

20 JUL. 1978.

ES

NUMERO
466005
16.1.78

A2



ESPAÑA

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

**CERTIFICADO DE ADICION**

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	P 27 02 368.3	21.1.77	Rep. Fed. Al.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	51 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07C//A61K	439.465

64 TITULO DE LA INVENCIÓN

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 439.465", presentada el 16 de Julio de 1.975, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza"

71 SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 008)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

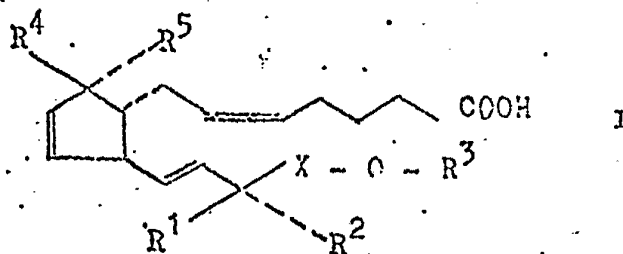
Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck, Dr. Ulrich Lerch, Dr. Hermann Teufel y Dr. Bernward Schölkens

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.865)

Objeto de la patente principal española n.º 439465 son derivados de prostaglandinas de la fórmula general I



en la que

$R^1$  y  $R^2$  significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo  $R^1$  y  $R^2$  diferentes,

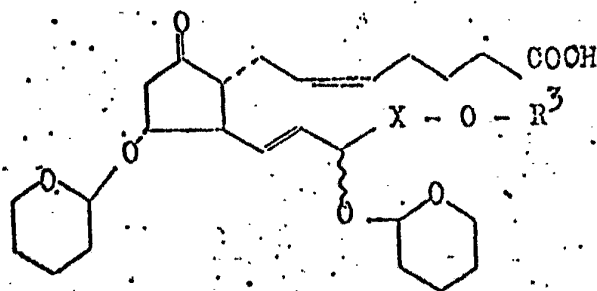
$R^3$  significa un radical hidrocarbonado alifático saturado o insaturado, de cadena recta o ramificada, con 1 - 8 átomos de carbono, un radical oxo-alcoholo de cadena recta o ramificada con 2 - 8 átomos de carbono, así como sus oximas, oximéteres, etilenglicolacetales y etilentioglicolacetales, un radical hidroxialcoholo de cadena recta o ramificada con 2 - 8 átomos de carbono, estando el grupo OH en posición final, o un radical carboxialcoholo de cadena recta o ramificada con 2 - 8 átomos de carbono,

$R^4$  y  $R^5$  significan conjuntamente oxígeno, o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo  $R^4$  y  $R^5$  diferentes,

X significa un grupo alcohileno saturado, ramificado, con 2 - 5 átomos de carbono, o un radical arilo o bencilo, que a su vez pueden estar sustituidos con uno o varios grupos alcohilo o alcoxi inferiores, con uno o varios átomos de halógeno o grupos trifluorometilo, o un radical  $\alpha$  - ó  $\beta$ -furfurilo, así como las sales fisiológicamente compatibles del compuesto de la fórmula I con bases orgánicas e inorgánicas, y sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos con 1 - 8 átomos de carbono en la porción éster.

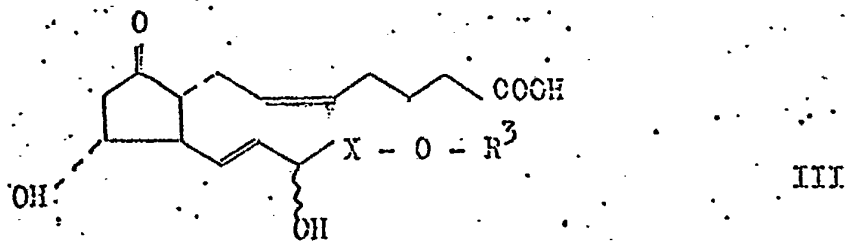
Objeto de la patente principal es además un procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos, de la fórmula I, que no se presentan en la naturaleza, de sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, y de sus ésteres con 1 - 8 átomos de carbono en la porción éster, que está caracterizado porque

