

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.

ES

473534	10 A1
FECHA DE PRESENTACION	
21-9-78	

20 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 43 283.3	27-9-77	Rep. Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D y A.61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANALOGOS DE PROSTACICLINA".		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 192)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Elmar Konz, Dr. Ulrich Lerch y Dr. Bernhard Schölkens.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 69.666)		

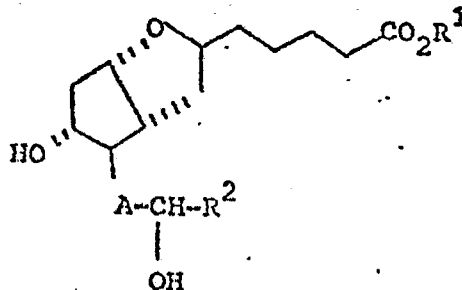
lfg

POOR QUALITY

1 La prostaciclina, una sustancia muy eficaz farmacológicamente, fue hace poco tiempo aislada (Nature 263, 663, 1976) y aclarada en cuanto a su estructura (Prostaglandins 12, 915, 1976). Según convenio muy reciente la
5 prostaciclina se designa como PGI₂ (Prostaglandins 13, 375, 1977).

 La sustancia natural se distingue por una inhibición muy intensa de la aglomeración de trombocitos (The Lancet, 1977, 18) y una relajación de algunos vasos sanguíneos, por ejemplo de las arterias coronarias (Prostaglandins 13, 3, 1977). Puede emplearse para la terapia y profilaxis de trombosis e infartos. Debido a su muy pequeña
10 estabilidad (Prostaglandins 12, 915, 1976) la prostaciclina natural es sin embargo poco adecuada para una amplia
15 utilización terapéutica. Por esta razón tienen gran interés las síntesis de sustancias análogas a la prostaciclina que no se presentan en la naturaleza.

 La presente invención se refiere a sustancias análogas a la prostaciclina de la fórmula general I



25

300878

1

en donde

5

R^1 significa hidrógeno, o un radical alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 hasta 6 átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado alifático insaturado de cabeza recta o ramificado con 3 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado cicloalifático con 3 hasta 7 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado aralifático con 7 hasta 9 átomos de carbono, o un ión metálico, NH_4 o amonio fisiológicamente compatible, que se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria,

10

R^2 significa un radical hidrocarbonado alifático, saturado o insaturado, de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 8 átomos de carbono, que por su parte puede estar sustituido con

15

a) un radical alcoxi o alqueniloxi, de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 6 átomos de carbono, o

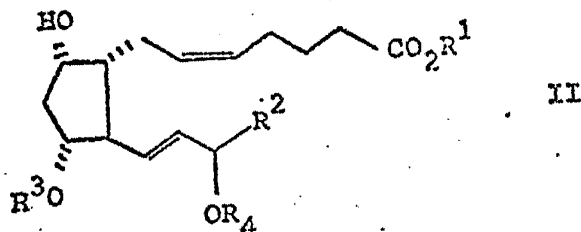
b) un radical cicloalcoxi con 3 hasta 7 átomos de carbono,

A significa el grupo trans $-CH=CH-$ o el grupo $-CH_2-CH_2-$.

20

Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I, que se caracteriza porque

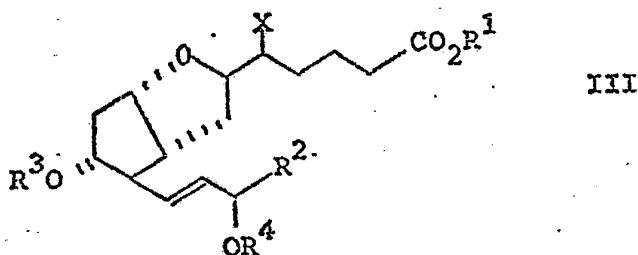
1a) un compuesto de la fórmula II



25

300878

1 en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la
 fórmula I y R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan
 hidrógeno o un grupo protector fácilmente separable, se ha-
 ce reaccionar con un reactivo electrófilo adecuado para
 5 formar un compuesto de la fórmula III



10

en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la
 fórmula I, R^3 y R^4 tienen los significados indicados para
 la fórmula II y X significa un átomo de halógeno, especial-
 15 mente bromo o yodo, un grupo arilselenilo o un radical de
 la fórmula $-\text{Hg}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$, en donde Y representa un radical hi-
 drocarbonado alifático eventualmente halogenado, con 1 hasta
 4 átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado aralifáti-
 co con 7 hasta 9 átomos de carbono,

20

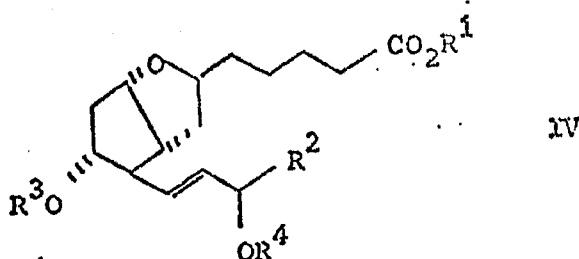
1a₁) eventualmente en un compuesto de la fórmula III, en
 donde R^3 y/o R^4 significan un grupo protector, se separa
 éste, obteniéndose un compuesto de la fórmula III, en donde
 R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I
 y X tiene el significado indicado para la fórmula III y R^3

25

1 y R⁴ significan hidrógeno.

1 b) a partir de un compuesto de la fórmula III se separa por reducción el grupo X, obteniéndose un compuesto de la fórmula IV

5



10

en donde R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I y R³ y R⁴ tienen los significados indicados para la fórmula II,

15

1 c) eventualmente en un compuesto de la fórmula IV, en donde R³ y/o R⁴ significan un grupo protector, se separa éste en condiciones adecuadas, formándose un compuesto de la fórmula I, en donde A significa un grupo trans-vinilideno y R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I,

20

1 d) eventualmente se reduce un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I y A significa un grupo trans-vinilideno, para formar un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I y A signi-

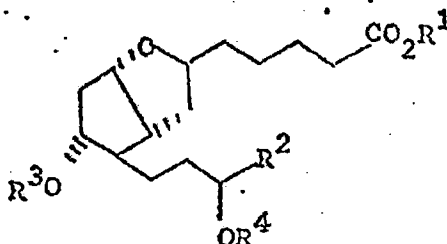
25

300878

1 fica un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

1 d₁) eventualmente se reduce un compuesto de la fórmula IV, en donde R³ y R⁴ no significan al mismo tiempo hidrógeno, para formar un compuesto de la fórmula V

5



10

en donde R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I y R³ y R⁴ tienen los significados indicados para la fórmula II, pero no significan al mismo tiempo hidrógeno, o

15

1 d₁') se reduce directamente un compuesto de la fórmula III para formar un compuesto de la fórmula V, en donde R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I y R³ y R⁴ tienen los significados indicados para la fórmula II,

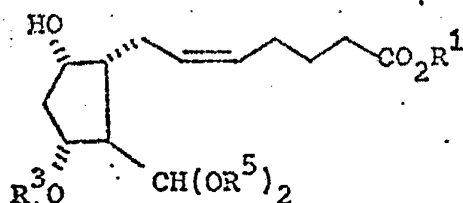
20

1 d₂) eventualmente en un compuesto de la fórmula V, en donde R³ y/o R⁴ significan un grupo protector, se separa éste en condiciones adecuadas, resultando un compuesto de la fórmula I, en donde R¹ y R² tienen los significados indicados para la fórmula I, R³ y R⁴ significan hidrógeno y

25

- 1 A significa un grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$,
- 1 e) eventualmente se esterifica un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 significa hidrógeno y A y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I para formar un
- 5 compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es un radical alcoholo con el significado indicado para la fórmula I,
- 1 f) eventualmente se transesterifica, un compuesto de la fórmula I, en donde A y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I y R^1 tiene el significado indicado
- 10 para la fórmula I, pero no significa ningún átomo de hidrógeno ni catión,
- 1 g) eventualmente se saponifica un compuesto de la fórmula I, en donde A y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I y R^1 significa un radical alcoholo, para
- 15 formar un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 significa hidrógeno,
- 1 h) eventualmente un compuesto de la fórmula I, en donde A y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I y R^1 significa hidrógeno, se transforma con bases en un
- 20 compuesto de la fórmula I, en donde R^1 significa un ión metálico, NH_4 o amonio, fisiológicamente compatible que se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria, o
- 2 a) un compuesto de la fórmula VI

1

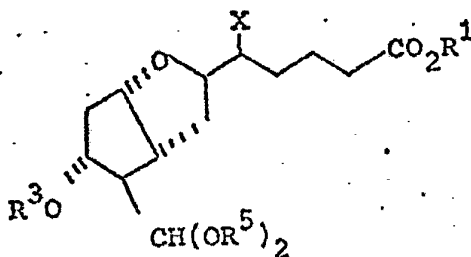


VI

5

en donde R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I, y R^3 tiene el significado indicado para la fórmula II, y R^5 significa un radical alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, se hace reaccionar con un reactivo electrófilo, formándose un compuesto de la fórmula VII

