiene ácido ℓ -20-metil-15 β -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico.

20

25

Rendimiento 280 mg (48,7 %) P.f. 82 - 83°C

$[\alpha]_D^{27}$ -28,0°(C = 0,5, etanol)

30

Los espectros IR y de RMN y los análisis de masas de este pro

1 ducto son idénticos a los del ℓ -15 κ -hidroxi compuesto obteni
do en el párrafo (3).

Ejemplo 4

5 (1) Se tratan 138 mg de hidruro sódico al 65%,
1,02 g de 2-oxo-octilfosfonato de dimetilo, 1,0 g de d-1-(6-
metoxicarbonilhexil)-5-formil-2-pirrolidona y 30 ml de dime-
toxietano de la misma forma que la descrita para el Ejemplo
3-(1). Se obtiene el ester metílico del ácido d-20-metil-
9,15-dioxo-13,14(trans)-didehidro-8-azaprostanico como un
10 aceite amarillo tenue.

Rendimiento: 1,05 g (73,2 %) Los espectros IR y de RMN y el
análisis de masas de este producto son idénticos a los del
correspondiente ℓ -isómero obtenido en el Ejemplo 3-(1).

15 (2) Se tratan 955 mg de ester metílico de ácido
d-20-metil-9,15-dioxo-13,14(trans)-didehidro-8-azaprostanico,
160 mg de borohidruro de sodio y 40 ml de metanol de la
misma manera que la descrita en el Ejemplo 3-(2). Se obtiene
ester metílico del ácido d-20-metil-15 ξ -hidroxi-13,14(trans)-
didehidro-9-oxo-8-azaprostanico. Rendimiento: 950 mg

20 El 8-azaprostanico así obtenido se purifica por
cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente: ace-
tato de etilo-benceno-metanol (8 : 1 : 1) con lo que se ob-
tienen ester metílico del ácido d-20-metil-15 κ -hidroxi-13,14-
(trans)-dehidro-9-oxo-8-azaprostanico (386 mg) y ester me-
25 tilico del ácido d-20-metil-15 β -hidroxi-13,14(trans)-didehi-
dro-9-oxo-8-azaprostanico (426 mg) como aceite amarillo,
respectivamente. Los espectros IR y de RMN y los análisis de
masas de estos productos son idénticos a los de los corres-
pondientes ℓ -isómeros obtenidos en el Ejemplo 3-(2).

30 (3) Se tratan 348 mg de ester metílico del ácido

1 d-20-metil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azapros-
tanoico, 3 ml de una solución acuosa de hidroácido sódico al
20% y 4,5 ml de metanol de la misma forma que la descrita en
el Ejemplo 3-(3). Se obtiene ácido d-20-metil-15 α -hidroxi-
5 13,14(trans)-9-oxo-8-azaprostanoico en forma de cristales.

Rendimiento: 231 mg (69%) P.f. 115 - 117°C

$[\alpha]_D^{25} + 5,6^{\circ}(C = 1,0, \text{ etanol})$

Los espectros IR y de RMN y análisis de masas de este produc-
to son idénticos a los del β -15 α -hidroxicompuesto obtenido
10 en el Ejemplo 3-(3).

(4) Se tratan 364 mg de ester metílico del ácido
d-20-metil-15 β -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azapros-
tanoico, 3 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al
20% y 4,5 ml de metanol de la misma manera que la descrita en
15 el Ejemplo 3-(3). Se obtiene ácido d-20-metil-15 β -hidroxi-
13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico en forma de
cristales.

Rendimiento: 192 mg (55%) P.f. 82 - 84°C

$[\alpha]_D^{27} - 27,5^{\circ}(C = 0,51, \text{ etanol})$

20 Ejemplo 5

(1) Se tratan 297,1 mg de hidruro de sodio al
65%, 2,33 g de 2-oxo-nonilfosfonato de dimetilo, 2,16 g de
 ℓ -1-(6-metoxi-carbonilhexil)-5-formil-2-pirrolidona y 64 ml
de dimetoxietano de la misma manera que la descrita en el
25 Ejemplo 3-(1). Se obtiene el ester metílico del ácido ℓ -20-
etil-9,15-dioxo-13,14(trans)-didehidro-8-azaprostanoico como
aceite incoloro.

