

ES 464573 (16) A1
FECHA DE PRESENTACION
29 NOV. 1977



ESPAÑA

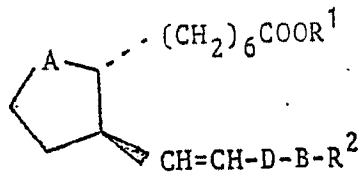
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

5 DIC. 1978

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 26 54 113.9			(32) FECHA 29 de noviembre de 1.976			(33) PAIS Alemania.		
(47) FECHA DE PUBLICIDAD			(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K			(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(54) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS PROSTAGLANDINICOS								
(71) SOLICITANTE (S) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.								
(72) INVENTOR (ES) Dr. Manfred Baumgarth, Dr. Dieter Orth, Dr. Hans-Eckart Raduns, Dr. Reinhard Lissner, Jürgen Maisenbacher.								
(73) TITULAR (ES)								
(74) REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO.								

La invención se refiere a compuestos prostaglandínicos de fórmula I



5. donde A y D significan grupos carbonilo cetalizados, B significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}_2\text{O}-$, R^1 significa H o alquilo con 1 - 4 átomos de carbono y R^2 significa alquilo con 3 a 5 átomos de carbono, fenilo, o fenilo sustituido 1 a 3 veces por F, Cl, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 o alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, sus compuestos simétricos y mezclas racémicas y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos.
- 10.

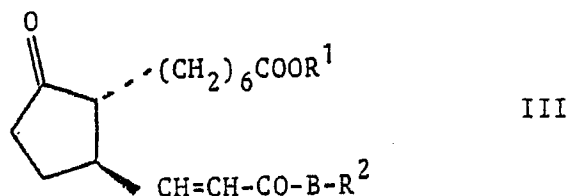
- El cometido de la presente invención es la creación de nuevos compuestos que se puedan emplear ante todo ventajosamente para la preparación de medicamentos. Este cometido se solucionó por el hallazgo de los nuevos compuestos de fórmula I.
- 15.

- Se ha descubierto que los compuestos prostaglandínicos de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, ante todo, propiedades inhibitoras de la agregación y adhesión de trombozitos, que se pueden demostrar, por ejemplo, en analogía al método de Born, Nature (London), 194, 927 (1962).
- 20.

- Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.
- 25.

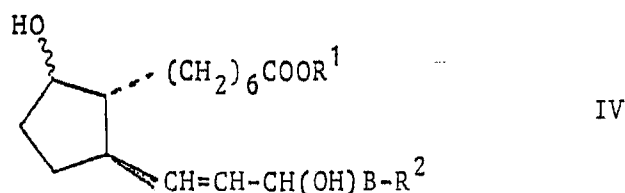
Los compuestos de fórmula I se pueden emplear también para la obtención de otros compuestos prostaglandínicos.

5. Así es posible, por ejemplo, transformarlos mediante tratamiento con ácidos acuosos incluidos, preferentemente ácidos minerales acuosos, tales como HCl o H₂SO₄, pero también con ácidos orgánicos acuosos tales como ácido oxálico o ácido p-toluenosulfónico en las dicetonas de fórmula III



donde B, R¹ y R² tienen el significado arriba indicado, sus compuestos simétricos y mezclas racémicas.

10. Los compuestos de fórmula III se pueden transformar a su vez, por ejemplo, por reacción con agentes reductores, tales como hidruro de sodio-boro, en los compuestos dihidroxi de fórmula IV



15. donde B, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados, sus compuestos simétricos y mezclas racémicas.

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I donde A, B, D, R¹ y R² tienen los significados arriba indicados.

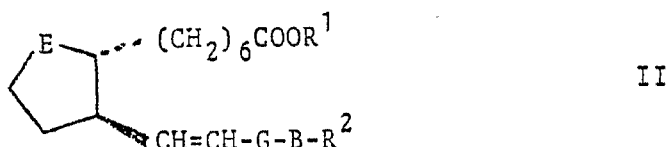
20. En la fórmula I y en las demás fórmulas de esta solicitud se ha dibujado el enlace en la posición α por línea de puntos y por línea de trazo grueso el enlace en la posición β . Los enlaces que se encuentran en la posición α ó β están

caracterizados por una línea ondulada.

Los compuestos de fórmula I contienen como mínimo dos átomos de carbono asimétricos en el penta-anillo, Pero también se pueden presentar otros centros de asimetría, por ejemplo, cuando R^2 significa un resto alquilo ramificado con 3 - 5 átomos de carbono. Los compuestos de fórmula I se pueden presentar por lo tanto en un gran número de formas estereoisómeras; por regla general se presentan como mezclas racémicas juntos con sus compuestos simétricos.