10



VII

15

en donde R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I, R^3 tiene el significado indicado para la fórmula II, R^5 tiene el significado indicado para la fórmula VI y X tiene el significado indicado para la fórmula III,

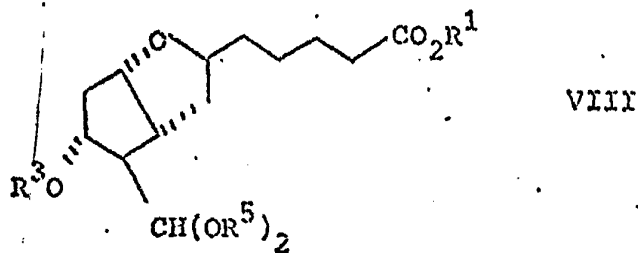
20

2 b) se separa el grupo X por reducción a partir de un compuesto de la fórmula VII obteniéndose un compuesto de la fórmula VIII

25

300878

1



5

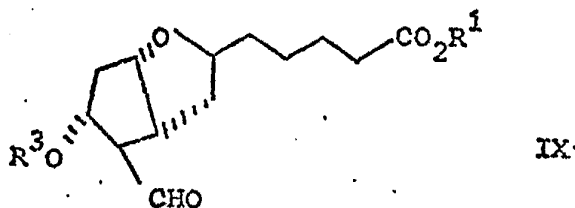
en donde R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I, R^3 tiene el significado indicado para la fórmula II y R^5 tiene el significado indicado para la fórmula VI,

10

2 b') eventualmente en un compuesto de la fórmula VIII, en donde R^3 significa hidrógeno, se reemplaza éste por un grupo protector,

2 c) a partir de un compuesto de la fórmula VIII se elimina mediante hidrólisis ácida el grupo protector acetal, resultando un compuesto de la fórmula IX

15

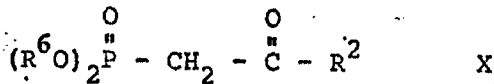


20

en donde R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I y R^3 tiene el significado indicado para la fórmula II,

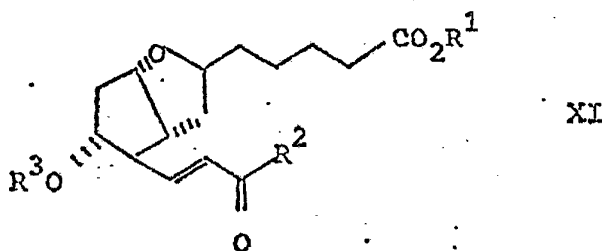
2 d) se condensa catalizando por una base un aldehído, de la fórmula IX con un fosfonato de la fórmula X

25



300878

1 en donde R^6 significa un radical alcoholo con 1 hasta 4
átomos de carbono y R^2 tiene el significado indicado para
la fórmula I, resultando un compuesto de la fórmula XI



10 en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la
fórmula I y R^3 tiene el significado indicado para la fórmu-
mula II,

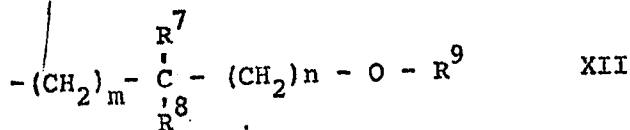
2 e) se reduce una cetona de la fórmula XI para formar un
alcohol de la fórmula IV, en donde R^1 y R^2 tienen los sig-
15 nificados indicados para la fórmula I, R^3 tiene el signi-
ficado indicado para la fórmula II y R^4 significa hidróge-
no y eventualmente se procede adicionalmente tal como está
indicado en 1 c) hasta 1 h).

Son preferidos los radicales siguientes:

20 Para R^1 : hidrógeno o un radical alcoholo de cadena recta o
ramificado, con 1 hasta 6 átomos de carbono o un radical
hidrocarbonado cicloalifático con 5 hasta 7 átomos de car-
bono o un ión metálico, NH_4 o amonio, fisiológicamente com-
patible, que se deriva de una amina primaria, secundaria o
25 terciaria.

1

Para R^2 : un radical de la fórmula general XII



5

en donde R^7 y R^8 significan hidrógeno o un grupo metilo o etilo, pudiendo R^7 y R^8 ser iguales o diferentes.

R^9 : significa a) un radical alcoholo de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 5 átomos de carbono o

10

b) un radical cicloalcoholo con 5 hasta 7 átomos de carbono.

m y n: significan en cada caso uno de los números 0 - 3, oscilando entre 3 y 10 en el radical de la fórmula general XII el número total de los átomos de carbono.

15

Entre los sustituyentes para R^2 son preferidos de manera muy especial los expuestos a continuación:

20

2-oxapent-1-ilo, 3-oxahex-2-ilo, 2-metil-3-oxahept-2-ilo, 3-etil-4-oxaoct-3-ilo, 2-metil-3-oxaoct-2-ilo, 3-etil-4-oxahept-3-ilo, 1-metil-1-ciclopentiloxiet-1-ilo, 2,5-dimetil-3-oxahex-2-ilo, 3-oxa-2,6,6-trimetilhept-2-ilo, 2-metil-4-oxahept-2-ilo, 3-etil-5-oxahept-3-ilo, 1-ciclohexiloximetil-1-metiletilo, 4-oxa-2,6,6-trimetilhept-2-ilo, 1-ciclopentiloximetil-1-metil-etilo, 4-oxapent-1-ilo, 5-oxahex-2-ilo, 6-metil-4-oxahept-1-ilo, 3-etil-6-oxahept-3-ilo, 2,6-dimetil-5-oxahept-2-ilo, 2-metil-5-oxaoct-2-ilo,

25

300878

1 4-ciclopentiloxi-2-metilbut-2-ilo, 3,3-dimetil-4-oxapentilo, 5-
-oxa-2,6,6-trimetilhept-2-ilo, 3,3-dimetil-4-oxahexilo, 3,3-
-dimetil-4-oxaheptilo, 2,2-dimetil-4-oxahexilo, 2,2-dimetil-
5 -4-oxaheptilo, 2-metil-6-oxahept-2-ilo, 2-metil-6-oxaoct-
-2-ilo, 3-etil-7-oxaoct-3-ilo, 5-oxaheptilo, 2,7-dimetil-
-6-oxaoct-2-ilo, 6-oxahept-2-ilo, 2,2-dimetil-5-oxahexilo,
2,2-dimetil-5-oxaheptilo, 3,3-dimetil-5-oxahexilo, 4,4-di-
metil-5-oxahexilo, 2,2-dimetil-6-oxaheptilo, 3,3-dimetil-6-
oxaheptilo, 6-oxaheptilo, 4-metil-6-oxaoctilo, 4,4-dimetil-
10 -6-oxaheptilo.

El derivado de prostaglandina de la fórmula gene-
ral II, empleado como material de partida en el procedi-
miento conforme a la invención, puede prepararse por ejem-
plo según el procedimiento descrito en JACS 91, 5675 (1969).

15 Para la ciclización de compuestos de la fórmula
II para formar compuestos de la fórmula III son adecuados
reactivos electrófilos, tales como, por ejemplo, trifluoro-
acetato de mercurio, halogenuros de arilselenilo, tales co-
mo por ejemplo cloruro de fenilselenilo o bromuro de fenil-
20 selenilo así como reactivos de halogenación, tales como yo-
do, cloruro de yodo, o N-bromoimidaz, tales como N-bromo-
succinimida, N-bromocanfoimida o 1,3-dibromo-5,5-dimetil-
hidantoina. La reacción se realiza preferentemente en un
disolvente inerte, tal como por ejemplo cloruro de metile-
25 no, cloroformo, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano a tem

1 peraturas comprendidas entre -70° y $+30^{\circ}\text{C}$, según sea el tipo del reactivo utilizado. La reacción puede realizarse en presencia de un agente fijador de ácidos, tal como por ejemplo carbonato de calcio.

5 Una forma de realización preferida del procedimiento consiste en añadir a una solución del compuesto II en tetrahidrofurano en presencia de carbonato de calcio a temperatura ambiente la cantidad 1 hasta 1,2 molar de trifluoroacetato de mercurio divalente y después de 1 hasta 3 horas el compuesto de mercurio de fórmula III resultante

10 $(X = -\text{Hg}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CF}_3)$ se somete directamente a la etapa de reducción subsiguiente.