a) un compuesto de la fórmula II



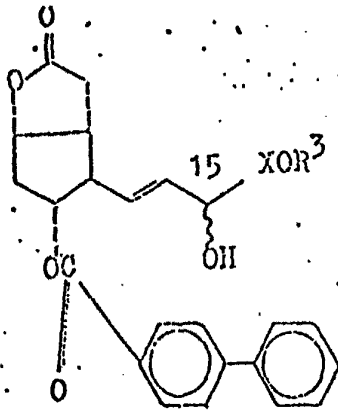
II

o de la fórmula III



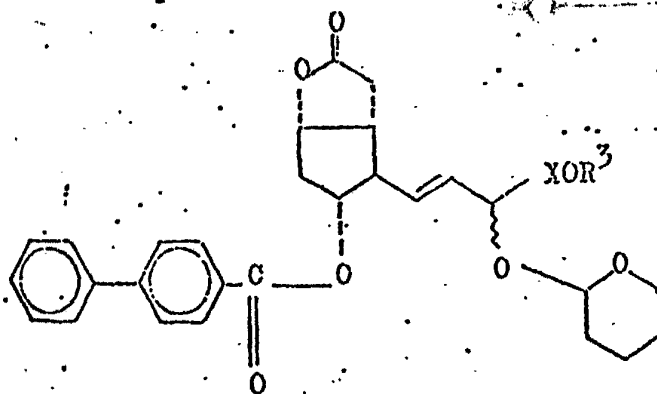
en que X y R<sup>3</sup> tienen en cada caso el mismo significado que en la fórmula I, se transforma en presencia de ácidos fuertes en un compuesto de la fórmula I, y eventualmente el compuesto de la fórmula I, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan conjuntamente un átomo de oxígeno, se reduce, como epímero puro o como mezcla de 15-epímeros, con un hidruro metálico complejo, para formar un compuesto de la fórmula I, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> no son iguales y en cada caso significan hidrógeno o un grupo hidroxilo, o

b<sub>1</sub>) un alcohol de la fórmula IV



IV

en la que  $R^3$  tiene el mismo significado que en la fórmula I, como mezcla de epímeros o después de desdoblamiento de los epímeros, se transforma mediante reacción por adición de 2,3-dihidropirano, catalizada por ácido, en un tetrahidropiraniléter de la fórmula V,

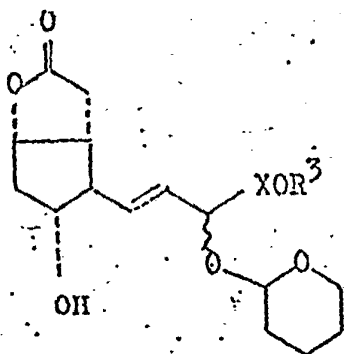


V

en la que X y  $R^3$  tienen los mismos significados que en la fórmula I,

- b<sub>2</sub>) el éter de la fórmula V se transforma por desdoblamiento de éster, catalizado por base, en un alcohol de la fórmula VI,

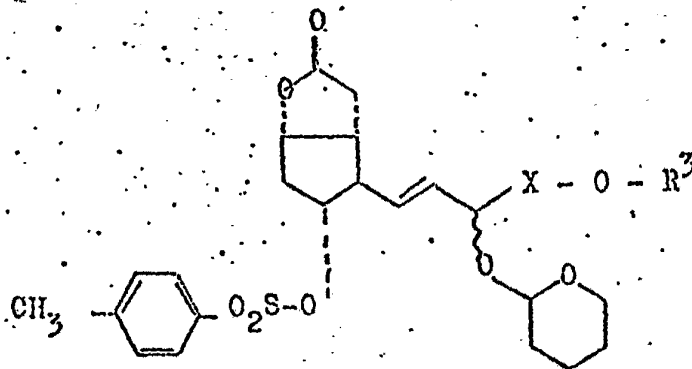
**POOR  
QUALITY**



VI

en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I,

- b<sub>3</sub>) el alcohol de la fórmula VI se hace reaccionar con cloruro de ácido para-toluen-sulfónico, para formar un éster de ácido sulfónico de la fórmula VII,