Objeto de la invención son, además de los distintos racematos y las mezclas racémicas también los isómeros ópticamente activos de fórmula I, así como sus compuestos simétricos.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula I, que consiste en que un compuesto de fórmula II



donde E y G significan grupos carbonilo libres o cetalizados y como mínimo uno de los restos E y G es un grupo carbonilo libre, y B, R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados,

se hace reaccionar con un agente cetalizador y/o en que un compuesto obtenido de fórmula I ($R^1 = H$) se transforma por reacción con un agente esterificador en otro compuesto de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 - 4 átomos de carbono), ó en que un compuesto obtenido de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 - 4 átomos

de carbono) se transforma con un agente saponificador en otro compuesto de fórmula I ($R^1 = H$), o en que un compuesto obtenido de fórmula I ($R^1 = H$) se transforma por reacción con una

base en una de sus sales fisiológicamente compatibles, o de una de sus sales se libera por reacción con un ácido.

5. Asimismo son objeto de la invención los agentes que contienen los excipientes y sustancias auxiliares usuales en la farmacia, caracterizados porque contienen como mínimo un compuesto de fórmula general I.

10. Objeto de la invención es también un procedimiento para la obtención de los medios anteriormente mencionados, caracterizado porque como mínimo un compuesto de fórmula general I se lleva junto con como mínimo una sustancia excipiente o auxiliar usual en la farmacia y en caso dado junto con una ulterior sustancia activa a una forma de dosificación adecuada.

15. En los medios mencionados se trata ante todo de preparados farmacéuticos que se pueden emplear en procedimientos terapéuticos.

20. R^1 significa en las fórmulas anteriores, además de hidrógeno, ante todo un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono. Estos restos alquilo estarán preferentemente sin ramificar. Especialmente adecuado es el resto etilo. Otros restos alquilo R^1 pueden ser: metilo, propilo isopropilo, butilo sec.-butilo, isobutilo o terc.-butilo.

25. R^2 significa preferentemente un resto alquilo con 3 - 5 átomos de carbono, especialmente un resto alquilo sin ramificar con 3 - 5 átomos de carbono, tal como propilo, butilo o pentilo; otros restos alquilo R^2 pueden ser: isopropilo, isobutilo, isopentilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metilbutilo o neopentilo.

30. R^2 significa también fenilo o fenilo sustituido una, dos o tres veces por F, Cl, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 o alquilo con

1 - 3 átomos de carbono, Cuando R^2 es un resto fenilo sustituido entonces estará preferentemente sustituido una sola vez encontrándose el sustituyente en la posición *o*, especialmente sin embargo en la posición *m* ó *p*.

5. R^2 es por lo tanto preferentemente también *m*-fluorfenilo, *p*-fluorfenilo, *m*-clorofenilo, *p*-clorofenilo, *m*-hidroxifenilo, *p*-hidroxifenilo, *m*-metoxifenilo, *p*-metoxifenilo, *m*-etoxifenilo, *p*-etoxifenilo, *m*-trifluormetilfenilo, *p*-trifluormetilfenilo, *o* tolilo, *m*-tolilo, *p*-tolilo, *p*-etilfenilo, *p*-isopropilfenilo, pero también, por ejemplo, 2,4-dicloro-, 3,4-dicloro-, 2,4-dimetil-, 3,4-dimetil-, 2,4-dimetoxi-, 2,3-dimetoxi-, 2,4,6-trimetil- o 3,4,5-trimetoxifenilo.

15. A y D pueden ser iguales o diferentes y significan grupos carbonilo cetalizados. Además de grupos cetálicos abiertos con un total de hasta 5 átomos de carbono entran también en consideración los grupos cetálicos, cíclicos con un total de hasta 6 átomos de carbono. Cetales preferentes son los dimetilcetales, tales como los dietilcetales, y etilencetales. En detalle sean mencionados los siguientes grupos A y D: dimetoximetileno, dietoximetileno, etoxi-metoximetileno, 1,3-dioxolan-2,2-diilo, 3-metil-1,3-dioxolan-2,2-diilo y 1,3-dioxan-2,2-diilo. Tienen preferencia aquellos compuestos de fórmula I donde los restos A y D son iguales.

25. B significa preferentemente $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{O}-$. Además B significa también $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$. B significa junto con R^2 preferentemente un resto alquilo sin ramificar con 4 - 7 átomos de carbono, especialmente con 5 átomos de carbono.

30. Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I donde como mínimo uno de los símbolos R^1 , R^2 , A, B y