15 La eliminación del grupo X a partir de un compuesto de la fórmula III se efectúa por vía reductiva. Si X significa un átomo de mercurio sustituido, se elimina éste por ejemplo con un hidruro metálico complejo, tal como por ejemplo borohidruro de sodio, y si X significa un átomo de yodo o de bromo, se puede eliminar éste por ejemplo con polvo de zinc, con un hidruro de estaño orgánico, tal como hidruro de tributil-estaño o un borohidruro complejo tal como borohidruro de sodio o ciano borohidruro de sodio en un disolvente dipolar tal como dimetilformamida, dimetil-sulfóxido, hexametil-triamida de ácido fosfórico o un éter tal como dimetildiglicol (diglima), eventualmente en pre-

25

300878

1 sencia de agua. Una forma de realización preferida del pro-
cedimiento consiste en reducir in situ el compuesto de mer-
curio de la fórmula III, obtenido anteriormente a aproxima-
5 damente -30 hasta $+ 20^{\circ}\text{C}$, preferentemente a -20°C , con bo-
rohidruro de sodio en un disolvente tal como por ejemplo
etanol, obteniéndose un compuesto de la fórmula IV.

 Si los radicales R^3 y/o R^4 no significan hidróge-
no, éstos pueden ser separados por hidrólisis. Si se trata
de grupos acetal, tales como por ejemplo grupos tetrahidro-
10 piranilo, éstos pueden separarse con catálisis por ácido en
un disolvente alcohólico o acuoso/orgánico. Como ácidos son
adecuados ácidos minerales muy diluidos o ácidos orgánicos
tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido oxálico o áci-
do acético. Si R^3 y/o R^4 significan grupos acilo, éstos pue-
15 den ser separados en condiciones tanto ácidas como básicas:
En condiciones ácidas por ejemplo mediante transesterifica-
ción en un medio alcohólico o mediante hidrólisis en un áci-
do acuoso, eventualmente en presencia de un disolvente orgá-
nico, en condiciones alcalinas en presencia de una base, tal
20 como un hidróxido de metal alcalino o carbonato de metal al-
calino, por ejemplo en un disolvente alcohólico o acuoso/or-
gánico.

 La reducción del doble enlace en compuestos de la
fórmula I, en donde A significa un grupo trans-vinilideno,
25 para formar compuestos de la fórmula I, en donde A signifi-

1 ca un grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, puede efectuarse por todos los métodos adecuados para la reducción de un doble enlace olefínico tal como por ejemplo con diimina o con un metal alcalino en un alcohol o una amina de bajo peso molecular.

5 Es especialmente preferida la hidrogenación catalítica con un catalizador adecuado, por ejemplo níquel finamente dividido, paladio, platino, eventualmente sobre un material de soporte tal como por ejemplo carbón activo, tierra de infusorios, carbonato de calcio, o sulfato de bario.

10 Como disolventes son adecuados los usuales para hidrogenaciones catalíticas, tales como alcoholes de bajo peso molecular, ésteres o éteres, por ejemplo metanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o dimetoxietano.

15 De la misma manera pueden reducirse o hidrogenarse compuestos de la fórmula IV, en la que R^3 y/o R^4 significan un grupo protector, para formar compuestos de la fórmula V.

20 Se puede también en compuestos de la fórmula III eliminar el grupo X y el doble enlace olefínico en una sola etapa mediante hidrogenación catalítica, especialmente si X significa yodo, un grupo alcoholiselenilo o arilselenilo o un átomo de mercurio sustituido.

25 La separación de los grupos protectores R^3 y/o R^4 a partir de compuestos de la fórmula V se efectúa según los mismos métodos, que están descritos para la separación de

1 los grupos protectores a partir de compuestos de la fórmula
IV. Compuestos de la fórmula I ($R^1 = H$) pueden ser esterifi-
cados según los métodos habituales. Se prefiere la este-
rificación del ácido carboxílico con un diazoalcano en un
5 disolvente inerte. Son adecuados de manera especialmente
buena éteres tales como dietiléter o tetrahidrofurano, pe-
ro también pueden emplearse otros disolventes inertes, ta-
les como cloruro de metileno, metanol o benceno.

Otra posibilidad preferida para la preparación de
10 estos ésteres la ofrece la reacción de sales de los ácidos
carboxílicos con un halogenuro de alcoholo. Como disolventes
son adecuados para esto especialmente disolventes dipola-
res, apróticos, tales como acetonitrilo, dimetilformamida
o dimetilsulfóxido. Las temperaturas de reacción pueden os-
15 cilar entre -10° y $+100^{\circ}C$, y se prefieren temperaturas com-
prendidas entre $+20^{\circ}$ y $+60^{\circ}C$. Esteres de la fórmula I pue-
den ser transformados unos en otros también mediante transe-
terificación. Por ejemplo, es ventajoso preparar ésteres,
que se derivan de alcoholes secundarios o de compuestos
20 diazoicos difícilmente accesibles, haciendo reaccionar un
compuesto de la fórmula I ($R = H$) con diazometano para for-
mar el éster metílico ($R^1 = CH_3$) y transesterificando éste
a continuación con un alcoholato de metal alcalino en el
alcohol correspondiente. El producto de reacción puede ser
25 purificado por cromatografía después de neutralizar con áci-

1 do acético glacial y eliminar el alcohol en exceso.

5 Esteres de la fórmula I pueden ser saponificados según métodos conocidos en sí tanto catalizados por un ácido como también catalizados por una base, por ejemplo en tetrahidrofurano acuoso o dioxano en presencia de un ácido, tal como ácido para-toluenosulfónico o ácido oxálico. Son preferidos métodos de saponificación alcalinos, por ejemplo con NaOH o KOH en un alcohol de bajo peso molecular o un éter, tal como metanol, tetrahidrofurano o dimetoxietano, eventualmente en presencia de agua.

10 Los ácidos de la fórmula I ($R = H$) pueden ser transformados de manera sencilla en sales, haciendo reaccionar el ácido carboxílico con la cantidad equivalente de una base en un disolvente adecuado, por ejemplo en un alcohol de bajo peso molecular, y eliminando el disolvente.

15 Un segundo procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I conforme a la invención consiste en ciclizar primeramente acetales de la fórmula VI para formar compuestos de la fórmula VII. Esta reacción de ciclización se efectúa según los mismos métodos que han sido descritos para la preparación de los compuestos de la fórmula III a partir de compuestos de la fórmula II.

20 La separación del grupo X a partir de compuestos de la fórmula VII para formar compuestos de la fórmula VIII se realiza según los métodos descritos anteriormente para

25

300878

1 la transformación de compuestos de la fórmula III en compuestos de la fórmula IV.

5 Si R^3 en la fórmula VIII significa hidrógeno, éste se reemplaza convenientemente por un grupo protector adecuado.

10 Como grupos protectores adecuados entran en consideración: por ejemplo los grupos protectores tetrahidropirano, el grupo 1-etoxietilo o el grupo 1-metoxi-1-metiletilo, que pueden obtenerse mediante reacción por adición, catalizada por un ácido, de 2,3-dihidropirano, etilviniléter o metilisopropeniléter con la función hidroxilo. Grupos protectores especialmente adecuados son también radicales acilo, tales como los radicales acetilo, benzóilo o para-fenilbenzóilo. Compuestos de la fórmula VIII ($R^3 = H$) pueden ser acilados según métodos convencionales, por ejemplo con el correspondiente anhídrido de ácido o cloruro de ácido en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina, eventualmente en un disolvente inerte, tal como por ejemplo dimetoxietano o cloruro de metileno.

20 La liberación de los aldehidos IX a partir de los acetales de la fórmula VIII se efectúa mediante hidrólisis ácida por ejemplo en fase acuosa-orgánica. Como disolvente orgánico son adecuados los miscibles con agua, tales como por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetona o alcoholes de bajo peso molecular. Sin embargo, se

25

300878

1 puede trabajar también en un sistema de dos fases, es decir en una mezcla a base de fase acuosa o un disolvente miscible con agua, tal como por ejemplo cloroformo, eventualmente con adición de un inductor de disolución.

5 Como ácidos entran en consideración ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico o ácidos orgánicos, tales como ácido oxálico o ácido para-toluenosulfónico.

10 Una forma de realización preferida del procedimiento consiste en tratar una solución del acetal VIII en cloroformo con ácido clorhídrico acuoso y una cantidad pequeña de isopropanol, eventualmente con agitación. El aldehído resultante de la fórmula IX puede ser aislado mediante concentración por evaporación de la fase orgánica.

15 Los aldehídos de la fórmula IX pueden ser empleados sin purificación adicional para la siguiente etapa de procedimiento. En caso necesario, pueden ser purificados por medio de cromatografía en columna.

20 La reacción de los fosfonatos de la fórmula X con compuestos de la fórmula IX pueden realizarse en las condiciones usuales para la reacción de Horner, por ejemplo en éteres a temperatura ambiente. Como éteres entran preferentemente en consideración dietiléter, tetrahydrofurano y dimetoxietano. El fosfonato puede utilizarse en exceso.