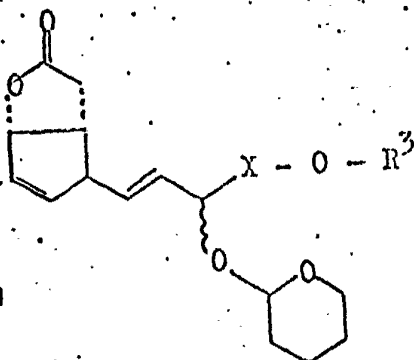


VII

en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I,

- b<sub>4</sub>) el éster de ácido sulfónico de la fórmula VII, obtenido, se hace reaccionar en presencia de bases para formar una lactona insaturada de la fórmula VIII,

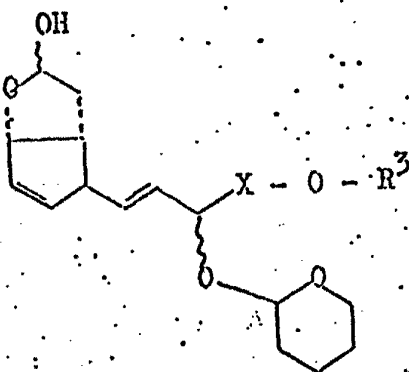
POOR  
QUALITY



VIII

en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I,

- b<sub>5</sub>) la lactona insaturada de la fórmula VIII se transforma con un hidruro complejo de aluminio en un lactol de la fórmula IX,

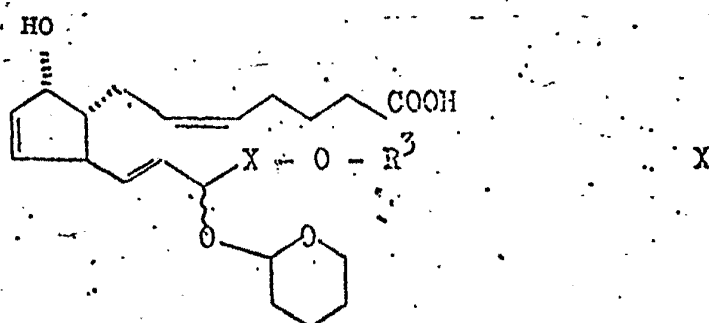


IX

en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I,

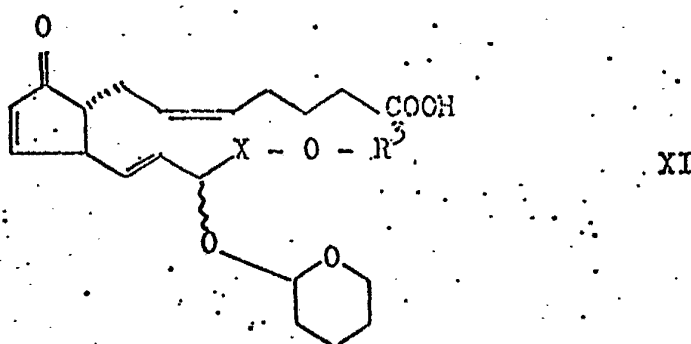
- b<sub>6</sub>) el lactol de la fórmula IX se hace reaccionar con la sal de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio en una solución de hidruro sódico en dimetilsulfóxido, pa-

ra formar un ácido de la fórmula X,



en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I,

b<sub>7</sub>) el compuesto de la fórmula X se oxida para formar un compuesto de la fórmula XI,

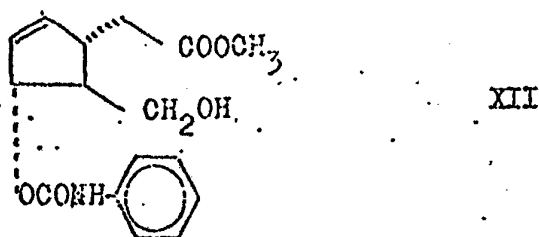


en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I, y

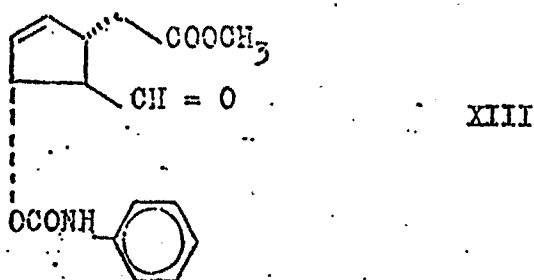
b<sub>8</sub>) el grupo protector tetrahidropiranyléter en un compuesto de las fórmulas X u XI se separa por hidrólisis ácida, obteniéndose un compuesto de la fórmula I, y éste

eventualmente, en forma de los epímeros puros o como mezcla de 15-epímeros, se reduce con un hidruro metálico complejo para formar un compuesto de la fórmula I, en la que  $R^4$  y  $R^5$  son diferentes y significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, o