- D tienen uno de los significados indicados anteriormente como preferentes. Algunos de estos grupos preferentes de compuestos se pueden caracterizar por las fórmulas parciales Ia hasta Ii mencionadas a continuación que, por lo demás, corresponden a
5. la fórmula I y donde los símbolos no especificados tienen los significados indicados en la fórmula I, donde sin embargo, en Ia A = D significan dimetoximetileno, dietoximetileno o 1,3-dioxolan-2,2-diilo;
10. en Ib B significa metileno o etileno y R² significa butilo o pentilo;
- en Ic B significa metileno o -CH₂O- y R² significa fenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-fluorfenilo, m-trifluor-
metilfenilo, m-metoxifenilo o p-metoxifenilo;
15. en Id A = D significa dimetoximetileno, dietoximetileno, o 1,3-dioxolan-2,2-diilo, B significa metileno o etileno y R² significa butilo o pentilo;
- en Ie A = D significa 1,3-dioxolan-2,2-diilo, B significa metileno o etileno y R² significa butilo o pentilo;
20. en If A = D significa 1,3-dioxolan-2,2-diilo, B-metileno y R² significa butilo;
- en Ig A = D significa dimetoximetileno, dietoximetileno, o 1,3-dioxolan-2,2-diilo, B significa metileno o -CH₂- y R² significa fenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-fluorfenilo, m-trifluor-
metilfenilo, m-metoxifenilo o p-metoxifenilo;
25. en Ih A = D significa dimetoximetileno, dietoximetileno, o 1,3-dioxolan-2,2-diilo, B significa -CH₂O- y R² significa fenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-fluorfenilo, m-trifluor-
metilfenilo, m-metoxifenilo o p-metoxifenilo;
30. en Ii A = D significa 1,3-dioxolan-2,2-diilo, B significa

$-\text{CH}_2\text{O}-$ y R^2 significa fenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-fluorfenilo, m-trifluormetilfenilo, m-metoxifenilo o p-metoxifenilo.

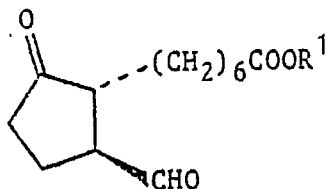
5. La obtención de los compuestos de fórmula I se efectúa por lo demás según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) y esto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas.
10. Aquí se puede hacer también uso de otras variantes no mencionadas con más detalle.

15. Los productos de partida de fórmula II son en parte conocidos, en parte nuevos; se pueden obtener, como más abajo se indica con detalle, según métodos en sí conocidos, en caso deseado también in situ y esto no aislandolos de la mezcla de reacción sino haciendolos reaccionar inmediatamente a los compuestos de fórmula I.

20. En los compuestos de fórmula II tienen R^1 , R^2 y B los significados indicados en la fórmula I, especialmente los mencionados como preferentes. E y G significan grupos carbonilo libres o cetilizados donde como mínimo uno de los restos E y G ha de ser un grupo carbonilo libre. En caso de que uno de los restos E ó G signifique un grupo carbonilo cetilizado entonces se trata de uno de los grupos carbonilo cetilizados más arriba mencionados para A o bien D. Veáanse especialmente señalados aquellos compuestos de fórmula II donde ambos grupos E y G significan grupos carbonilo libres. Los nuevos compuestos de fórmula II se pueden obtener en analogía a los
- 25.
30. compuestos conocidos de fórmula II según métodos standard co-

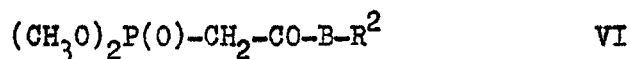
nocidos por la literatura a partir de productos previos conocidos. Así se puede hacer reaccionar, por ejemplo, el ácido 7-(2-formil-5-oxo-ciclopentil)-heptánico o bien su éster de alquilo inferior de fórmula Va

5.



Va

donde R¹ tiene el significado arriba indicado, por ejemplo, con un fosfonatodimetílico de fórmula VI

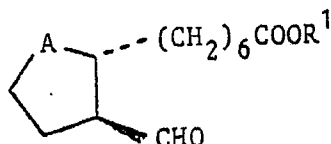


10.

donde R² y B tienen los significados arriba indicados. Los fosfonatos de fórmula VI son conocidos, por ejemplo, por la publicación alemana DOS 25 08 995, especialmente el ejemplo 1; los nuevos fosfonatos de fórmula VI se pueden obtener según el método allí indicado.

15.

Pero también se pueden hacer reaccionar los ácidos 7-(2-formil-5-oxo-ciclopentil)-heptánicos cetalizados o bien sus ésteres de fórmula Vb



Vb

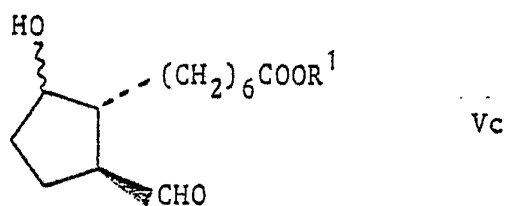
20.

donde R¹ y A tienen el significado arriba indicado, con un fosfonato de fórmula VI a uno de los compuestos de partida de fórmula II deseados, donde el grupo carbonilo del anillo ciclopentánico ya está cetalizado. Los compuestos de fórmula Vb ya son en parte conocidos, por ejemplo, por Tetrahedron

Letters, 1972, 3815, o se puede obtener en analogía al método allí descrito.