25 La reacción está terminada habitualmente después

1 de 3 hasta 24 horas a temperaturas comprendidas entre 10 y
50°C. El producto de reacción de la fórmula XI se aísla y
purifica a continuación por procedimientos usuales, a partir
de la mezcla de reacción. Detalles acerca de la realización
5 de esta reacción están descritos en J. Amer. Chem. Soc. 83,
1733 (1961).

Los fosfonatos de la fórmula X o bien son conocidos
(J. Org. Chem. 30, 680 (1965)) o bien pueden prepararse
análogamente a procedimientos conocidos (por ejemplo J. Amer.
10 Chem. Soc. 88 5654 (1966)).

Compuestos de la fórmula IV ($R^4 = H$) pueden obtenerse
mediante el tratamiento de los compuestos de la fórmula
XI con un agente reductor. La reducción puede realizarse
se con todos los agentes reductores, que permitan una re-
15 ducción selectiva de un grupo ceto para formar un grupo hidroxilo
en presencia de un doble enlace olefínico. Agentes reductores
preferidos son hidruros metálicos complejos, especialmente los
borohidruros tales como borohidruro de potasio o de sodio,
borohidruro de zinc o hidruro de litio-perhidro-9b-bora-fenalilo
20 (J. Amer. Chem. Soc. 92, 709 (1970)) o también hidruros de aluminio,
tales como por ejemplo hidruro de sodio-bis-(2-metoxi-etoxi)-aluminio
o hidruro de diisobutilaluminio. Habitualmente la reducción se realiza
entre -10° y + 50°C en un disolvente inerte frente a los
hidruros, tales como éteres, por ejemplo etiléter, dime-
25

1 toxietano, dioxano, tetrahidrofurano o dietilenglicoldime-
tiléter o hidrocarburos tales como por ejemplo benceno. En
el caso de borohidruro de sodio se puede trabajar también
5 en una mezcla de alcohol/agua, tal como por ejemplo meta-
nol/agua. Otro método para la reducción del grupo ceto es
la llamada reducción de Meerwein-Ponndorf. Consiste en tra-
tar el compuesto carbonílico de la fórmula XI en un disolven-
te inerte, tal como por ejemplo benceno o tolueno, con iso-
propilato de aluminio. La acetona que se forma es separada
10 por destilación a partir de la mezcla de reacción. La re-
ducción de la función ceto en posición 15 (nomenclatura de
prostaglandinas) discurre habitualmente de forma no estereo-
específica. Resulta una mezcla de isómeros α e isómeros β
en lo que se refiere a la posición del grupo hidroxilo re-
sultante en los compuestos de la fórmula IV. Una mezcla de
15 isómeros en lo que se refiere a la estereoquímica en el áto-
mo de carbono 6 (nomenclatura de prostaglandinas) resulta
también en las reacciones de ciclización de compuestos de
la fórmula II para formar compuestos de la fórmula III o de
compuestos VI \longrightarrow VIII.

20 Los estereoisómeros correspondientes pueden ser
separados inmediatamente después de su formación o también
después de cualquiera de las etapas de reacción siguientes.
Esto significa que todas las reacciones descritas pueden
25 realizarse con el isómero α ó β puro, pero también con mez-

1 clas de isómeros α , β .

Los compuestos de la fórmula I conforme a la invención se obtienen habitualmente en forma de racematos. Estos pueden obtenerse eventualmente, según los métodos usuales del desdoblamiento de racematos, en forma de los antípodas ópticamente activos. Convenientemente un desdoblamiento de racematos no se efectúa con el producto final, sino con un producto intermedio adecuado (véase a este respecto por ejemplo JACS 92, 397 (1970)).

10 Si los productos de reacción individuales no resultan ya en forma suficientemente pura, de tal manera que puedan utilizarse para la siguiente etapa de reacción, se recomienda una purificación por medio de cromatografía en columna, en capa delgada o también en líquido de alta presión.

15 Según el procedimiento conforme a la intervención pueden prepararse, además de los compuestos mencionados en los ejemplos, especialmente también los compuestos siguientes:

20 Ester metílico de 17-oxa-PGI₁

16,16-dimetil-17-oxa-21-homo-PGI₁

Ester n-butílico de 13,14-dihidro-17-oxa-16,16,19-trimetil-
-PGI₁

16,16-dimetil-18-oxa-21-homo-PGI₁

25 Ester propílico de 13,14-dihidro-16,16-dimetil-18-oxa-PGI₁

- 1 Ester metílico de 17-ciclohexiloxi-16,16-dimetil-18,19,20-
-trinor-PGI₁
13,14-dihidro-18-oxa-16,16,20,20,20-pentametil-PGI₁
Ester etílico de 19-oxa-PGI₁
- 5 Ester metílico de 16,16-dietil-19-oxa-PGI₁
Ester isopropílico de 13,14-dihidro-19-oxa-16,16,20,20-tetra-
metil-PGI₁
18,18-dimetil-19-oxa-PGI₁
Ester metílico de 16,16-dimetil-20-oxa-21-homo-PGI₁
- 10 16,16-dietil-13,14-dihidro-20-oxa-21,22-dihomo-PGI₁
Ester etílico de 16-metil-20-oxa-21-homo-PGI₁
Ester metílico de 17,17-dimetil-20-oxa-21,22-dihomo-PGI₁
13,14-dihidro-18,18-dimetil-20-oxa-21-homo-PGI₁

15 Los compuestos conformes a la invención se distinguen por su efecto relajador sobre la pared vascular, especialmente de las arterias coronarias. Además de ello los compuestos reivindicados inhiben la aglomeración de trombocitos, y poseen propiedades inhibitorias de la secreción de jugos gástricos e hipotensoras, tal como se determinó por medio de ensayos in vitro o ensayos in vivo por ejemplo en un perro. Por ello, pueden ser utilizados como medicamentos.

20 Como unidad de dosificación entran en consideración 0,1 hasta 50 mg, como dosis diaria 0,5 hasta 100 mg.

25 Los compuestos de la fórmula I conformes a la invención pueden pasar a utilizarse como ácidos libres, en

1 forma de sus sales inorgánicas u orgánicas fisiológicamen-
te inocuas, o como ésteres.

5 Los ácidos y sales o ésteres pueden pasar a utili-
zarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o
también disueltos o suspendidos en disolventes orgánicos,
farmacológicamente inocuos, tales como alcoholes monovalen-
tes o polivalentes, tales como por ejemplo etanol, etilen-
glicol o glicerina, aceites, tales como por ejemplo aceite
de girasol o aceite de hígado de bacalao, éteres, tales co-
10 mo por ejemplo dietilenglicoldimetiléter o también poliéter-
res, tales como por ejemplo polietilenglicol o también en
presencia de otros vehículos polímeros farmacológicamente
inocuos, tales como por ejemplo polivinilpirrolidona.

15 Como preparados entran en consideración las usua-
les soluciones para infusión o inyección galénicas, así co-
mo tabletas y supositorios.

Otra utilización de los nuevos compuestos se pre-
senta en la combinación con otras sustancias activas. Jun-
to a otras sustancias adecuadas, se incluyen sobre todo:

20 Agentes para la circulación en el sentido más am-
plio, tales como por ejemplo cardioglicósidos tales como
digitoxina, simpatomiméticos tales como Suprifén, β -simpa-
tolíticos tales como Inderal, dilatadores de coronaria ta-
les como Cromonar o Prenilamina, sustancias hipotensoras ta-
25 les como reserpina o Clonidina, antiarrítmicos, sustancias

1 que favorecen la irrigación sanguínea, anticoagulantes o
fibrinolíticos, diuréticos, tales como por ejemplo Furose-
mida, hipolipidémicos o geriátricos y otros preparados efi-
caces sobre el metabolismo, prostaglandinas o antagonistas
5 de prostaglandinas o inhibidores de biosíntesis de prosta-
glandinas, tales como por ejemplo antiflogísticos no este-
roidales, inhibidores de síntesis de tromboxano, psicofár-
macos así como vitaminas.