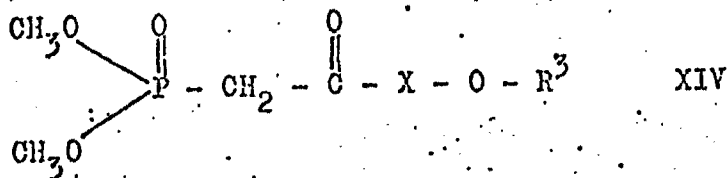
c<sub>1</sub>) el alcohol de la fórmula XII



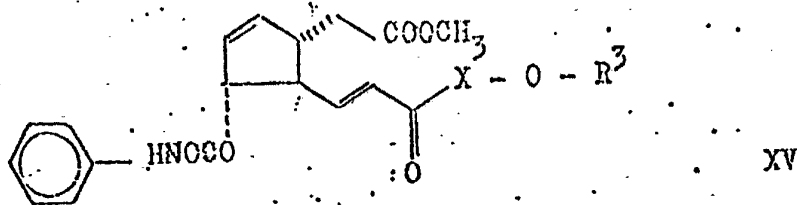
se oxida para formar el aldehído de la fórmula XIII



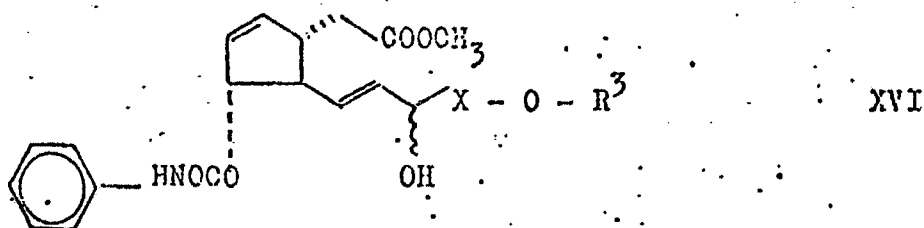
c<sub>2</sub>) el aldehído de la fórmula XIII se hace reaccionar con un fosfonato de la fórmula XIV



en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula XV

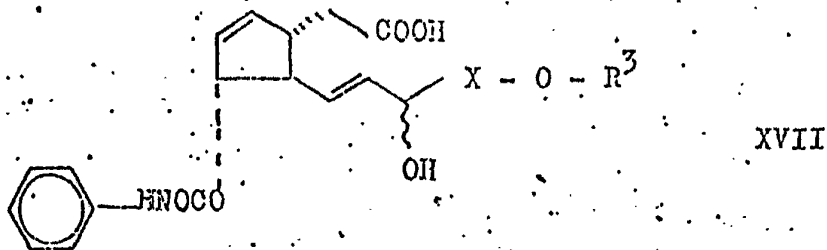


c<sub>3</sub>) el compuesto de la fórmula XV se reduce con un hidruro metálico complejo para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula XVI



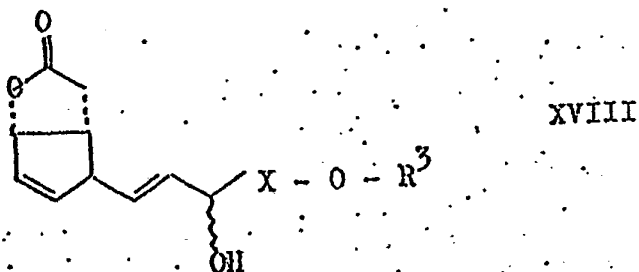
en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I,

c<sub>4</sub>) la función éster del compuesto de la fórmula XVI se saponifica en presencia de bases acuosas diluídas para formar el ácido libre de la fórmula XVII



