



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
			15.1.79

**PATENTE DE INVENCION**

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

46 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
869.569 893.731	16.1.78 5.4.78	ESTADOS UNIDOS ESTADOS UNIDOS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PROSTAGLANDINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, NEW YORK, New York, Estados Unidos		
72 INVENTOR (ES)		
THOMAS KEN SCHAAF, de nacionalidad estadounidense		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

5

10

Se han sintetizado tres clases de N-(tetrazol-5-il)-prostaglandin-carboxamidas con sustituyentes en la cadena lateral inferior fenilo o fenilo sustituido C-16 (Clase 1), fenoxi o fenoxi sustituido C-16 (Clase 2) y n-pentilo, 2-hexilo o 2-metil-2-hexilo C-15 (Clase 3), utilizando los correspondientes acil-imidazoles intermedios y 5-aminotetrazol. Las tres clases de prostaglandinas ejercen actividades biológicas diferentes y selectivas que son antiulcerante (Clase 1), de control de la fertilidad (Clase 2) y broncodilatadora o de control de la fertilidad (Clase 3).

COMPENDIO DE LA INVENCION

15

Las prostaglandinas son ácidos grasos insaturados en C-20 que ejercen diversos efectos fisiológicos. Su estructura, nomenclatura, actividades biológicas y uso en medicina han sido descritos en las patentes estadounidenses 3.971.825 y 3.984.400.

20

25

Un problema común con el que se enfrentan los científicos médicos que tratan de producir drogas sintéticas biológicamente eficaces es la modulación de la acción biológica de un compuesto líder apropiado. En una solución tradicional a la síntesis de drogas, el investigador busca un aumento de la potencia biológica. Sin embargo, el investigador de prostaglandinas enmarca su proyecto alrededor de una mayor actividad oral, mayor duración de la acción y aumento de uno de los

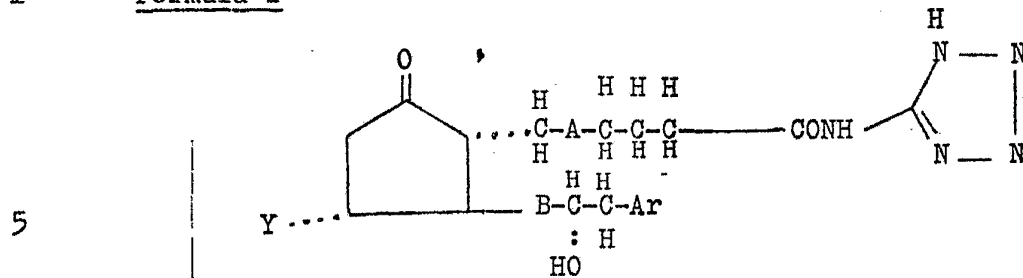
1       diversos efectos fisiológicos de la clase de prostaglandina  
y disminución de los otros. Este último criterio es importan  
te porque, sin él, una prostaglandina sintética presentaría  
efectos secundarios incompatibles. Por ejemplo, sería clíni-  
5       camente desaconsejable administrar una prostaglandina sin-  
tética contra las úlceras que también produjera diarrea.

Para conseguir una mayor selectividad, los investiga-  
dores han concentrado sus esfuerzos en los centros "activos"  
de las prostaglandinas naturales. Fundamentalmente estos com-  
10       prenden el grupo ácido carboxílico C-1, el grupo cetona o hi-  
droxilo C-9, el grupo hidroxilo C-11 y el extremo lipófilo de  
la cadena lateral inferior. Este trabajo ha sido publicado en  
los artículos y patentes: patentes estadounidenses números  
4.011.262, 4.024.179, 3.971.826, 3.932.389, 3.974.213, 3.054.741  
15       y 3.987.087, patente holandesa 73/06030, B.J. Mayerlein y co-  
laboradores, Prostaglandins, 4, (1973) y W. Lipmann, Prosta-  
glandins, 7, 231 (1974).

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que un aumen-  
to de la distancia entre la funcionalidad C-9 en el grupo  
20       ácido de la cadena lateral superior por unión de un grupo  
amido da lugar a una potente actividad biológica.

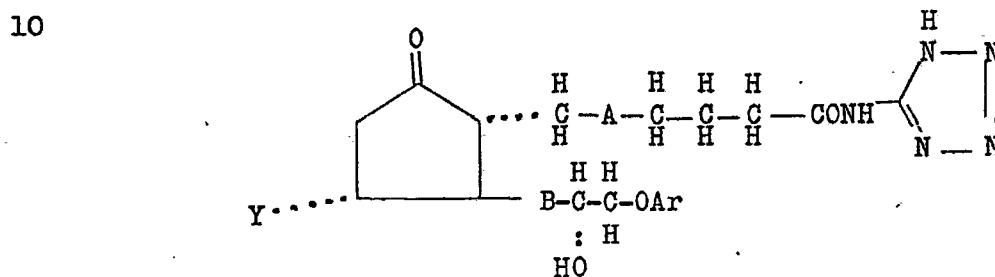
Se han inventado tres clases de amidotetrazol-prosta-  
glandinas C-1 con perfiles claramente diferentes de actividad  
biológica. La Clase 1 incluye los compuestos de fórmula I,  
25       que tienen actividad antiulcerante.