Los compuestos de las fórmulas III, IV, V, VII,
10 VIII, IX y XI son nuevos productos intermedios valiosos pa-
ra la preparación de compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 1:

a) 16,16-dimetil-17-oxa-PGI₁ (I)

15 En 10 ml de tetrahydrofurano anhidro se disponen
previamente 512 mg de trifluoroacetato de mercurio divalen-
te y 150 mg de carbonato de calcio. Bajo argon y con agita-
ción se añaden gota a gota a 0° 547 mg de 16,16-dimetil-17-
-oxa-PGF_{2α}-11,15-bis-tetrahidropiranyléter en 10 ml de te-
trahydrofurano anhidro. Después de esto se agita posterior-
20 mente durante una hora a temperatura ambiente. La cromato-
grafía en capa delgada sobre placas de gel de sílice con
ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 20 : 80 :
1 manifiesta que el material de partida ha reaccionado cuan-
titativamente (el derivado de mercurio permanece en la pro-
ximidad del comienzo. El producto organometálico intermedio
25

1 (fórmula III, $X = \text{Hg} - \text{O} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{CF}_3$) se hace reaccionar ul-
teriormente de forma directa:

5 A la solución de reacción enfriada a -20° se aña-
de gota a gota una solución de 181,5 mg de borohidruro de
sodio en 10 ml de etanol anhidro. Se continúa agitando du-
rante una hora y a continuación se filtra la masa de reac-
ción a través de un filtro de capas clarificadoras. Se vier-
te sobre una mezcla de hielo y sal común, se lleva la fase
acuosa a pH 3 hasta 4 y el producto se extrae con clorofo-
10 mo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, y se
secan con sulfato de magnesio anhidro. El bis-tetrahidro-
piraniléter bruto (fórmula IV, $R^3 = R^4 = \text{tetrahidropira-}$
no) se hace reaccionar ulteriormente de forma directa:

15 580 mg del bis-tetrahidropiraniléter bruto se agi-
tan bajo argon en 5 ml de ácido acético glacial/tetrahidro-
furano/agua 3:1:1 durante 6 horas a 45° . El disolvente se
separa a continuación por evaporación en vacío y el pro-
ducto bruto oleoso se cromatografía sobre 35 g de gel de
sílice con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético gla-
20 cial 30:70:1 (200 ml), 10:90:1 (250 ml), y después de esto
con acetato de etilo/ácido acético glacial 98 : 2.

Se obtienen dos isómeros, que se diferencian en la
configuración en el átomo de carbono 6.

RMN δ 5,5 - 5,8 (m 2 H) protones olefínicos,

3,6 - 4,5 (m, 4) CHOH, superpuesto por (s,3) OH

1

3,3 (t, 2H) OCH₂,1,1 (6H) C(CH₃)₂0,9 (t, 3H) CH₂-CH₃b) 16-metil-17-oxa-w-homo-PGI₁

5

Reacción análogamente al ejemplo 1a a partir de
16-metil-17-oxa-21-homo-PGF_{2α}-11,15-bis-tetrahidropira-
niléter

RMN δ 3,6 - 4,5 (m, 5H)

1,1 (d, 3H) CH-CH₃

10

0,9 (t, 3H) CH₂-CH₃c) 17-oxa-w-dihomo-PGI₁

Reacción análogamente al ejemplo 1a a partir de
17-oxa-21,22-dihomo-PGF_{2α}-11,15-bis-tetrahidropiraniéter

RMN δ 5,4 - 5,7 (m, 2H) protones olefinicos,

15

4,6 (s ancho, 3H) OH,

3,2 - 4,3 (m, 8H) OCH₂ y OCH₂,0,9 (t, 3H) CH₂-CH₃d) 16,16-dimetil-16-ciclohexiloxi-17,18,19,20-tetranor-PGI₁

20

Reacción análogamente al ejemplo 1a a partir de
16,16-dimetil-16-ciclohexiloxi-17,18,19,20-tetranor-PGF₂ -
-11,15-bis-tetrahidropiraniéter

RMN δ 3,3 - 4,3 (m, 5H) CH-O,

1,2 (6H) C(CH₃)₂,

5,4 - 5,7 (m, 2H) protones olefinicos

25

e) 16,16-dimetil-18-oxa-PGI₁

300878

1

Reacción análogamente al ejemplo 1a a partir de
16,16-dimetil-18-oxa-PGF_{2α}-11,15-bis-tetrahidropiranyléter
RMN δ 5,5 - 5,8 (m, 2H) protones olefínicos

5

4,9 (s ancho, 3H) OH,

3,3 (s, 2H) O-CH₂-C(CH₃)₂,

3,45 (q, 2H) O-CH₂-CH₃

f) 16,16-dimetil-18-oxa-ω-dihomo-PGI₁

10

Reacción análogamente al ejemplo 1a a partir de
16,16-dimetil-18-oxa-ω-dihomo-PGF₂-11,15-bis-tetrahidro-
piranyléter

RMN δ 0,9 (s, 6H) C(CH₃)₂ y (t, 3H) CH₂-CH₃

3,3 (s, 2H) CH₂O

g) 16,16-dietil-18-oxa-PGI₁

15

Reacción análogamente al ejemplo 1a a partir de
16,16-dietil-18-oxa-PGF_{2α}-11,15-bis-tetrahidropiranyléter
RMN δ 5,4 - 5,7 (m, 2H) protones olefínicos,

4,6 (s ancho, 3H) OH,

3,4 (q, 2H) O-CH₂-CH₃,

1,15 (t, 3H) O-CH₂-CH₃,

20

0,9 (t, 6H) C(CH₂-CH₃)₂

h) 16,16-dimetil-19-oxa-PGI₁

25

Reacción análogamente al ejemplo 1a a partir de
16,16-dimetil-19-oxa-PGF_{2α}-11,15-bis-tetrahidropiranyléter
RMN δ 5,5 - 5,7 (m, 2H) protones olefínicos,

1
 4,7 (s ancho, 3H) OH
 3,5 - 4,3 (m 4H) CH-O,
 3,5 (t, 2H) OCH₂
 3,4 (s, 3H) OCH₃
 5 0,95(6H) C(CH₃)₂

i) 17,17-dimetil-19-oxa-PGI₁

Reacción análogamente al ejemplo la a partir de
 17,17-dimetil-19-oxa-PGF_{2α} -11,15-bis-tetrahidropiranyléter

RMN δ 3,4 (s, 2H) OCH₂,
 10 3,3 (s, 3H) OCH₃
 0,9 (s, 6H) C(CH₃)₂

j) 20-oxa-ω-dihomo-PGI₁

Reacción análogamente al ejemplo la a partir de
 20-oxa-ω-dihomo-PGF₂ -11,15-bis-tetrahidropiranyléter

15 RMN δ 3,4 - 3,7 (t y q, 4H) OCH₂,
 1,15(t, 3H) CH₂-CH₃

Ejemplo 2:

16,16-dimetil-19-oxa-PGI₁

20 A 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden
 2,2 g de 16,16-dimetil-19-oxa-PGF₂ -11,15-bis-tetrahidro-
 piranyléter y 0,8 g de carbonato de calcio y la mezcla se
 enfría a - 70° bajo una atmósfera de argon. Con agitación
 se añaden a esta mezcla gota a gota 0,92 g de cloruro de
 fenilselenilo en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y des-
 25 pués de terminarse la adición se hace subir la temperatura

1 a -25° en el espacio de 2 horas. La suspensión se succiona
después de esto a través del filtro de capas clarificadoras
y el filtrado se agita bajo una atmósfera de argon a tempe-
ratura ambiente con aproximadamente 50 g de níquel Raney
5 (preparado según el método indicado en L.F. Fieser y M. Fie-
ser, "Reagents for Organic Synthesis" volumen 1^o, Wiley and
Sons, Inc. Nueva York, N.Y. 1967 en la página 729). Después
de la separación del níquel Raney y de la eliminación del
disolvente queda el 16,16-dimetil-19-oxa-PGI₁-11,15-bis-
10 -tetrahidropiranyléter oleoso. Para la separación de los
grupos protectores se calienta a $40-45^{\circ}$ el producto bruto
en una mezcla de ácido acético glacial/tetrahidrofurano/agua
3:1:1 durante aproximadamente 6 horas. Después de esto se
elimina el disolvente en vacío y el residuo se cromatogra-
15 fía sobre 80 g de sel de sílice.

Como agente eluyente se emplean acetato de etilo/
ácido acético glacial 99 : 1 (250 ml) y 97 : 3 (500 ml).

RMN δ 3,5 - 4,3 (m, 4H) CH-O

3,5 (t, 2H) OCH₂

20 3,4 (s, 3H) OCH₃

Ejemplo 3:

16,16-dimetil-18-oxa-PGI₁

1,1 g de 16,16-dimetil-18-oxa-PGF_{2 α} -11,15-bis-
tetrahidropiranyléter se tratan en 30 ml de tetrahidrofu-
25 rano/cloroformo 1:1 bajo argon y con agitación a tempera-

1 tura ambiente con 395 mg de N-bromosuccinimida. Después de
 dos horas se eliminó el disolvente en vacío, y el residuo
 se agitó durante 5 horas a 45° en 15 ml de ácido acético
 5 glacial/agua/tetrahidrofurano 3:1:1 bajo argon. El disol-
 vente se elimina en vacío, el residuo se purifica mediante
 filtración a través de una columna llena con 40 g de gel de
 sílice. Como agente eluyente sirve benceno/dioxano/ácido
 acético glacial 20 : 15 : 1. El producto bruto oleoso, ob-
 10 tenido después de la concentración por evaporación, se di-
 suelve en 10 ml de benceno absoluto y se agita bajo argon
 durante 3 horas a 60° con 750 mg de hidruro de tri-n-butil-
 estafio y 20 mg de azo-nitrilo de ácido isobutírico. Después
 del enfriamiento se vierte la solución sobre una columna
 de cromatografía con 50 mg de gel de sílice y el producto
 15 se eluye con acetato de etilo/ácido acético glacial 97 : 3.