en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I,

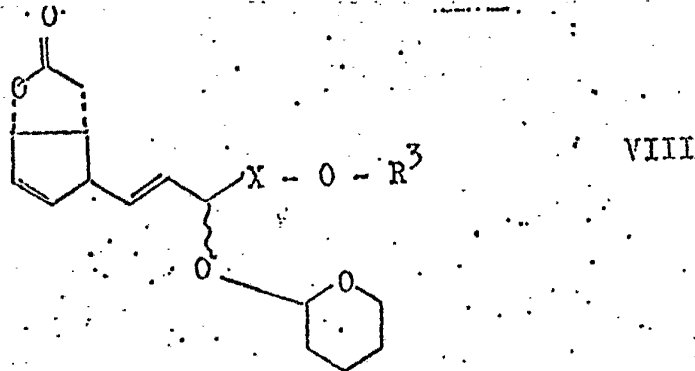
- c<sub>5</sub>) el compuesto de la fórmula XVII se transforma, por calentamiento en disolventes orgánicos en presencia de agua, en una hidroxilactona insaturada de la fórmula XVIII



en la que X y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que en la fórmula I,

- c<sub>6</sub>) la hidroxilactona insaturada de la fórmula XVIII, como mezcla de epímeros o después de desdoblamiento de los epímeros, se transforma mediante reacción por adición

de 2,3-dihidropirano, catalizada por ácido, en el compuesto de la fórmula VIII



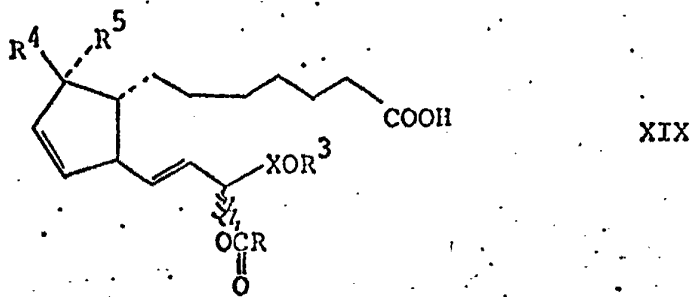
en la que X y  $R^3$  tienen los mismos significados que en la fórmula I, y el compuesto de la fórmula VIII se convierte, como se ha descrito en b<sub>5</sub> hasta b<sub>8</sub>, en un compuesto de la fórmula I, y si se desea, el compuesto de la fórmula I obtenido según a), b) o c) se transforma en sus sales o ésteres fisiológicamente compatibles.

Los compuestos descritos según la invención se distinguen por propiedades espasmogénicas, broncodilatadoras, hipotensoras, inhibidoras de la secreción de jugos gástricos, luteolíticas y abortivas, y por consiguiente pueden ser utilizados como medicamentos.

En una forma de realización adicional de la invención se ha encontrado ahora que se llega a compuestos con un efecto farmacológico reforzado y más diferenciado si los grupos hidroxilo alílicos en el átomo de carbono 15 de los compuestos de la fórmula I en la paten-

te principal, se esterifican con ácidos carboxílicos inferiores. La sorprendente influencia diferenciadora y reforzadora del efecto, que tiene la esterificación, es especialmente pronunciada en el caso de los preparados con efecto hipotensor.

Por consiguiente, son objeto de la invención compuestos análogos de prostaglandinas, de la fórmula general XIX



en la que  
 $X$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados indicados para la fórmula I de la patente principal, y  
 $R$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol de cadena recta o ramificada, con uno a diez átomos de carbono, así como las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de la fórmula I con bases orgánicas e inorgánicas, y sus ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáticos, con 1 - 8 átomos de carbono en la porción.

éster.

Para  $R^3$  y X sirven preferentemente los radicales correspondientemente citados en la patente principal. Para R son preferidos grupos alcohilo de cadena recta o ramificada, con hasta 4 átomos de carbono.

Como sales y ésteres se prefieren los mencionados correspondientemente en la solicitud de patente principal.

Objeto de la presente invención es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula XIX.

El procedimiento está caracterizado porque se transforman compuestos de la fórmula I, cuyos radicales  $R^4$  y  $R^5$  significan conjuntamente oxígeno, por reacción con agentes de acilación adecuados, en compuestos de la fórmula XIX, y eventualmente los compuestos obtenidos se transforman por reacción con agentes reductores adecuados, en los compuestos de la fórmula XIX, en los que uno de los radicales  $R^4$  y  $R^5$  significa un grupo hidroxilo, y el otro significa un átomo de hidrógeno. Como agentes de acilación entran en consideración los ácidos carboxílicos libres así como sus derivados reactivos. En el caso de la utilización del ácido carboxílico, la reacción se realiza preferentemente en este ácido como disolvente, a temperaturas entre 0° y 70°C. En algunos casos es ventajoso tamponar la solución de reacción para impedir reacciones secundarias (véase J.E.Pike, F.H.