1 Fórmula I



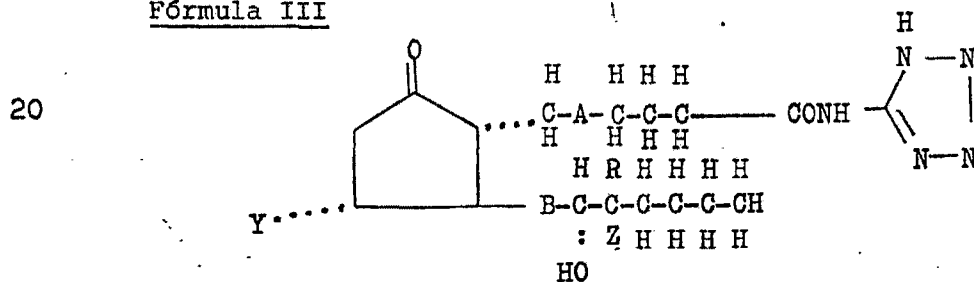
La Clase 2 comprende los compuestos de fórmula II, con actividad de control de la fertilidad.

Fórmula II



15 La Clase 3 incluye los compuestos de fórmula III, con actividad broncodilatadora y de control de la fertilidad, de acuerdo con la identidad de R y Z.

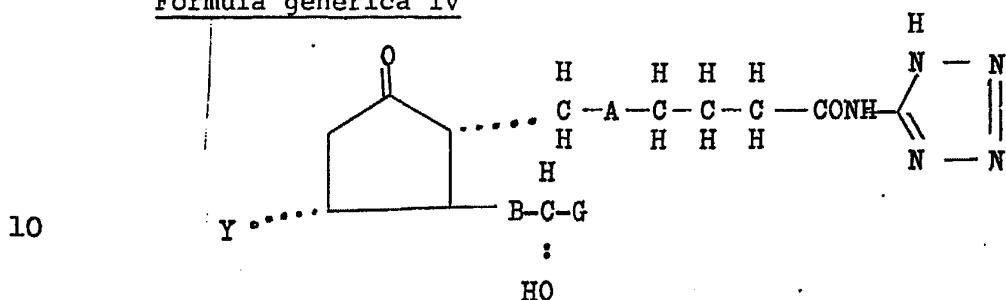
Fórmula III



25 Es evidente que la diferencia estructural de las clases se encuentra en la identidad de la cadena lateral omega o in-

1 inferior. Sin embargo, es la combinación de este grupo fun-  
 cional con los otros importantes, tales como el grupo ami-  
 dotetrazol, la causa de las diferentes actividades bioló-  
 gicas observadas. No obstante, estas tres clases pueden ser  
 5 estructuralmente combinadas en una fórmula genérica (IV).

Fórmula genérica IV



En cada una de las fórmulas anteriores, el símbolo A  
 representa cis-vinileno o etileno, el símbolo B representa  
 trans-vinileno o etileno, el símbolo Y representa hidroxí o  
 15 hidrógeno, el símbolo R representa hidrógeno o metilo, el  
 símbolo Z representa hidrógeno o metilo, el símbolo Ar re-  
 presenta fenilo, fluorfenilo, clorofenilo, metilfenilo, etil-  
 fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, bifenilo o trifluormetil-  
 fenilo y el símbolo G representa  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ,  $\text{CH}_2\text{OAr}$  o  $\text{CRZ}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ .

20 Son compuestos especialmente preferidos los siguientes:  
 Clase 1, N-(tetrazol-5-il)-9-oxo-11- $\alpha$ ,15- $\alpha$ -bis-hidroxi-16-  
 fenil-16- $\omega$ -tetranor-5-cis-prostenamida; Clase 2, N-(tetrazol-  
 5-il)-9-oxo-11- $\alpha$ ,15- $\alpha$ -bis-hidroxi-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-13-  
 25 trans-prostenamida y Clase 3, N-(tetrazol-5-il)-9-oxo-11- $\alpha$ ,15- $\alpha$ -  
 -bis-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadienamida.

1           Además, se considera el tipo PGF de compuestos corres-  
pondiente a las tres clases anteriores y sus sales farmacológicamente aceptables, estando neutralizado el radical tetrazol ácido.

5           De acuerdo con el procedimiento de la invención, cada clase de N-(tetrazol)prostaglandin-carboxamidas se sintetiza a partir de una clase similar de compuestos 11,15-bis(hidroxilo protegido) o 11-desoxi-15-(hidroxilo protegido)-PGF. Este material de partida genérico tiene la misma estructura básica de todas las clases e incluye cualquier disposición del tipo de enlace en las posiciones C5-C6 y C13-C14 que se refiere a los elementos A y B de fórmulas I, II y III. En otras palabras, es el compuesto (11), 15-hidroxilo protegido-PGF correspondiente a la Fórmula Genérica (IV) anterior. La diferenciación de la estructura básica de acuerdo con la clase está determinada por la identidad del término de la cadena lateral inferior de los materiales de partida respectivos. Así, el material de partida de la Clase 1 contiene la sustitución 16-aril-16- $\omega$ -tetranor sobre la estructura PGF básica anterior; 15           el material de partida para la Clase 2 contiene la sustitución 16-ariloxi-16- $\omega$ -tetranor y el material de partida para la Clase 3 contiene la sustitución 15-n-pentil, 2-hexil o 2-metil-2-hexilo en la cadena lateral inferior de la estructura PGF básica anterior. Estas estructuras están descritas en 20           el Gráfico 1 y son, respectivamente, F1, F2 y F3. 25