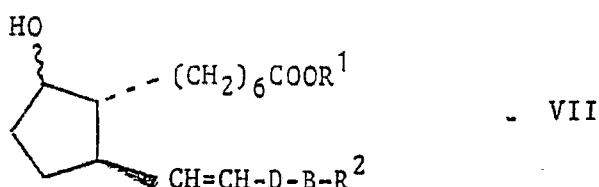
Finalmente también es posible hacer reaccionar el ácido 7-(2-formil-5-hidroxi-ciclopentil)-heptánico o bien su éster de fórmula Vc

5.



donde R¹ tiene el significado arriba indicado, con un fosfonato de fórmula VI, oxidar el ciclopentanol obtenido bien directamente a un compuesto de fórmula II, donde E = G significa el grupo carbonilo libre, o primeramente hacer reaccionar con un agente catalizador a un compuesto de fórmula VII

10.



donde R¹, R² B y D tienen los significados arriba indicados, y transformar éstos por tratamiento con un agente oxidante en un compuesto de partida de fórmula II.

15.

Compuestos de partida de fórmula II conocidos se describen, por ejemplo, en la publicación alemana DOS 22 31 244, especialmente en el ejemplo 3 (E = G significa grupo carbonilo libre) y en la publicación alemana DOS 23 53 788 (allí especialmente los compuestos de fórmula III), donde se mencionan los compuestos de fórmula II donde E significa 1,3-dioxolan-2,2-diilo y G significa el grupo carbonilo

20.

libre.

- En los medios catalizantes se trata, por ejemplo, de alcoholes monovalentes, tal como metanol o etanol, o de alcoholes divalentes con hasta 5 átomos de carbono. Alcoholes divalentes preferentes con hasta 5 átomos de carbono son, especialmente, etilenglicol, propan-1,3-diol y 2,2-dimetil-propan-1,3-diol pero también propan-1,2-diol y butan-2,3-diol; además entran en consideración, como dioles, por ejemplo butan-1,2-diol, 2-metil-propan-1,2-diol, 2-metil-propan-1,3-diol y butan-1,3-diol. Como agentes catalizantes entran además en consideración los ortoésteres de trimetilo o trietilo, preferentemente el ortoformiato de trimetilo o el ortoformiato de trietilo. Además, agentes de catalización adecuados son los cetales de las cetonas inferiores, especialmente de la acetona o de la butanona (que se pueden obtener, por ejemplo, como CH_3ACH_3 o bien $\text{C}_2\text{H}_5\text{ACH}_3$). En detalle sean mencionados: acetondimetilcetal, acetondietilcetal, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano, 2,2-dimetil-1,3-dioxano y 2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxano.

- La reacción de un compuesto de fórmula II con uno de los agentes catalizadores antes mencionados se efectúa preferentemente en presencia de catalizadores ácidos. Catalizadores ácidos adecuados son, por ejemplo, los ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos Lewis tales como trifluoruro de boro, pero también ácidos orgánicos fuertes, ante todo los ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico.

- La reacción de un compuesto de fórmula II con un medio catalizante se puede realizar con o sin disolvente. Em-

- pleando como agente cetálico uno de los alcoholes mono- o divalentes antes mencionados entonces es especialmente ventajoso emplear alcohol en exceso como disolvente. Como en la cetálicación se trata de una reacción de equilibrio es conveniente que el agua que se forme sea retirada en forma continua de la mezcla de reacción. Esto se logra, por ejemplo, mediante adición de benceno a la mezcla de reacción y destilación azeotrópica. Empleando como agente cetálico un ortoéster o un cetal de una cetona inferior entonces se trata en esta reacción de una recetálicación en la que no se forma ningún agua. Pero también en esta variante se trabaja ventajosamente en presencia de agente cetálico en exceso como disolvente. Al emplear un ortoéster es especialmente ventajoso emplear adicionalmente metanol o bien etanol como disolvente. La recetálicación con un cetal de una cetona inferior se efectúa ventajosamente retirando la cetona inferior que se forma de la mezcla de reacción en forma continua por destilación. Por regla general se trabaja a temperatura más elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.
5. Los tiempos de reacción se encuentran entre unas 4 horas y unas 20 horas.
10. Los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) se pueden esterificar según métodos conocidos con un agente esterificador. Como agente esterificador se emplean, por ejemplo, alcoholes con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico y orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido trifluoroacético, un ácido sulfónico, tal como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, o un intercambiador de iones ácido, diazoalcanos, con hasta
15. 4 átomos de carbono, preferentemente diazometano, olefinas
- 20.
- 25.
- 30.

- (por ejemplo isobutileno), preferentemente en presencia de catalizadores ácidos (por ejemplo $ZnCl_2$, BF_3 , H_2SO_4 , ácido aril sulfónico, ácido pirofosfórico, ácido bórico, ácido oxálico), haluros alquílicos con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente bromuros, tales como bromuro de etilo, propilo, isopropilo o butilo, pero también los correspondientes cloruros o ioduros, éster alquílico de ácido carboxílico o ácido sulfónico, pudiendo ser arbitrario el resto ácido, y conteniendo el resto alquilo hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metil-, etil-, propil-, isopropil-, o butil- acetato, -formiato, -metil sulfonato, -etilsulfonato o -p-toluenosulfonato y en especial también ésteres de ácido dialquilsulfúrico con hasta 4 átomos de carbono, tales como dimetilsulfato o dietilsulfato.