RMN δ 5,5 - 5,8 (m, 2H) protones olefinicos

3,3 (s, 2H) $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$,

3,45 (q, 2H) $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$

1,1 (t, 3H) $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$

20 Ejemplo 4:

Ester metílico de 16,16-dimetil-17-oxa-PGI₁

40,7 mg de éster metílico de 16,16-dimetil-17-oxa-
 PGF₂ se agitan durante dos horas a 5 - 10° en 1 ml de H₂O
 bajo argon con 50,8 mg de yodo, 33 mg de yoduro de potasio
 25 y 21,2 mg de carbonato de sodio. Mediante adición de solu-

300878

1 ción acuosa de tiosulfato de sodio se decolora el yodo en
exceso y a continuación la mezcla de reacción se extrae
tres veces con cloroformo. La fase orgánica se lava a con-
tinuación con agua, se seca y se concentra por evaporación.

5 El producto bruto oleoso es cromatográficamente
puro. Se le disuelve en 1,5 ml de benceno absoluto y se le
calienta bajo argón durante 3 horas a 60° con 40 mg de hi-
druro de tributilestano y 2 mg de azo-nitrilo de ácido iso-
butírico. Después del enfriamiento se purifica la mezcla de
10 reacción sobre gel de sílice (aproximadamente 2 g) (agente
eluyente : acetato de etilo).

RMN 5,5 - 5,75 (2H, m) CH=CH, 3,5 - 4,4
(4H, m) CH-O, superpuesto por 3,65 (s, 3 H)
3,3 (2H, t) CH₂-O

15 Ejemplo 5:

a) 16,16-dimetil-17-oxa-13,14-dihidro-PGL₁

270 mg de 16,16-dimetil-17-oxa-PGL₁ del ejemplo la
se disuelven en un sacudidor en 20 ml de etanol, y se hidro-
genan con paladio al 5 % sobre carbón. Después de 3 - 5 ho-
20 ras está terminada la absorción de hidrógeno. Se separa el
catalizador, se lava con etanol y el filtrado se concentra
por evaporación en vacío.

RMN ninguna señal entre δ 5 - 6

δ 3,3 (t, 2H) OCH₂,
1,1 (6H) C(CH₃)₂,

25

300878

1

0,9 (t, 3H) $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ b) 16,16-dimetil-18-oxa-13,14-dihidro-PGI₁

Reacción análogamente al ejemplo 5a a partir de
16,16-dimetil-18-oxa-PGI₁

5

RMN ninguna señal entre δ 5 - 6 δ 3,3 (s, 2H) $\text{O-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$,

4,7 (s ancho, 3H) OH,

3,4 (q, 2H) $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$ Ejemplo 6

10

17,17-dimetil-19-oxa-13,14-dihidro-PGI₁

A partir de 17,17-dimetil-19-oxa-PGF_{2 α} -11,15-bis-tetrahidropiranyléter se prepara tal como está descrito en el ejemplo 1a, el 17,17-dimetil-19-oxa-PGI₁-11,15-bis-tetrahidropiranyléter. Este es hidrogenado en forma bruta, tal como está descrito en el ejemplo 5a, con palacio/carbón en tetrahidrofurano. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se concentra en vacío y el residuo, tal como está descrito en el ejemplo 1a, se trata con una mezcla de ácido acético glacial/tetrahidrofurano/agua 3:1:1 a 45°. Después de aproximadamente 6 horas están separados los grupos protectores. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice, empleándose los agentes eluyentes descritos en el ejemplo 1a.

15

20

RMN ninguna señal entre δ 5 - 6

25

300878

- 1 δ 3,4 (s, 2H) OCH₂,
 3,3 (s, 3H) OCH₃,
 0,9 (s, 6H) C(CH₃)₂

Ejemplo 7:

- 5 a) Ester metílico de 16,16-dimetil-18-oxa-PGI₁

Una solución de 385 mg (1 milimol) de 16,16-dimetil-18-oxa-PGI₁ en 5 ml de éter absoluto se mezcla con 2 ml de una solución 0,7 M de diazometano en éter. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente se evapora el disolvente en vacío. Se obtiene el éster metílico oleoso, que es cromatográficamente homogéneo.

- 10 RMN 5,5 - 5,7 (m, 2H) protones olefinicos,
 3,65 (s, 3H) CO₂CH₂,
 3,3 (s, 2H) O-CH₂-C(CH₃)₂
 15 3,4 (q, 2H) O-CH₂-CH₃,
 1,15(t, 3H) O-CH₂-CH₃

- b) Ester n-hexílico de 16,16-dimetil-19-oxa-PGI₁

20 A una solución de 154 mg (0,4 milimoles) de 16,16-dimetil-19-oxa-PGI₁ en 2 ml de dimetilformamida absoluta se añaden con agitación y bajo atmósfera de argón 33 mg (0,6 milimoles) de metilato de sodio. Después de 5 minutos se hacen seguir 127 mg (0,6 milimoles) de l-yodohexano y se calientan a 50°. Después de 3 horas se reparte la mezcla de reacción entre tolueno y agua, la fase orgánica se seca y se concentra por evaporación. El residuo se cromatografía

1 sobre 7 g de SiO₂. Como agente eluyente se utiliza tetra-
cloruro de carbono/acetona 80 : 30 (100 ml) y luego 70 : 30.

RMN 3,5 - 4,3 (m, 4H) CH-O, superpuesto por

4,0 (t, 2H) -CO₂-CH₂-

5 3,5 (t, 2H) OCH₂

3,4 (s, 3H) OCH₃

c) Ester ciclohexílico de 17-oxa- ω -dihomo-PGI₁

A partir de 193 mg (0,5 milimoles) de 17-oxa- ω -
-dihomo-PGI₁ se prepara análogamente al ejemplo 7a, con una
10 solución etérea de diazometano, el éster metílico de 17-oxa-
-dihomo-PGI₁. Este se mezcla en forma bruta con una so-
lución de 100 mg de sodio en 2 ml de ciclohexanol y se ca-
lienta a 35° con agitación durante 3 horas. Después de es-
to se neutraliza con ácido acético glacial y se reparte en-
15 tre tolueno y agua. La fase orgánica se seca con sulfato de
magnesio, se libera en vacío del disolvente y el residuo se
cromatografía sobre 10 g de gel de sílice (ciclohexano/ace-
tato de etilo/ácido acético glacial 50 : 50 : 1).

RMN δ 5,5 - 5,7 (m, 2H) protones olefinicos,

20 4,7 (m ancho, 1H) CO₂-CH₂,

3,2 - 4,3 (m, 8H) OCH₂ y OCH

Ejemplo 8:

a) Ester metílico de ácido 5-(6-exo-dimetoximetil-7-endo-
-hidroxi-2-oxabicyclo-[3,3,0]oct-3-il)-valérico

25 6,04 g (20 milimoles) de ácido 7-(2 α , 4 α -dihidro-

1 xi-5β -dimetoxi-metilciclopent-1α -il)-(Z)-5-heptenoico en
 150 ml de tetrahidrofurano seco se añaden gota a gota a
 -10°, con agitación y bajo argon, a una suspensión de 10,25
 5 g de trifluoroacetato de mercurio y 3,0 g de carbonato de
 calcio en 150 ml de tetrahidrofurano seco. Después de la
 adición se deja llegar a temperatura ambiente y se agita
 posteriormente durante una hora más. Después de esto la mez-
 10 cla de reacción se enfría a -20° y se añade con evaporación
 una solución de 3,63 g de borohidruro de sodio en 150 ml
 de etanol con agitación. Se sigue agitando durante una ho-
 ra a -10°, se filtra la mezcla de reacción a través de un
 filtro de capas clarificadoras y el filtrado se libera en
 vacío del disolvente. El residuo se reparte entre agua y
 15 cloroformo, siendo la fase acuosa ajustada a pH 3-4 con so-
 lución de dihidrogenofosfato de sodio. La fase en cloroformo
 se seca y se trata con una solución etérea de diazometano
 (aproximadamente 50 ml de una solución 0,6 M). Después
 de media hora se elimina el disolvente en vacío y el resi-
 duo se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice.