1            Los compuestos PGF de partida para cada una de estas  
clases son compuestos conocidos; las características de los  
materiales de partida 11-hidroxi están indicadas en las pa-  
tentes estadounidenses 4.024.179, 3.887.589, 4.011.262 y  
5            4.036.832; patente británica 1.324.737; B.J. Mayerlein y  
colaboradores, Prostaglandins, 4, 143 (1973) y E.J. Corey y  
colaboradores, J.Amer.Chem.Soc. 93, 1491 (1971) y las ca-  
racterísticas de los materiales de partida 11-desoxi están  
indicadas en la patente británica 1.419.181, patente alemana  
10           publicada 2.548.267; P. Crabbe y colaboradores, Tet.Let. 1972,  
1123 y W. Lipmann, Prostaglandins, 7, 231 (1974).

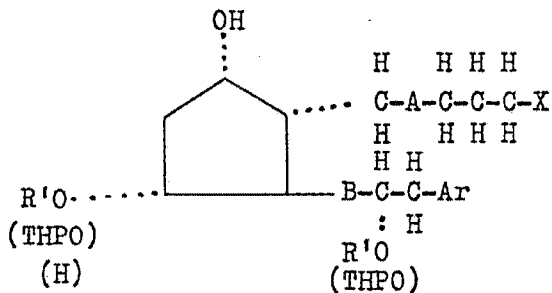
          La conversión de los materiales de partida en las cla-  
ses de productos de la invención está ilustrada en el Esque-  
ma A. Para transformar el material de partida en un miembro  
15           de una clase de compuestos de esta invención, el grupo áci-  
do carboxílico C-1 se convierte primero en un grupo N-(tetra-  
zol-5-il)carboxamido C-1 (Etapa 1, Esquema A). Después este  
N-(tetrazol)carboxamido-PGF intermedio se oxida con reacti-  
vo de Jones para formar el correspondiente PGE intermedio  
20           que se desprotege separando los grupos protectores (R') del  
15-mono- u 11,15-bis-hidroxilo (Etapa 2.1, Esquema A) para  
formar una N-(tetrazol)carboxamido-prostaglandina de fórmulas  
I, II o III. Alternativamente, un tipo PGF de compuesto co-  
rrespondiente al compuesto PGE de fórmulas I, II o III puede  
25           prepararse por simple escisión de los grupos protectores (R')

1 del C-11 y/o C-15 hidroxilo de la N-(tetrazol)carboxamida intermedia.

GRAFICO 1

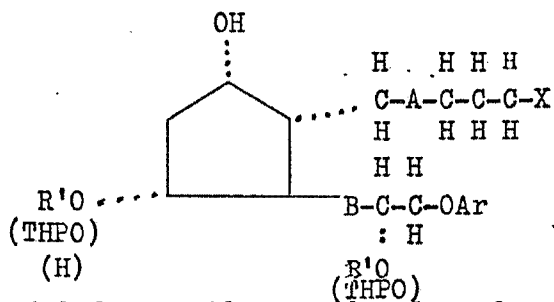
MATERIALES DE PARTIDA PARA LAS DIVERSAS CLASES

5



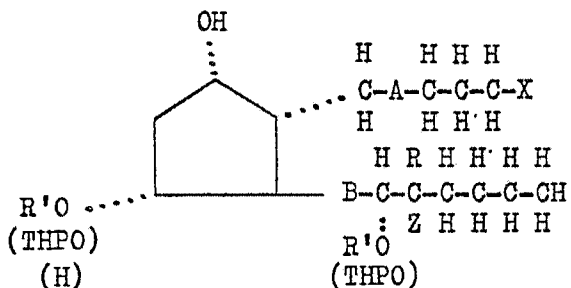
10 F1, material de partida para la Clase 1, X es -COOH

15



F2, material de partida para la Clase 2, X es -COOH

20



F3, material de partida para la Clase 3, X es -COOH

25

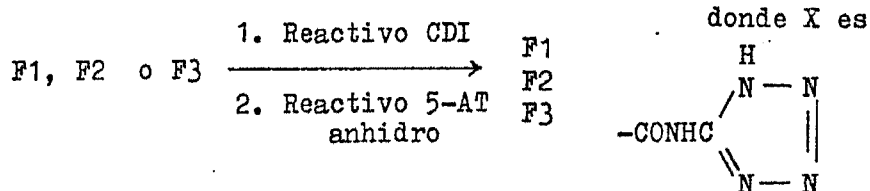
---

1

ESQUEMA A

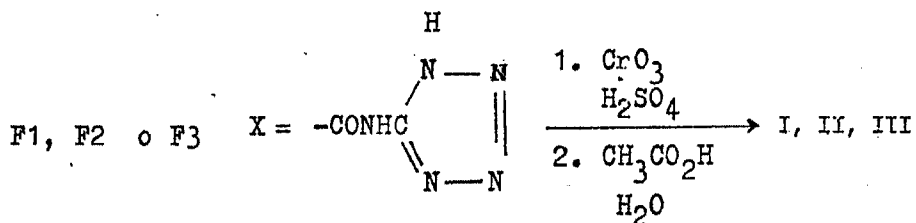
Etapa 1. Formación del grupo N-(tetrazol-5-il)carboxamido

5



Etapa 2.1. Oxidación con reactivo de Jones y escisión de THP

10



I . Fórmula I, el material de partida es F1.