Lincoln, W.P. Schneider, J. Org. Chem. 34, 3553 (1969)).

Para la acilación se pueden emplear además los correspondientes halogenuros de ácidos carboxílicos o anhídridos de ácidos carboxílicos. La reacción se lleva a cabo entonces preferentemente en disolventes apróticos, en presencia de una base, a temperaturas comprendidas entre 0° y 80°C. Para la preparación de los compuestos según la invención entra en consideración además la reacción de los alcoholes con las correspondientes cetenas. Esta reacción se lleva a cabo igualmente en disolventes apróticos, a la temperatura ambiente.

Para la preparación de los compuestos de la fórmula XIX en los que uno de los radicales R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significa un grupo hidroxilo y el otro significa hidrógeno, se reducen las 15-O-acil-A-prostaglandinas preparadas por el procedimiento anterior. Como agentes reductores entran en consideración para ello, ante todo, hidruros complejos, que son capaces de reducir un grupo cetónico, sin atacar grupos ésteres o carboxílicos. Se ha acreditado especialmente en este caso el empleo de borohidruro de sodio, en metanol/agua como disolvente.

Los compuestos según la invención tienen valiosas propiedades farmacológicas. Se distinguen en especial por efecto hipotensor, que es superior al de los compuestos de partida no acilados. Los efectos secundarios sobre la mus-

culatura lisa, indeseables para el efecto hipotensor, no han sido observados hasta ahora en estos casos.

Debido a los efectos farmacológicos, los compuestos según la invención pueden ser utilizados como medicamentos.

Pueden encontrar utilización en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas, o también disueltos o suspendidos en disolventes orgánicos farmacológicamente inócuos, tales como alcoholes monovalentes o polivalentes, por ejemplo etanol, etilenglicol o glicerina; aceites, tales como por ejemplo aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao; éteres, tales como por ejemplo dietilenglicoldimetiléter; o también poliéteres, tales como por ejemplo polietilenglicoles; o también en presencia de otros vehículos o excipientes polímeros farmacológicamente inócuos, tales como por ejemplo poli(vinilpirrolidona).

Como preparados pueden entrar en consideración las soluciones para infusión o inyección galénicas habituales, y tabletas, así como preparados administrables por vía local, tales como cremas, emulsiones, supositorios, y en especial también aerosoles.

Otra utilización de los nuevos compuestos está en la combinación con otras sustancias activas. Junto a otras sustancias adecuadas, pertenecen a ellas sobre todo: Diuréticos, como por ejemplo Furosemida, antidiabéticos,

tales como por ejemplo Glicodiazina, Tolbutamida, Glibenclamida, Fenformina, Buformina, Metformina, agentes circulatorios en el sentido más amplio, tales como por ejemplo dilatadores coronarios, tales como Chromonar o Prenilamina, sustancias hipotensoras, tales como reserpina,  $\alpha$ -metil-dopa o Clonidina, o agentes antiarrítmicos, hipolipidénicos, agentes geriátricos y otros preparados activos sobre el metabolismo, psicofármacos, tales como por ejemplo Clordiazepóxido, Diazepam o Meprobamato, así como vitaminas, o prostaglandinas o compuestos análogos a prostaglandinas, así como también antagonistas de prostaglandinas e inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas, como por ejemplo antiflogísticos no esteroideos.

Ejemplo 1:

Acido 9-ceto-15  $\beta$ -formiloxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-  
-5,10,13-trienoico

200 mg de 16,16-dimetil-18-oxa-prostaglandina A<sub>2</sub> se recogen en 7,5 ml de ácido fórmico, que previamente había sido tamponado algo por adición de 50 mg de carbonato sódico.

Se deja en reposo durante un día a la temperatura ambiente con exclusión de la humedad. Después se recoge con cloroformo, la fase orgánica se extrae dos veces con agua, se seca y se concentra por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 90/10/1.

Se obtienen 110 mg del producto deseado.