20

RMN 4,25 (d, 1H) CH $\begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown O \end{matrix}$

3,5 - 4,2 (m, 3H) CH-O, superpuesto por

3,6 (s, 3H) $\begin{matrix} O \\ || \\ C-OCH_3 \end{matrix}$

3,4 (s, 6H) OCH₃

25

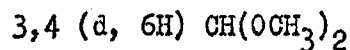
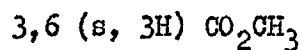
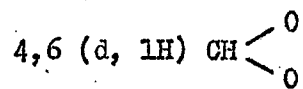
300878

1 b) Ester metílico de ácido 5-(6-exo-dimetoximetil-7-endo-
-para-fenil-benciloxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oct-3-il)-va-
lérico

5 4,74 g de éster metílico de ácido 5-(6-exo-dime-
toximetil-7-endo-hidroxi-2-oxa-bicyclo[3,3,0]oct-3-il)-va-
lérico se disuelven en 30 ml de piridina absoluta y se mez-
clan bajo argón, con agitación y enfriamiento a 0°, en
porciones, con 3,56 g de cloruro de 4-fenilbenzoilo. Des-
pués de agitar durante dos horas a temperatura ambiente se
10 vertió la solución de reacción sobre una mezcla de hielo y
éter y se acidificó a pH 3-4 con HCl 2N.

La fase orgánica se lavó dos veces con solución
saturada de bicarbonato de sodio, se secó y se liberó en
vacío del disolvente.

15 RMN 7,3 - 8,3 (m, 9H) protones aromáticos



20 c) Ester metílico de ácido 5-(6-exo-formil-7-endo-para-fe-
nilbenzoiloxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oct-3-il)-valérico

Una solución de 4,05 g de éster metílico de ácido
5-(6-exo-dimetoximetil-7-endo-para-fenilbenzoiloxi-2-oxabici-
clo[3,3,0]oct-3-il)-valérico se disuelve en 40 ml de clo-
25 roformo y 1 ml de isopropanol y se mezcla, bajo argón y

1 con agitación, con 4,2 ml de ácido clorhídrico concentrado.
 Después de 1 hora a temperatura ambiente se añaden 25 ml
 de agua y la capa orgánica se lava con solución saturada
 de bicarbonato de sodio. Después del secado de la solución
 5 orgánica con sulfato de magnesio y evaporación del disol-
 vente se obtiene el aldehído bruto, que se hace reaccionar
 ulteriormente de forma directa.

RMN 10,6 (d, 1H) CH=O

7,3 - 8,3 (m, 9H) protones aromáticos

10 5,4 (m, 1H) >CH-O-CO-

d) Ester metílico de 15-deshidro-16,16-dimetil-18-oxa-11-
-para-fenil-benzoil-PGI₁

A una suspensión de 165 mg de hidruro de sodio en
 20 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto se añade gota a gota
 15 una solución de 1,73 g de 2-oxo-3,3-dimetil-4-etoxi-butil-
 -fosfonato dimetílico en 10 ml de 1,2-dimetoxietano seco.
 Se agita a temperatura ambiente bajo argón durante una hora
 más y se añaden gota a gota después de esto 2,84 g de és-
 ter metílico de ácido 5-(6-exo-formil-7-endo-para-fenil-
 20 benzoiloxi-2-oxabicyclo[3,3,0]oct-3-il)valérico en 10 ml
 de 1,2-dimetoxietano absoluto. Después de 90 minutos se
 neutraliza con ácido acético glacial, se añade algo de car-
 bón activo y se filtra con succión a través de un filtro de
 capas clarificadoras. El filtrado se concentra en vacío y
 25 el residuo se cromatografía sobre 150 g de gel de sílice.

1 Como agente eluyente sirve cloroformo/acetato de etilo 8 : 2.

RMN 7,3 - 8,2 (m, 9H) protones aromáticos

6,65 - 6,85 (m, 2H) protones olefínicos

3,4 (s, 2H y q, 2H) $O-\underline{CH_2}-C(CH_3)_2$ y

$O-\underline{CH_2}-CH_3$

1,12 (s, 6H) $C(CH_3)_2$

5 e) Ester metílico de 16,16-dimetil-18-oxa-11-para-fenilbenzoil-PGI₁

10 A una solución de 1,15 g de éster metílico de 15-deshidro-16,16-dimetil-18-oxa-11-para-fenilbenzoil-PGI₁ en 20 ml de 1,2 dimetoxietano absoluto se añaden a 0° con agitación y bajo argón, en el espacio de 10 minutos, 8 ml de una solución 0,5 molar de borohidruro de zinc en 1,2-dimetoxietano. Después de 2 horas se destruye el borohidruro en

15 exceso mediante adición de solución acuosa saturada de bitartrato de sodio y la mayor parte del disolvente se elimina en vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua y la fase orgánica se concentra por evaporación después del secado con sulfato de magnesio.

20 RMN 5,6 - 5,8 (m, 2H) protones olefínicos

3,25 (s, 2H) $O-\underline{CH_2}-C(CH_3)_2$

0,85 (d, 6H) $C(CH_3)_2$

f) Ester metílico de 16,16-dimetil-18-oxi-PGI₁

25 1,2 g del éster metílico de 16,16-dimetil-18-oxa-11-para-fenilbenzoil-PGI₁ bruto se disuelven en 20 ml de me-

1 metanol absoluto y se mezclan con 400 mg de carbonato de po-
tasio anhidro pulverizado. Se agita bajo argon durante 3
horas y después de esto se acidifica a pH 5 con ácido oxá-
lico. Después de la evaporación del metanol en vacío, el
5 residuo se reparte entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio, y se separa eventualmente por filtración respecto del éster metílico de ácido para-fenilbenzoico difícilmente soluble. La fase orgánica se concentra por evaporación después del secado con sulfato de magnesio, y el residuo se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice.

10

Agente eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20 : 80 (250 ml) y luego 10 : 90

15

RMN 5,5 - 5,7 (m, 2H) protones olefínicos

3,7 - 4,4 (m, 4H) >CH-OH,

3,65 (s, 3H) CO₂CH₃

3,3 (s, 2H) O-CH₂-C(CH₃)₂,

1,15 (t, 3H) O-CH₂-CH₃

20

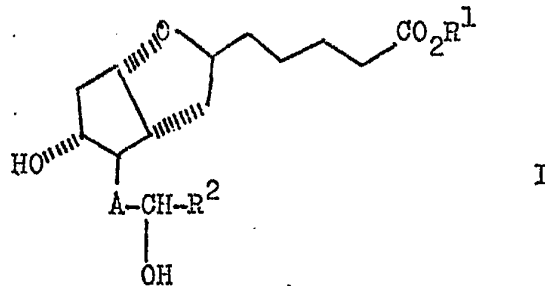
25

300878

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

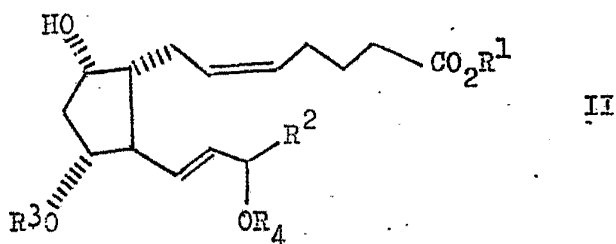
1ª.- Procedimiento para la preparación de análogos de prostaciclina de la fórmula I



en donde R^1 significa hidrógeno, o un radical alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 hasta 6 átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado alifático insaturado de cadena recta o ramificado con 3 hasta 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado cicloalifático con 3 hasta 7 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado aralifático con 7 hasta 9 átomos de carbono, o un ión metálico, NH_4 o amonio, fisiológicamente compatible, que se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria, R^2 significa un radical hi-

1 drocarbonado alifático, saturado o insaturado de cadena rec
 ta o ramificado, con 1 hasta 8 átomos de carbono, que por
 su parte puede estar sustituido con a) un radical alcoxi o
 alquenciloxi, de cadena recta o ramificado, con 1 hasta 6
 5 átomos de carbono, o b) un radical cicloalcoxi con 3 hasta
 7 átomos de carbono, A significa el grupo $\text{trans}-\text{CH}=\text{CH}-$
 ó el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, que se caracteriza porque la) un com-
 puesto de la fórmula II

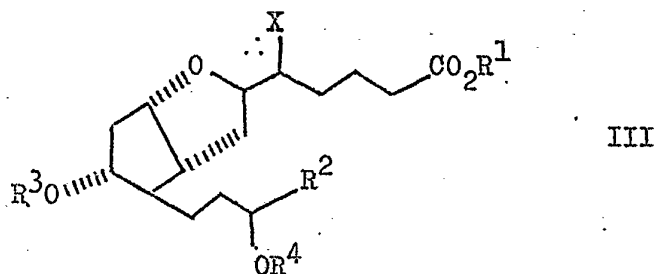
10



15

en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la
 fórmula I y R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan
 hidrógeno o un grupo protector fácilmente separable, se
 hace reaccionar con un reactivo electrófilo adecuado para
 formar un compuesto de la fórmula III