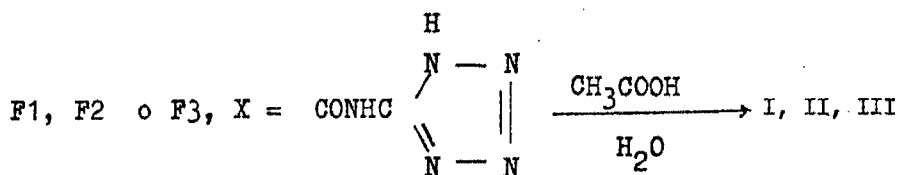
15

II . Fórmula II, el material de partida es F2.

III . Fórmula III, el material de partida es F3.

Etapa 2.2. Escisión del grupo protector THP para preparar compuestos de tipo PGF.

20



I . Compuesto PGF correspondiente a la fórmula I, el material de partida es F1.

25

1           II . Compuesto PGF correspondiente a la fórmula II,  
            el material de partida es F2

            III . Compuesto PGF correspondiente a la fórmula III,  
            el material de partida es F3.

5           Las etapas de reacción 2.1 y 2.2 que comprenden la  
            escisión de los grupos protectores del C-11 y/o C-15 hidro-  
            xilo y la oxidación del grupo C-9 hidroxilo a un grupo C-9  
            oxo (cetona) son transformaciones corrientes y muy conocidas  
            en el campo de la química de las prostaglandinas. También  
10           son conocidos y aplicables aquí otros métodos equivalentes  
            para la oxidación del C-9 hidroxilo y la protección del C-11  
            y/o C-15 hidroxilo. Los investigadores de prostaglandinas han  
            encontrado que también pueden utilizarse para la oxidación  
            de hidroxilo a cetona los métodos de oxidación selectiva como  
15           la oxidación de Pfitzner-Moffett con dimetilsulfóxido y dicitclo-  
            hexilcarbodiimida y la oxidación de Collins con complejo de  
            trióxido de cromo-piridina en cloruro de metileno. También  
            se han publicado los numerosos métodos y grupos disponibles  
            para la protección/desprotección de los grupos hidroxilo de  
20           las posiciones C-11 y/o C-15 de una prostaglandina. Estos  
            grupos protectores lábiles a los agentes suaves están indica-  
            dos por el símbolo R'. También se ha indicado que el grupo  
            preferido es el grupo tetrahidropiraniilo. Algunos otros gru-  
            pos protectores lábiles a los agentes suaves que son útiles  
25           en esta invención son el dimetil-ter-butyl-sililo que puede

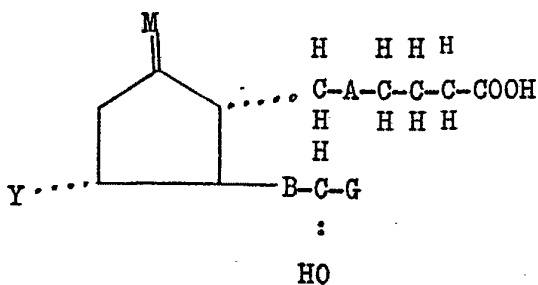
1 ser separado con fluoruro de tetra-n-butilamonio o ácido  
acético acuoso y 1-metoxietilen-1-ilo que es análogo al te-  
trahidropiran-2-ilo.

5 La Etapa 1 presenta la novedad de que permite la pre-  
paración de una C-1 amida con un grupo ácido como sustituye-  
yente. La importancia de esta construcción reside en el he-  
cho de que la técnica anterior describe la invariancia bio-  
lógicamente crítica de la distancia del grupo C-1 ácido a la  
funcionalidad C-9 mientras que los compuestos de esta inven-  
10 ción han aumentado de hecho esta distancia en la longitud de  
dos de los átomos del grupo amido. El grupo N-(tetrazol-5-  
il)carboxamido puede prepararse a partir del grupo ácido car-  
boxílico formando primero un derivado de ácido carboxílico  
con un grupo saliente fácilmente desplazable y después rea-  
15 lizando la amidación con 5-aminotetrazol (reactivo 5-AT). Pue-  
de utilizarse en la preparación cualquier grupo saliente que  
pueda ser unido al grupo carboxilo de la prostaglandina inter-  
media (F1, F2, F3, Gráfico 1) sin destruir el resto de la mo-  
lécula. Algunos grupos salientes típicos y los reactivos de  
20 grupo saliente utilizados para prepararlos son el pivaloil-  
oxi/haluro de pivaloílo que forma el anhídrido mixto y etoxi-  
formiloxi/haluro de etoxiformilo que forma el carbonato. El  
grupo saliente preferido es el grupo imidazol-1-ilo que for-  
ma un acil-imidazol intermedio. Para preparar el grupo N-(te-  
25 trazol-5-il)carboxamido a través del grupo acil-imidazol, se

1 hace reaccionar primero el ácido prostaglandin-carboxílico  
de partida (F1, F2 o F3) con el reactivo de grupo saliente  
2,2,2-trifluoroacetilimidazol en un disolvente aprótico polar como  
5 dimetilformamida, dietilformamida, acetonitrilo, tetrahidro-  
furano o dimetilsulfóxido, para formar in situ el acil-imidazol  
intermedio. El grupo imidazol-1-ilo unido al C-1 car-  
bonilo se desplaza después directamente con el reactivo  
5-AT para formar la N-(tetrazol-5-il)carboxamida deseada. Pa-  
ra formar y desplazar el grupo acil-imidazol pueden emplear-  
10 se varias temperaturas. Estas temperaturas oscilan entre  
la ambiente y unos 120°C y es conveniente efectuar la reac-  
ción alrededor de 90°C o a reflujo.