Rendimiento: 2,275 g (70,9%) Análisis de masas, m/e: 379(M⁺)

(2) Se tratan 2,275 g del ester metílico del
30 ácido ℓ -20-etil-9,15-dioxo-13,14(trans)-didehidro-8-azapros-

1 tanoico, 364 mg de borohidruro de sodio y 180 ml de metanol
de la misma forma que la descrita en el Ejemplo 3-(2). Se ob-
tiene ester metílico del ácido ℓ -20-etil-15 ξ -hidroxi-13,14-
(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico como un aceite ama-
5 rillo pálido. Rendimiento: 2,20 g

El 8-azaprostanoato así obtenido se purifica por
cromatografía en capa fina (gel de sílice, disolvente:aceta-
to de etilo-benceno (2 : 1), con lo que se obtiene ester me-
tílico del ácido ℓ -20-etil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehi-
10 dro-9-oxo-8-azaprostanoico (957 mg) y ester metílico del
ácido ℓ -20-etil-15 β -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-
azaprostanoico (965 mg) como cristales, respectivamente. P.f
51 - 52°C (isómero 15 α) y 40 - 41°C (isómero 15 β). El análi-
sis de masas de estos compuestos es idéntico de uno a otro.

15 Análisis de masas:

m/e : 381 (M⁺)

(3) Se tratan 415 mg de ester metílico del ácido
 ℓ -20-etil-15 α -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azapros-
tanoico, 3 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al
20 20% y 6 ml de metanol de la misma manera que la descrita en
el Ejemplo 3-(3). Se obtiene ácido ℓ -20-etil-15 α -hidroxi-
13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico como prismas
transparentes incoloros.

Rendimiento: 336 mg(84 %) P.f. 76 - 77°C (recristalizado
25 de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo)

$[\alpha]_D^{30}$ -4,4°C (c = 1, etanol).

Análisis de masas:

m/e : 367 (M⁺)

(4) Se tratan 440 mg de ester metílico de ácido
30 ℓ -20-etil-15 β -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azapros

1 tancico, 3 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico al
20% y 6 ml de metanol de la misma manera que la descrita
en el Ejemplo 3-(3). Se obtiene ácido ℓ -20-etil-15 β -hidro
xi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico como pris-
5 mas transparentes incoloros.

Rendimiento: 342 mg P.f. 60 - 61°C (recristalizado de una
mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo)

$[\alpha]_D^{30}$ -27,4° (C = 1, etanol)

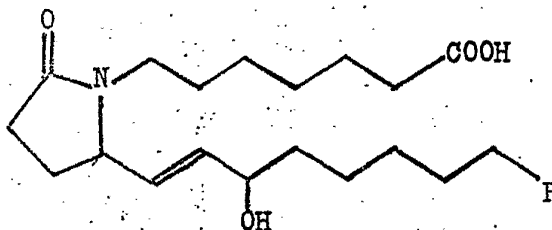
Análisis de masas:

m/e : 367(M⁺)

10 En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

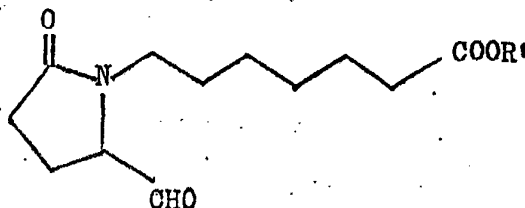
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un
15 derivado del ácido 8-azaprostanoico opticamente activo de
fórmula:

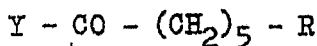


20 donde R es metilo o etilo o una sal farmacéuticamente acep-
table del mismo que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar una 1-alcoxicarbonilhexil-5-formil-2-
pirrolidona de fórmula:

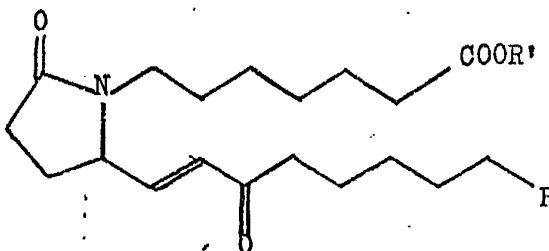


25 donde R' es alquilo inferior, con un compuesto de fórmula:



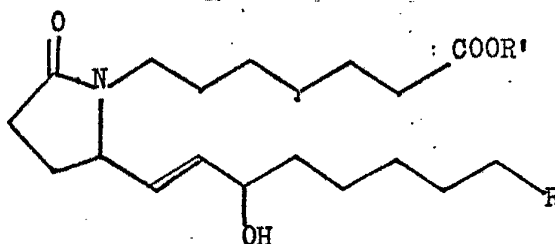
1 donde R es el definido anteriormente, Y es un grupo de
fórmula: $(R''O)_2OPCH_2-$ ó $(C_6H_5)_3P=CH-$ y R'' es alquilo infe-
rior,

(ii) someter a reacción de reducción el compuesto pirroli-
5 dona ópticamente activa resultante de fórmula:



10

donde R y R' son los definidos anteriormente, con un boro-
hidruro de metal alcalino para dar un derivado de 15 β -hi-
droxi-8-azaprostanato de fórmula:



15

20 donde R y R' son los definidos anteriormente

(iii) si se desea, someter dicho derivado de 8-azaprosta-
noato a cromatografía de gel de sílice para separar dicho
8-azaprostanato en cada uno de los 15 α - y 15 β -hidroxicom-
puesto del mismo.

25

(iv) someter a reacción de hidrólisis el derivado de 15-hi-
droxi-8-azaprostanato ópticamente activo así obtenido, y

(v) si se desea convertir posteriormente el (los) productos
(s) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Handwritten signature

30

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es metilo.

1 3. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R es etilo.

 4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el producto obtenido es el levo-isómero 15 α .

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el producto obtenido es el dextro-isómero 15 α .

 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el producto obtenido es el levo-isómero 15 β del deri-
vado reivindicado en la reivindicación 1.

10 7. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el producto obtenido es el dextro-isómero 15 β .

 8. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 a
7 en el que R es metilo.

15 9. Un procedimiento según las reivindicaciones 4 a
7 en el que R es etilo.

 10. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el producto obtenido es el ácido ℓ -20-metil-15 α -hidro-
xi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico.

20 11. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el producto obtenido es el ácido d-20-metil-15 α -hidro-
xi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico.

 12. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el producto obtenido es el ácido ℓ -20-metil-15 β -hidro-
xi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico.

25 13. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el producto obtenido es el ácido d-20-metil-15 β -hidro-
xi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico.

30 14. Un procedimiento según la reivindicación 3,
donde el producto obtenido es el ácido ℓ -20-etil-15 α -hidro-
xi-13,14-(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico.

1

15. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el producto obtenido es el ácido ϵ -20-etil-15 β -hidroxi-13,14(trans)-didehidro-9-oxo-8-azaprostanoico.

5

16. El procedimiento, según la reivindicación 1, donde la condensación se lleva a cabo a 0 $^{\circ}$ a 30 $^{\circ}$ C en una atmósfera de gas inerte, la reducción se lleva a cabo a -30 $^{\circ}$ a 25 $^{\circ}$ C y la hidrólisis se realiza por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino a -5 $^{\circ}$ a 30 $^{\circ}$ C.

10

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

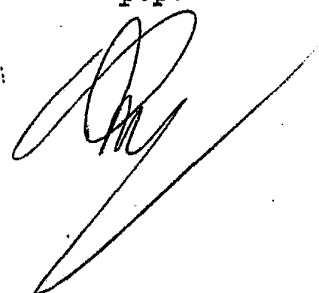
15

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

Madrid, 6 octubre 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25



30