- Se esterifica en un disolvente inerte adecuado, preferentemente anhidro, por ejemplo en un éter, tal como dietiléter o THF, en un alcohol, preferentemente en un alcohol inferior ramificado o sin ramificar, tal como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico o butanol; pero también en un hidrocarburo, tal como éter de petróleo, hexano, benceno o tolueno, o mezclas de estos disolventes a temperaturas entre -10° y 85° .

- Los tiempos de reacción se encuentran por regla general entre 30 minutos y 24 horas. Debido a la sensibilidad de los grupos cetálicos contra ácidos especialmente acuosos, se debe prestar especial atención a un secado total de los disolventes; pero tampoco entonces se pueden excluir totalmente reacciones secundarias indeseadas; así se pueden presentar recetalizaciones. Una esterificación se efectúa por lo tanto preferentemente con ayuda de diazoalcanos.

- Empleando metanol o etanol como agentes cetali-

zantes se obtienen de los compuestos II ($R^1 = H$) por regla general los correspondientes ésteres de fórmula I ($R^1 = CH_3$ ó C_2H_5).

5. La saponificación de los compuestos de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 - 4 átomos de carbono) a otros compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) se logra según métodos en sí conocidos por reacción con bases acuosas, por ejemplo, soluciones acuosas de hidróxidos o carbonatos de metal alcalino, tales como NaOH, KOH ó Na_2CO_3 .

10. Los ácidos carboxílicos libres de fórmula I ($R^1 = H$) se pueden transformar por reacción con una base en una de sus sales metálicas ó bien amónicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además:

15. las sales amónicas sustituidas, tales como las sales dimetil- y dietilamónicas, monoetanol-, dietanol- y trietanolamónicas, ciclohexilamónicas, dicitclohexilamónicas y dibenciletilendiamónicas. A la inversa, los ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas por tratamiento con

20. ácidos, ante todo ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico o sulfúrico. Debido a la sensibilidad al ácido de los grupos cetil se ha de evitar que la mezcla de reacción reaccione en forma ácida. Convenientemente se extrae por lo tanto la solución de la sal con ácido hasta el punto de equivalencia.

25. Los compuestos de fórmula I se derivan del ácido prostánico cuyo nombre racional es ácido 7-(2-octilciclopentil)-heptánico. En especial se trata en los compuestos de fórmula I de derivados del ácido 13-prosténico, que se pueden denominar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -(1-trans-octenil)-ciclopentil- $\sqrt{7}$ -heptánico.

30.

Los compuestos de fórmula I se denominan en esta solicitud como derivados del ácido 13-prosténico donde el enlace doble siempre está configurado en la posición trans sino se indica expresamente lo contrario.

5. Los compuestos de fórmula I tienen, como ya se ha explicado, por lo general varios centros de asimetría, siempre sin embargo como mínimo dos. Se obtiene, por lo tanto, en la mayoría de los casos, como mezclas de distintas formas esteroisómeras, es decir, como racematos o por regla general como mezclas de racematos. Como varios racematos pueden ser diastereómeros entre sí se pueden aislar de sus mezclas y obtener en forma pura en base de sus propiedades físicas distintas, por ejemplo, por recristalización en disolventes adecuados (donde en lugar de los compuestos mismos también se pueden emplear derivados de buena cristalización), por separación destilativa, especialmente sin embargo con ayuda de métodos cromatográficos, entrando en consideración tanto los métodos de cromatografía por adsorción o cromatografía por distribución, así como las formas mixtas.

10. Los racematos se pueden separar en sus antípodas ópticos según un gran número de métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura. Se da preferencia al método de la separación química. Según esto se forman de la mezcla racémica por reacción con un agente auxiliar ópticamente activo los diastereómeros.

15. Así se puede hacer reaccionar, en caso dado, una base ópticamente activa con el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo se pueden formar las sales diastereómeras de los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) con aminas ópticamente activas, tales como quinina, brucina, 1-feniletilamina,

- 1-(α -naftil)-etilamina o aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina. En forma similar se pueden obtener los éster-diastereómeros por esterificación de los compuestos de fórmula I ($R^1 = H$) con alcoholes ópticamente activos, tales como borneol, mentol, octanol-2. La diferencia en la solubilidad de las sales o bien ésteres diastereómeros obtenidos permite la cristalización selectiva de una de las formas y la regeneración de la mezcla de los compuestos ópticamente activos correspondientes.
- 5.
10. Además es naturalmente posible obtener compuestos ópticamente activos según el método descrito empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.
- Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden mezclar con, como mínimo, un excipiente o material de carga
15. sólido, líquido y/o semilíquido usual en la farmacia. Las mezclas de los compuestos de fórmula I con los excipientes y materiales de carga usuales en la farmacia se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como materiales de carga entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para aplicación parenteral, enteral (por ejemplo oral) o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos de fórmula I, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, lactosa,
20. féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina, colesteroína. Para la aplicación oral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o gotas, para la aplicación rectal los supositorios; para la aplicación parenteral preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además las
25. suspensiones, emulsiones o implantados; para la aplicación to-
- 30.

pical los ungüentos, cremas y polvos.

- Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y los liofilizados obtenidos emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar en caso dado esterilizados y contener agentes auxiliares, tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Asimismo pueden, si se desea, contener una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, una o varias vitaminas.

- Los compuestos de fórmula I se administran preferentemente en una dosificación de 0,01 hasta 200 mg, ante todo 0,1 hasta 100 mg, especialmente 0,5 hasta 50 mg por unidad de dosificación; la dosificación depende de la especie tratada, de la forma de aplicación y de la finalidad del tratamiento, por lo tanto los valores arriba indicados se pueden no alcanzar o bien sobrepasar.

- Los espectros infrarrojos (IR) se caracterizaron por indicación de las bandas principales (como película).

- Los espectros de resonancia magnética-nuclear (RMN) se midieron en $CDCl_3$ contra tetrametilxilano y se caracterizaron por indicación de las señales en ppm; aquí significa m = multiplet, q = cuartet, t = triplet, d = duplet y s = singlet.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la preparación de medicamentos.

EJEMPLO 1

- Una mezcla de 2 g de 9,9-etilendioxi-15-oxo-13-

5. prostenato de etilo, 100 cc de benceno seco, 10 cc de etilenglicol y 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico se hierve durante 20 horas en el separador de agua, se diluye, después de enfriar con 100 cc de dietiléter y se lava con solución acuosa de NaHCO_3 , y agua, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/diisopropiléter) se obtiene el 9,9; 15,15-bis(etilendioxy)-13-prostenato de etilo.

10. IR : 1730 y 1460 cm^{-1} ;
 RMN : 5,71 (q), 5,32 (d), 4,13 (q), 3,19 (m).

15. Análogo al ejemplo 1 se obtienen de los correspondientes derivados de ácido 9,9-etilendioxi-15-oxo-13-prosténico de fórmula II, por reacción con etilenglicol, los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 2 hasta 43:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
20. 2	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-metil-13-prostenato de etilo,
3	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo,
4	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-20-metil-13-prostenato de etilo,
5	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-20-etil-13-prostenato de etilo,
6	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16,20-dimetil-13-prostenato de etilo,
25. 7	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16,16,20-trimetil-13-prostenato de etilo,
8	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-metil-20-etil-13-prostenato de etilo,
9	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16,16-dimetil-20-etil-13-prostenato de etilo,
30. 9	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16,16-dimetil-20-etil-13-prostenato de etilo,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
10	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-fenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
11	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-p-fluorfenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
5.	12 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-m-fluorfenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
13	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-p-clorofenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
14	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-m-clorofenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
10.	15 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-o-clorofenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
16	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-m-trifluormetil-fenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
17	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-p-hidroxifenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
15.	18 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-m-hidroxifenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
19	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-p-metoxifenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
20	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-m-metoxifenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
20.	21 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-p-etoxifenil-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
22	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-(2,4-dimetoxifenil)-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
23	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-(2,4-diclorofenil)-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
25.	24 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-17-(3,4,5-trimetoxifenil)-18,19,20-tris-nor-13-prostenato de etilo,
25	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-fenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
30.	26 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-p-fluorfenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I	
27	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-fluorfenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,	
5.	28	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-p-clorofenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
	29	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-clorofenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
10.	30	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-trifluorometilfenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
	31	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-hidroxifenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
15.	32	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-p-metoxifenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
	33	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-metoxifenil-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
	34	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-fenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-12-prostenato de etilo,
20.	35	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-p-fluorfenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
	36	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-fluorfenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
25.	37	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
	38	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
30.	39	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
40	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-hidroxifenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
41	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-p-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
5. 42	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-m-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo,
43	9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-16-(2,4-diclorofenoxi)-17,18,19,20-tetraquisnor-13-prostenato de etilo.
<u>EJEMPLO 44</u>	
10.	<p>De una mezcla de 1g de 9,9-etilendioxi-15-oxo-13-prostenato de etilo, 20 cc de 2-etil-2-metildioxolano y 15 cc de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico se separan por destilación en el transcurso de dos horas 15 cc de disolvente, el producto de reacción se mezcla con 30 cc de solución acuosa saturada de NaHCO_3, se extrae con dietiléter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4, el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo por cromatografía se obtiene el 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prostenato de etilo.</p>
15.	
20.	<p>IR : 1730 y 1460 cm^{-1}; RMN : 5,71 (q), 5,32 (d); 4,13 (q), 3,19 (m).</p>
<u>EJEMPLO 45</u>	
25.	<p>Una mezcla de 500 mg de 9,15-dioxo-13-prostenato de etilo, 15 cc de benceno seco, 1cc de etilenglicol y 5 mg de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico se hierve durante 16 horas en el separador de agua, después de enfriar se diluye con 100 cc de dietiléter, se lava con solución acuosa de NaHCO_3 y agua, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4, el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo por cromatografía (gel de sílice/diisopropiléter) se obtiene el 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)13-prostenato de etilo.</p>
30.	