Después de formar el grupo N-(tetrazol-5-il)carboxami-  
do se lleva a cabo la etapa de reacción 2.1 en la cual se  
15 prepara un compuesto de fórmulas I, II o III o la etapa de  
reacción 2.2 en la cual se prepara un compuesto de tipo PGF.

Alternativamente, de acuerdo con el procedimiento de la  
invención, las N-(tetrazol)prostaglandinas de cada clase pue-  
den ser sintetizadas directamente a partir del correspondien-  
20 te compuesto PGE o PGF de fórmula:



1        donde A, Y, B y G son los definidos anteriormente y M es oxo  
o H<sup>δ</sup>...OH. En esta vía, el ácido PGE o PGF se hace reaccio-  
nar empleando el método de formación del grupo N-(tetrazol-5-  
5        il)carboxamido dado en la Etapa 1 anterior para producir di-  
rectamente una N-(tetrazol)prostaglandin-carboxamida de fór-  
mulas I, II o III o la correspondiente PGF-carboxamida. El  
procedimiento seguido es el de la Etapa 1 con la condición  
de que si M ha de ser oxo, no se utiliza ningún reactivo  
básico.

10        En numerosos ensayos in vivo e in vitro, se ha esta-  
blecido que las tres clases de compuestos de prostaglandina  
de esta invención presentan una gran selectividad. Su lo-  
gro biológico es la disminución de muchas de las activida-  
des fisiológicas de las prostaglandinas naturales al mismo  
15        tiempo que mantienen la actividad en un área. Los ensayos  
que permiten esta determinación de la selectividad inclu-  
yen, entre otros, un ensayo del efecto sobre el músculo li-  
so aislado del útero de cobaya, y efectos sobre la presión  
sanguínea del perro, inhibición de la bronco-constricción  
20        inducida por histamina en la cobaya, inhibición de la ulce-  
ración inducida por la tensión y el frío en la rata, acti-  
vidad antisecretora en el perro y efecto diarreico en el  
ratón.

25        Después de comparar con las respuestas producidas por  
la prostaglandina natural en los mismos ensayos, las respues

1       tas fisiológicas producidas por las tres clases de prosta-  
glandinas experimentales en estos ensayos son útiles para de-  
terminar su utilidad en el tratamiento de las condiciones  
defectuosas naturales y patológicas. Basándose en esta com-  
5       paración, se ha demostrado que las prostaglandinas de la Cla-  
se 1 de la invención son útiles como agentes selectivos con-  
tra las úlceras, las de la Clase 2 son útiles como agentes  
de control de la fertilidad, las de la Clase 3 donde R es  
metilo o hidrógeno y Z es hidrógeno son útiles como agentes  
10       broncodilatadores y las de la Clase 3 donde R y Z son ambos  
metilo son útiles como agentes de control de la fertilidad.  
Las observaciones biológicas experimentales para las prosta-  
glandinas de la Clase 1 demuestran que presentan intensa  
actividad antiulcerante junto con una reducida actividad hi-  
15       potensora, sobre el músculo liso uterino, diarreica y bronco-  
dilatadora en comparación con la prostaglandina natural uti-  
lizada como patrón en el ensayo,  $PGE_2$ . El mismo tipo de obser-  
vaciones indica que las prostaglandinas de la Clase 3 donde  
R es metilo o hidrógeno y Z es hidrógeno presentan intensa  
20       actividad broncodilatadora y reducida actividad sobre el mús-  
culo liso uterino, hipotensora, antiulcerante y diarreica.  
Análogamente, las prostaglandinas de la Clase 2 presentan  
intensa actividad sobre el músculo liso uterino y reducida  
actividad hipotensora, diarreica y broncodilatadora.

25               Las tres clases de prostaglandinas de esta invención

1 pueden ser utilizadas en diversas formulaciones farmacéuti-  
cas que contienen la prostaglandina o sus sales farmacéutica-  
mente aceptables. Pueden ser administradas de la misma for-  
ma que las prostaglandinas naturales mediante diversas vías  
5 apropiadas, tales como intravenosa, oral y tópica como aereo-  
sol, intravaginal, intra- y extra amniótica e intranasal,  
entre otras. Evidentemente, la actividad selectiva de la  
clase particular de prostaglandinas de la invención y su  
uso pretendido determinará la vía a utilizar. Por ejemplo,  
10 las vías apropiadas para las prostaglandinas de la Clase 2  
son intravenosa, oral, intravaginal e intra- y extra-amnióti-  
ca mientras que las vías apropiadas para las prostaglandinas  
broncodilatadoras de la Clase 3 son aerosol, intranasal, oral  
e intravenosa.