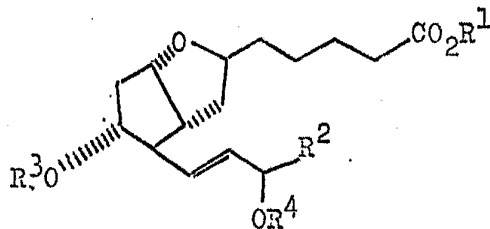
20



25

061078

1 en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la
 fórmula I, R^3 y R^4 tienen los significados indicados para
 la fórmula II y X significa un átomo de halógeno, especial-
 mente bromo o yodo, un grupo arilselenilo o un radical de
 5 la fórmula $-\text{Hg}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Y}$, en donde Y representa un radical hi-
 drocarbonado alifático eventualmente halogenado, con 1 hasta
 4 átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado aralifá-
 tico con 7 hasta 9 átomos de carbono, 1 a₁) eventualmente
 10 en un compuesto de la fórmula III, en donde R^3 y/o R^4 sig-
 nifican un grupo protector, se separa éste, obteniéndose
 un compuesto de la fórmula III, en donde R^1 y R^2 tienen
 los significados indicados para la fórmula I y X tiene el
 significado indicado para la fórmula III y R^3 y R^4 signi-
 15 fican hidrógeno, 1 b) a partir de un compuesto de la fór-
 mula III se separa por reducción el grupo X, obteniéndose
 un compuesto de la fórmula IV

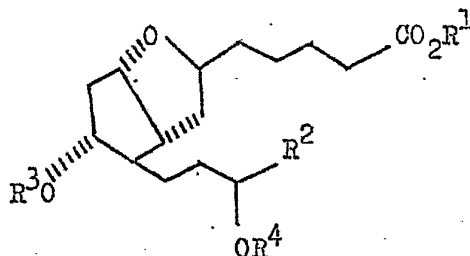


IV

20 en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la
 fórmula I y R^3 y R^4 tienen los significados indicados para
 la fórmula II, 1 c) eventualmente en un compuesto de la fór-
 25

061078

1 mulla IV, en donde R^3 y/o R^4 significan un grupo protector,
 se separa éste en condiciones adecuadas, formándose un com-
 puesto de la fórmula I, en donde A significa un grupo trans-
 -vinilideno y R^1 y R^2 tienen los significados indicados pa-
 5 ra la fórmula I, l d) eventualmente se reduce un compuesto
 de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 tienen los significados
 indicados para la fórmula I y A significa un grupo trans-
 -vinilideno, para formar un compuesto de la fórmula I, en
 donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fó-
 10 mula I y A significa un grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, l d₁) eventualmen-
 te se reduce un compuesto de la fórmula IV, en donde R^3 y
 R^4 no significan al mismo tiempo hidrógeno para formar un
 compuesto de la fórmula V



20 en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la
 fórmula I y R^3 y R^4 tienen los significados indicados para
 la fórmula II, pero no significan al mismo tiempo hidróge-
 no, o l d₁') se reduce directamente un compuesto de la fó-
 mula III para formar un compuesto de la fórmula V, en donde
 25 R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I

1 y R^3 y R^4 tienen los significados indicados para la fórmula II, l d₂) eventualmente en un compuesto de la fórmula V, en donde R^3 y/o R^4 significan un grupo protector, se separa éste en condiciones adecuadas, resultando un compuesto

5 de la fórmula I, en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I, R^3 y R^4 significan hidrógeno y A significa un grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, l e) eventualmente se esterifica un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 significa hidrógeno y A y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I, para formar un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es un radical alcoholo con el significado indicado para la fórmula I, l f) eventualmente se transesterifica un compuesto de la fórmula I, en donde A y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I y R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I, pero no significa ningún átomo de hidrógeno ni catión, g) eventualmente se saponifica un compuesto de la fórmula I, en donde A y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I y R^1 significa un radical alcoholo, para formar un compuesto de

10 la fórmula I, en donde R^1 significa hidrógeno, l h) eventualmente un compuesto de la fórmula I, en donde A y R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I y R^1 significa hidrógeno, se transforma con bases en un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 significa un ión metálico, NH_4 o amonio, fisiológicamente compatible, que se deriva de

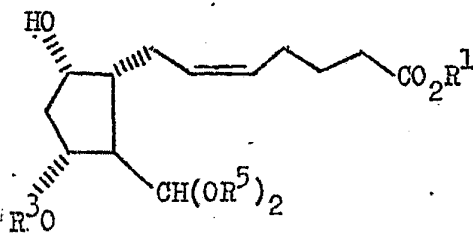
15

20

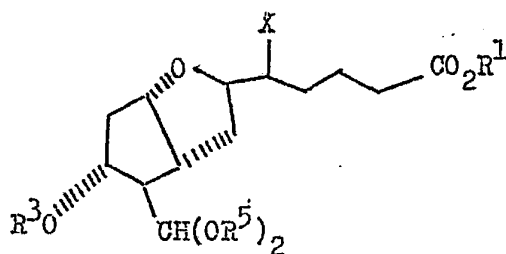
25

061078

1 una amina primaria, secundaria o terciaria, o 2 a) un compuesto de la fórmula VI

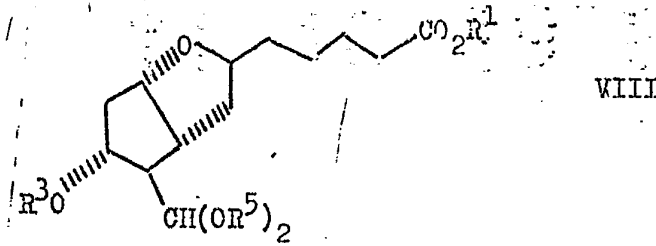


10 en donde R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I y R^3 tiene el significado indicado para la fórmula II, y R^5 significa un radical alcoholo con 1 hasta 4 átomos de carbono, se hace reaccionar con un reactivo electrófilo, formándose un compuesto de la fórmula VII



20 en donde R^1 tiene el significado indicado para la fórmula I, R^3 tiene el significado indicado para la fórmula II, R^5 tiene el significado indicado para la fórmula VI y X tiene el significado indicado para la fórmula III, 2 b) se separa por reducción el grupo X a partir de un compuesto de la fórmula VII, obteniéndose un compuesto de la fórmula VIII

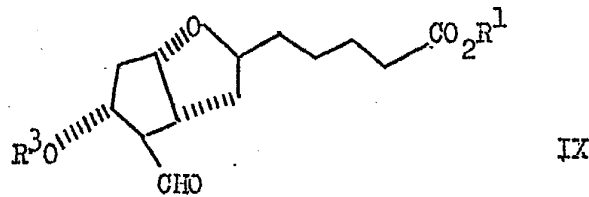
25



5

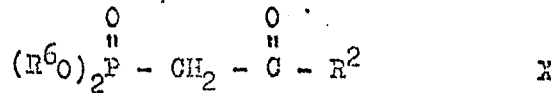
en donde R¹ tiene el significado indicado para la fórmula I, R³ tiene el significado indicado para la fórmula II y R⁵ tiene el significado indicado para la fórmula VI, 2 b') eventualmente en un compuesto de la fórmula VIII, en donde R³ significa hidrógeno, se reemplaza éste por un grupo protector, 2 c) a partir de un compuesto de la fórmula VIII se elimina mediante hidrólisis ácida el grupo protector acetal, resultando un compuesto de la fórmula IX

10

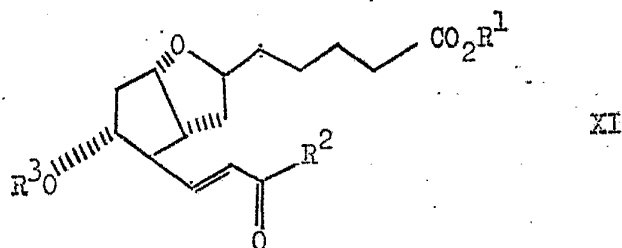


20

en donde R¹ tiene el significado indicado para la fórmula I y R³ tiene el significado indicado para la fórmula II, 2 d) se condensa catalizando por una base, un aldehído de la fórmula IX con un fosfonato de la fórmula X



1 en donde R^6 significa un radical alcoholilo con 1 hasta 4
 átomos de carbono y R^2 tiene el significado indicado para
 la fórmula I, resultando un compuesto de la fórmula XI



10 en donde R^1 y R^2 tienen los significados indicados para la
 fórmula I y R^3 tiene el significado indicado para la fórmu-
 la II, 2 e) se reduce una cetona de la fórmula XI para for-
 mar un alcohol de la fórmula IV, en donde R^1 y R^2 tienen
 los significados indicados para la fórmula I, R^3 tiene el
 15 significado indicado para la fórmula II y R^4 significa hi-
 drógeno y eventualmente se procede adicionalmente tal como
 está indicado en 1 c) hasta 1 h).

2ª.- Procedimiento para la preparación de análo-
 gos de prostaciclina.

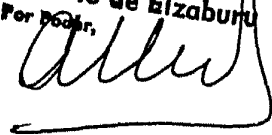
20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
 cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CUARENTA Y OCHO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11.OCT.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por poder.



1

5

10

15

20

25

061078

VAL