IR: 1730 y 1460 cm^{-1} ;

RMN: 5,71 (q), 5,32 (d), 4,13 (q), 3,19 (m).

EJEMPLO 46

5. De una mezcla de 0,96 y de 9,15-dioxo-13-prostenato de etilo, 20 cc de 2-etil-2-metildioxolano y 15 cc de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico se separan por destilación en el transcurso de dos horas 15 cc de disolvente, el producto de reacción se mezcla con 30 cc de solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se extrae con dietiléter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , el disolvente se separa por destilación, y después de purificar el residuo cromatográfico se obtiene el 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prostenato de etilo.

IR: 1730 y 1460 cm^{-1} ;

RMN: 5,71 (q), 5,32 (d), 4,13 (q), 3,19 (m).

15. Análogo al ejemplo 45 se obtienen el 9,15-dioxo-13-prostenato de etilo por ebullición con un alcohol adecuado como agente catalizador en presencia de ácido p-toluenosulfónico los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 47 hasta 51:

20.	Ejemplo	Compuesto de fórmula I
	47	9,9; 15,15-bis(trimetilendioxi)-13-prostenato de etilo,
	48	9,9; 15,15-bis(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-13-prostenato de etilo,
25.	49	9,9; 15,15-bis(propilendioxi)-13-prostenato de etilo,
	50	9,9; 15,15-tetrametoxi-13-prostenato de etilo,
	51	9,9; 15,15-tetraetoxi-13-prostenato de etilo.

30. Análogo al ejemplo 1 se obtienen del 9,9-etilendioxi-15-oxo-13-prostenato de etilo, por reacción con un alcohol adecuado como agente catalizador, en presencia de ácido

p-toluenosulfónico, los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 52 hasta 56:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
5.	52 9,9-etilendioxi-15,15-trimetilendioxi-13-prostenato de etilo,
	53 9,9-etilendioxi-15,15-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-13-prostenato de etilo,
	54 9,9-etilendioxi-15,15-propilendioxi-13-prostenato de etilo,
	55 9,9-etilendioxi-15,15-dimetoxi-13-prostenato de etilo,
10.	56 9,9-etilendioxi-15,15-dietoxi-13-prostenato de etilo,

Análogo al ejemplo I se obtiene de 9,9-trimetilendioxi-15-oxo-13-prostenato de etilo, por reacción con un alcohol adecuado como agente catalizador en presencia de ácido p-toluenosulfónico los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 57 hasta 61:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
	57 9,9-trimetilendioxi-15,15-etilendioxi-13-prostenato de etilo,
20.	58 9,9-trimetilendioxi-15,15-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-13-prostenato de etilo,
	59 9,9-trimetilendioxi-15,15-propilendioxi-13-prostenato de etilo,
	60 9,9-trimetilendioxi-15,15-dimetoxi-13-prostenato de etilo,
25.	61 9,9-trimetilendioxi-15,15-dietoxi-13-prostenato de etilo.

Análogo al ejemplo 1 se obtienen de 9,9-dietoxi-15-oxo-13-prostenato de etilo, por reacción con un alcohol adecuado como agente catalizador en presencia de ácido p-toluenosulfónico los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 62 hasta 66:

30.

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
62	9,9-dietoxi-15,15-etilendioxi-13-prostenato de etilo,
63	9,9-dietoxi-15,15-trimetilendioxi-13-prostenato de etilo,
5.	64 9,9-dietoxi-15,15-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-13-prostenato de etilo,
65	9,9-dietoxi-15,15-propilendioxi-13-prostenato de etilo,
66	9,9-dietoxi-15,15-dimetoxi-13-prostenato de etilo.
10.	<u>EJEMPLO 67</u>
15.	<p>Una mezcla de 2 g de 9-oxo-15,15-etilendioxi-13-prostenato de metilo (obtenible de 7-(2-formil-5-oxo-ciclopentil)-heptanato de metilo por reacción con dimetil-2,2-etilendioxiheptil-fosfonato en presencia de NaH), 100 cc de benceno seco, 10 cc de etilenglicol y 0,2g de ácido p-toluenosulfónico se hierve durante 12 horas en el separador de agua, después de enfriar se diluye con 100 cc de dietiléter, se lava con solución acuosa de NaHCO₃ y agua, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/diisopropiléter) se obtiene el 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prostenato de metilo.</p>
20.	<u>EJEMPLO 68</u>
25.	<p>Una mezcla de 1,5 g de 9-oxo-15,15-etilendioxi-13-prostenato de metilo, 20 cc de trimetoximetano y 3 gotas de H₂SO₄ concentrado se hierve durante 6 horas, en el transcurso de dos horas se separan por destilación 15 cc del disolvente, el residuo se diluye con 30 cc de dietiléter, se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y H₂O, se seca sobre MgSO₄, el disolvente se separa por destilación y después de purificar</p>
30.	

cromatográficamente el residuo (gel de sílice/diisopropiléter) se obtiene el 9,9-dimetoxi-15,15-etilendioxi-13-prostenato de metilo.