15 Para la formulación farmacéutica y la formulación de  
sólidos de las tres clases de prostaglandinas, las sales  
útiles y farmacológicamente aceptables del radical tetrazol  
ácido son las formadas con cationes metálicos, cationes amf-  
nicos o cationes amónicos cuaternarios farmacológicamente  
20 aceptables.

Son cationes metálicos especialmente preferidos los de-  
rivados de los metales alcalinos, v.g. litio, sodio y pota-  
sio y los de los metales alcalino-térreos, v.g. magnesio y  
calcio, aunque también están incluidos en esta invención  
25 otras formas catiónicas de otros metales, v.g. aluminio,

1 cinc y hierro.

Los cationes amónicos farmacológicamente aceptables son los derivados de aminas primarias, secundarias o terciarias. Son ejemplos de aminas adecuadas la metilamina, dimetilamina, trietilamina, etilamina, bencilamina,  $\alpha$ -feniletilamina,  $\beta$ -feniletilamina, así como las aminas heterocíclicas, v.g. piperidina, morfolina, pirrolidina y piperazina y las aminas que contienen grupos solubilizantes en agua o hidrófilos, v.g. mono-, di- y tri-etanolamina, etildieta-

5  
10

Son ejemplos de cationes amónicos cuaternarios farmacológicamente aceptables los cationes tetrametilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio, feniltriethylamonio y similares.

15

Las tres clases de prostaglandinas de esta invención pueden utilizarse en diversos preparados farmacéuticos que contienen el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y pueden administrarse por varias vías como se ha descrito antes. Aunque la dosis particular, la formulación y la vía de administración dependen de las condiciones únicas de cada paciente, las guías indicadas más abajo para las clases de prostaglandinas de esta invención describen la utilidad de la Clase 1 como agentes

20  
25

1 antiulcerantes, de la Clase 2 como agentes de control de  
la fertilidad, de la Clase 3 donde R es hidrógeno o metilo  
y Z es hidrógeno como agentes broncodilatadores y de la Cla-  
se 3 donde R y Z son ambos metilo como agentes de control de  
5 la fertilidad.

Las prostaglandinas de la Clase 1 son útiles como  
agentes antiulcerantes. Para el tratamiento de las úlceras  
pépticas, estas drogas se administran apropiadamente por  
vía oral en forma de suspensiones acuosas, soluciones eta-  
10 nólicas o preferiblemente en forma de cápsulas o tabletas  
que contienen 0,001 a 0,10 mg/kg de prostaglandina por do-  
sis con hasta 12 dosis al día.

Para inducir el aborto, las prostaglandinas de la Cla-  
se 2 y de la Clase 3 donde R y Z son metilo pueden ser admi-  
15 nistradas por vía oral en tabletas, suspensiones acuosas o  
soluciones alcohólicas apropiadamente formuladas, que con-  
tienen alrededor de 0,05-5 mg de prostaglandina por dosis,  
empleándose de 1 a 7 dosis al día. Para la administración  
intravaginal, una formulación adecuada sería de tabletas  
20 de lactosa o un tampón impregnado conteniendo alrededor de  
0,1-10 mg de prostaglandina por dosis, empleándose de 1 a  
7 dosis. Para la administración intra-amniótica, una formu-  
lación adecuada sería una solución acuosa conteniendo la  
prostaglandina en una proporción de 0,05-5 mg/dosis, empleán-  
25 dose de 1 a 7 dosis. Para la administración extra-amniótica,

1 una formulación adecuada sería una solución acuosa conte-  
niendo la prostaglandina a una concentración de 0,01-1 mg/do-  
sis, empleándose 1-5 dosis. Alternativamente, las prostaglan-  
5 dinas de la Clase 2 y de la Clase 3, donde R y Z son ambos  
metilo, pueden infundirse intravenosamente para inducir el  
aborto a dosis de 0,05-50 microgramos de prostaglandina por  
minuto, durante un periodo de 1 a 24 horas aproximadamente.

Otra aplicación de las prostaglandinas de la Clase 2  
y de la Clase 3 donde R y Z son ambos metilo es como inducto-  
10 ras del parto. Para este fin, se emplea una solución etanóli-  
ca-salina de las prostaglandinas para la infusión intravenosa  
en la proporción de aproximadamente 0,1-10 microgramos/kg/mi-  
nuto de prostaglandina, durante 1 a 24 horas aproximadamente.

Otra aplicación de las prostaglandinas de la Clase 2  
15 y de la Clase 3 donde R y Z son ambos metilo es en el con-  
trol de la fertilidad. Para este fin se emplea una tableta  
para administración intravaginal u oral que contiene de 0,1  
a 10 mg de prostaglandina por dosis, el día esperado de la  
menstruación o al día siguiente. Para sincronizar el ciclo  
20 del estro en cerdos, ovejas, vacas o caballos, se adminis-  
tra subcutánea o intramuscularmente una solución o suspen-  
sión conteniendo 0,3-30 mg/dosis de la prostaglandina, du-  
rante 1 a 4 días.