CD = (cromatografía de capa delgada) (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60/40/1)

Rf ~ 0,70

NMR (Resonancia magnética nuclear) (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (valores  $\delta$ )

8,1 singlete 1 H (-O-CO-H); 7,45 doblete desdoblado 1 H ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 6,15 doblete desdoblado 1 H ( $=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ); 5,15 - 5,85 multiplete 4 H (protones olefinicos), 3,9 - 4,4 multiplete 1 H ( $\text{CH}-\text{OOCH}$ ), 3,25 cuartete 2 H,  $J = 7$  Hz ( $\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,1 singlete 2 H ( $\text{CH}_2\text{OEt}$ ), 0,9 - 2,6 los demás protones, entre ellos singletes a 0,9 y 1,0 ppm ( $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ), triplete a 1,15,  $J = 7$  Hz ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Ejemplo 2:

Acido 9-ceto-15 $\alpha$ -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-  
(5,10,13)trienoico

100 mg de 16,16-dimetil-18-oxa-prostaglandina  $\text{A}_2$  (preparada según la DOS 24 35 331) o la patente belga nº 831 649, se disponen previamente en un matracito, bajo nitrógeno. Después se añaden gota a gota, en un intervalo de 1/2 hora, 3 ml de anhídrido de ácido acético, y a la solución transparente se añaden 20 mg de carbonato potásico. Se agita durante 10 horas a la temperatura ambiente. El final de la reacción se determina por medio del cromatograma de capa delgada (gel de sílice - eluyente: ciclohexano, acetato de etilo).

ácido acético glacial = 60 : 40 : 1). Después de terminada la reacción, la mezcla de reacción se recoge en 40 ml de  $\text{CHCl}_3$  y se eluye 3 veces con 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La fase en  $\text{CHCl}_3$  se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice. (Eluyente como antes).

Las fracciones 9 - 16 contienen 68 mg de aceite casi incoloro,  $R_f = 0,65$ .

Resonancia magnética nuclear (en  $\text{CDCl}_3$ ), valores }  
 0,9; 1,0 singulete, junto a 6 H  $J = 3 \text{ Hz}$  ( $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,15  
 triplete 3 H  $J = 7 \text{ Hz}$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,5 - 2,6 multiplete 10 H  
 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ); 2,0 singulete 3 H ( $\text{COCH}_3$ ); 3,05 singulete 2 H  
 ( $\text{CH}_2\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,25 cuartete 2 H  $J = 7 \text{ Hz}$  ( $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$ );  
 3,8 - 4,3 multiplete 1 H ( $\text{HC} = \text{O}$ ); 5,15 - 5,85 multiplete  
 4 H (protones olefinicos); 6,15 doblete desdoblado 1 H  
 ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ); 7,45 doblete desdoblado 1 H ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 7,5  
 singulete ancho 1 H ( $-\text{COOH}$ ).

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 439.465 presentada el 16 de Julio de 1975 por: "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza", caracterizadas porque se prepara un compuesto de la fórmula I de la patente principal nº 439.465, en la que  $R^4$  y  $R^5$  significan conjuntamente oxígeno, según las etapas a), o b<sub>1</sub>) a b<sub>8</sub>), o c<sub>1</sub>) a c<sub>8</sub>) de procedimiento de la reivindicación 3ª de la patente principal, el compuesto obtenido se hace reaccionar con un agente de acilación, y eventualmente el compuesto de la fórmula XIX obtenido se reduce para formar un compuesto de la fórmula XIX, en la que uno de los radicales  $R^4$  y  $R^5$  significa un grupo hidroxilo y el otro significa hidrógeno, y eventualmente un ácido libre de la fórmula XIX se transforma según procedimientos habituales, en una sal fisiológicamente compatible o en un éster.

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 439.465, presentada el 16 de Julio de 1975, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se pre-

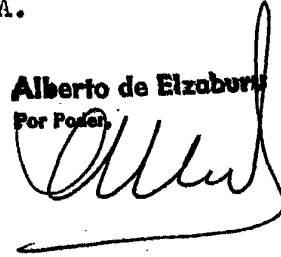
1 sentan en la naturaleza".

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

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

Madrid, 23.FEB.1978  
P.A.

**Alberto de Elizaburu**  
For Posen.



10

15

20

25

30

Jga.