EJEMPLO 69

5. Una mezcla de 2,6 g de ácido 9,15-dioxo-13-prosténico, 100 cc de benceno, 0,3 g de ácido metanosulfónico y 20 cc de etanol se hierve durante 17 horas en el separador de agua, después de enfriar se diluye con 100 cc de dietiléter, se lava con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y agua, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/diisopropiléter) se obtiene el 9,9;15,15-tetraetoxi-13-prostenato de etilo.

EJEMPLO 70

15. (a) una mezcla de 0,9 g de 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prostenato de etilo, 60 cc de dioxano, 40 cc de H_2O y 0,08 g de NaOH se hierve durante dos horas, el disolvente se separa por destilación y después de recristalizar el residuo en metanol se obtiene la sal sódica del ácido 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prosténico.

20. (b) 0,4 g de la sal sódica del ácido 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prosténico se disuelven en 50 cc de agua destilada, se agrega una gota de una solución etanólica al 1% de fenolftaleina y se titra con HCl acuoso 0,01-n hasta que la solución esté justamente descoloreada. Se satura con NaCl , se extrae con dietiléter, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , el disolvente se separa por destilación y se obtiene el ácido 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prosténico.

25. (c) A 0,2 g de ácido 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prosténico se gotea solución etérica de diazometano hasta
- 30.

que se mantenga justamente un teñido amarillo débil, la solución orgánica se lava varias veces con solución acuosa de acetato sódico, la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prostenato de metilo.

5.

Los ejemplos a continuación se refieren a mezclas de compuestos de fórmula I con los excipientes o agentes auxiliares usuales en la farmacia que se pueden emplear, ante todo, como medicamentos:

10.

Ejemplo A: tableta

Una mezcla, compuesta de 30 g de la sal sódica del ácido 9,9; 15,15-bis(etilendioxi)-13-prosténico, 50 g de lactosa, 16 g de fécula de maiz, 2 g de polvo de celulosa y 2 g de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 10 mg de la sustancia activa.

15.

Ejemplo B: grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se topan en la forma usual de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maiz, talco y traganta.

20.

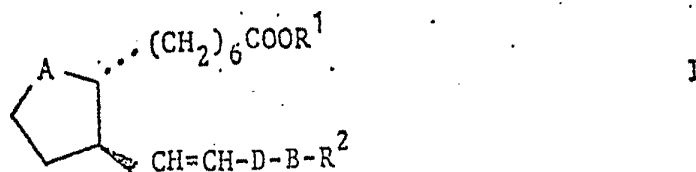
En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o de sus sales fisiológicamente compatibles.

25.

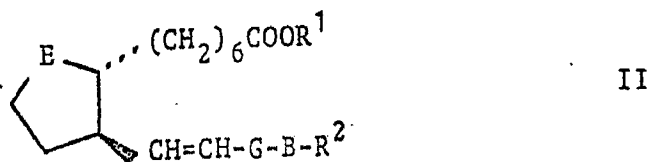
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general I



- donde A y D significan grupos carbonilo cetalizados,
5. B significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{O}-$,
 R^1 significa H ó alquilo con 1 - 4 átomos de carbono y
 R^2 significa alquilo con 3 a 5 átomos de carbono, fenilo, o fenilo una a tres veces sustituido por F, Cl, CF_3 , OH, OCH_3 ,
10. OC_2H_5 o alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, sus compuestos simétricos y mezclas racémicas y las sales fisiológicamente compatibles de estos compuestos, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



15. donde E y G significan grupos carbonilo libres o cetalizados y como mínimo uno de los restos E y G es un grupo carbonilo libre y B, R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un agente cetalizante, y/o, porque un compuesto obtenido de fórmula I ($\text{R}^1 = \text{H}$) se transforma por
20. reacción con un agente esterificador en otro compuesto de fórmula I ($\text{R}^1 =$ alquilo con 1 - 4 átomos de carbono), o porque

5. un compuesto obtenido de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 - 4 átomos de carbono) por reacción con un agente saponificador se transforma en otro compuesto de fórmula I ($R^1 = H$), o porque un compuesto obtenido de fórmula I ($R^1 = H$) por reacción con una base se transforma en una de sus sales fisiológicamente compatibles, o de una de sus sales se libera por reacción con un ácido.

10. 2.- Procedimiento para la obtención de un compuesto, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 29 NOV. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. M. GOMEZ AGUIRRE Y COMBES

p. p. Firmador: J. Suarez Diaz