Las prostaglandinas de la Clase 3 donde R es hidróge-  
25 no o metilo y Z es hidrógeno son útiles como agentes bronco-

1       dilatadores y para aumentar la patencia o accesibilidad na-  
sal. Una dosis apropiada para este tratamiento es una solu-  
ción de la prostaglandina en etanol o ter-butanol acuosos  
o una suspensión de la misma empleada como aerosol utilizan-  
5       do un gas inerte como propelente, donde la cantidad de pros-  
taglandina contenida es alrededor de 5 a 500 microgramos por  
dosis.

      Para preparar cualquiera de las formas de dosificación  
anteriores o cualquiera de las otras numerosas formas posi-  
10       bles, pueden emplearse diversos diluyentes, excipientes o  
vehículos inertes a la reacción. Estas sustancias son, por  
ejemplo, agua, etanol, gelatinas, lactosa, almidones, esteara  
to magnésico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos,  
gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo, colesterol  
15       y otros vehículos conocidos para medicamentos. Si se desea,  
estas composiciones farmacéuticas pueden contener sustancias  
auxiliares como agentes preservativos, agentes humectantes,  
agentes estabilizantes u otros agentes terapéuticos como los  
antibióticos.

20       Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos  
y de ninguna forma limitan el alcance de las reivindicacio-  
nes. Los resultados del espectro IR se obtuvieron en un es-  
pectrómetro infrarrojo de rejilla Perkin-Elmer y están da-  
dos en micras. Los resultados del espectro de RMN se obtu-  
25       vieron en un espectrómetro Varian HA-60 y están dados en  $\delta$  ppm.

1 Los puntos de fusión están sin corregir y están dados en  
°C. Las medidas de cromatografía en capa fina se obtuvie-  
ron sobre gel de sílice y están registradas como valores  $R_f$ .

5 En general, cuando no se especifica la temperatura de  
las reacciones descritas en los ejemplos, es la temperatura  
ambiente media que varía entre 15° y 30°C.

10 El tiempo que duran las reacciones descritas en los  
ejemplos, salvo indicación en contrario, fué determinado ex-  
plorando por cromatografía en capa fina (CCF). El sistema  
CCF habitual es gel de sílice sobre vidrio (placas E. Merck-  
Silica Gel, E. Merck, Dormstadt, Alemania Occidental) con  
benceno/éter o metanol/cloroformo como diluyentes y vainilli-  
na/etanol o yodo como reveladores. { "Introduction to Chroma-  
15 tography", J.M. Bobbitt, A.E. Schwarting, R.J. Gritter, Van  
Nostrand-Reinhold, N.Y. 1968 }. Como regla general, la reacción  
en cuestión se considera prácticamente completa cuando la man-  
cha CCF que representa el material de partida crítico ha desa-  
parecido o deja de cambiar de aspecto.

EJEMPLO 1

20 N-(Tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-  
iloxi)-5-cis-13-trans-prostadienamida (1)

25 A una solución de 415 mg (0,795 milimoles) de ácido 9 $\alpha$ -  
hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-cis-13-trans-  
prostadienoico (SM) en 10 ml de dimetilformamida seca se agre-  
gan 134 mg (0,825 milimoles) de 1,1-carbonildiimidazol. La so-

1        lución se calienta bajo nitrógeno a 95° durante 4 horas y  
después se agregan 70 mg (0,825 moles) de 5-aminotetrazol anhí-  
dro. La solución se calienta en atmósfera de nitrógeno duran-  
te hora y media a 95° y después se concentra por evaporación  
5        rotatoria para dar el compuesto del título crudo (1) en forma  
de aceite viscoso que pesa 823 mg. Su espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>)  
presenta las siguientes absorciones características (en δ ppm):

5,65-5,24 (multiplete) - olefínico

10        4,81-4,62 (multiplete) -  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH-O}$

1,92 (triplete, j = 4 cps) - CH<sub>3</sub>.

EJEMPLO 2

N-(Tetrazol-5-il)-9α,11α,15α-trihidroxi-5-cis-13-trans-pros-  
tadienamida (2)

15        Una solución de 200 mg de N-(tetrazol-5-il)-9α-hidro-  
xi-11α,15α-bis(tetrahidropirán-2-iloxi)-5-cis-13-trans-pros-  
tadienamida (1) cruda en 10 ml de una mezcla 63:35 de ácido  
acético/agua se agita a la temperatura ambiente durante 18  
horas en atmósfera de nitrógeno; después se concentra por  
20        evaporación rotatoria. Se agrega benceno y se separa por eva-  
poración rotatoria (tres veces). Purificando el residuo cru-  
do por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando  
mezclas de cloroformo-acetato de etilo como eluyentes, se  
obtiene el compuesto del título (2) que pesa 6 mg y funde a  
25        168-172° (después de recrystalizar de etanol-éter).

1 CCF,  $R_f = 0,26$  (cloroformo/metanol 3:2).

EJEMPLO 3

N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-  
5-cis-13-trans-prostadienamida (3)

5 A una solución enfriada a  $-20^\circ$  de 623 mg (1,06 milimo-  
les) de N-(tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidro-  
piran-2-iloxi)-5-cis-13-trans-prostadienamida (1) en 15 ml  
de acetona se agregan 0,38 ml de reactivo de Jones. La mez-  
cla se agita durante 20 minutos y después se apaga en frío  
10 con 0,38 ml de alcohol isopropílico. La mezcla se agita du-  
rante 5 minutos y después se diluye con 25 ml de acetato de  
etilo, se lava tres veces con 5 ml cada vez de agua y una  
vez con 5 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato mag-  
nésico y se concentra para dar 295 mg del compuesto del títu-  
lo (3) en forma de aceite viscoso.

15 CCF  $R_f = 0,48$  (cloruro de metileno/metanol 9:1).

EJEMPLO 4

N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-5-cis-13-trans-pros-  
tadienamida (4)

20 Se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno, du-  
rante 18 horas, una solución de 295 mg de N-(tetrazol-5-il)-  
9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-5-cis-13-trans-pros  
tadienamida (3) en 30 ml de una mezcla 65:35 de ácido acético/  
agua. La solución se concentra por evaporación rotatoria y se  
25 agrega benceno y se concentra (tres veces). Purificando el re

1 siduo por cromatografía en columna de gel de sílice, emplean-  
do mezclas de cloroformo-acetato de etilo como eluyentes, se  
obtienen 22 mg del compuesto del título (4) que funde a 162°.  
Su espectro IR (KBr) presenta las siguientes absorciones ca-  
5 racterísticas (en micras):

5,71 (cetona)  
5,87  
(amida)  
6,12  
10,33 (trans-olefina).

10

EJEMPLO 5

Los siguientes compuestos adicionales se preparan por  
los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a 4, empleando  
el ácido PGF-carboxílico de partida apropiado en lugar del  
compuesto (SM) del Ejemplo 1.

15

5A. N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-13-trans-  
prostenamida, p.f. - sólido. RMN (CD<sub>3</sub>OD) en  $\delta$  ppm): 5,76,  
5,44 (multiplete) trans-olefina, 1,88 (tripleto, j = 4 cps)CH<sub>3</sub>.

20

5B. N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-5-cis-16-  
fenil-16- $\omega$ -tetranorprostenamida, p.f. 75-78°. RMN (CD<sub>3</sub>OD)  
(en  $\delta$  ppm): 7,08 (singleto) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 5,43-0,17 (multiplete) cis-  
olefina.

25

5C. N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-13-trans-  
16-fenil-16- $\omega$ -tetranorprostenamida, p.f. 149-150°. IR (KBr)  
(en micras): 5,67 (cetona), 5,83 y 6,10 (amida), 10,28 (trans-  
olefina).

1           5D. N-(Tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -trihidroxi-5-cis-13-trans-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranorprostadienamida, p.f. 87-90°. IR (KBr) (en micras): 5,97 y 6,25 (amida), 10,35 (trans-olefina).

5           5E. N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-5-cis-13-trans-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranorprostadienamida, p.f. 105-107°. IR (KBr) (en micras): 5,68 (cetona), 5,85 y 6,10 (amida), 10,28 (trans-olefina).

10           La síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1 a 5 demuestra que las 11-hidroxi-prostaglandinas de las Clases 1, 2 y 3 de la invención y los correspondientes compuestos tipo PGF pueden ser sintetizados por los métodos químicos descritos en los Ejemplos 1 a 4 empleando los compuestos apropiados 11,15-bis(tetrahidropiran-2-il)-PGF<sub>2</sub>, 13,14-dihidro-PGF<sub>2</sub>, 15   PGF<sub>1</sub> o PGF<sub>0</sub>, donde el sustituyente en la posición C-16 es fenilo o fenilo sustituido para la preparación de la Clase 1, fenoxi o fenoxi sustituido para la preparación de la Clase 2 y n-butilo o metilo y n-butilo para la preparación de la Clase 3, para el intermediario PGF denominado (SM) en el Ejemplo 20   1, siendo los sustituyentes de los grupos fenilo y fenoxi sustituidos flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, fenilo y trifluormetilo.

1

EJEMPLO 6

N-(Tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-  
16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-13-trans-prostenamida (6)

5

A una solución de 0,795 milimoles de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-13-trans-prostenoico (DSM) en 10 ml de dimetilformamida seca se agregan 134 mg (0,825 milimoles) de 1,1-carbonildiimidazol. La solución se calienta bajo nitrógeno a 95° durante 4 horas y después se agregan 70 mg (0,825 moles) de 5-aminotetrazol anhidro. La solución se calienta en atmósfera de nitrógeno durante hora y media a 95° y después puede concentrarse por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título crudo (6).

10

EJEMPLO 7

N-(Tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -15 $\alpha$ -dihidroxi-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-  
13-trans-prostenamida (7)

15

Se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 200 mg de N-(tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-13-trans-prostenamida (6) en 10 ml de una mezcla 65:35 de ácido acético/agua y después se concentra por evaporación rotatoria. Se agrega benceno y se separa por evaporación rotatoria (tres veces). Para purificar el compuesto del título (7), se somete el residuo crudo a cromatografía en columna de gel de sílice empleando mezclas de cloroformo/acetato de etilo como eluyentes.

20

25

1

EJEMPLO 8

N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-15 $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-13-trans-prostenamida (8)

5

A una solución enfriada a -20° de 1,06 milimoles de N-(tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-13-trans-prostenamida (6) en 15 ml de acetona se añaden 0,38 ml de reactivo de Jones. La mezcla se agita durante unos 20 minutos y después se apaga en frío con 0,38 ml de alcohol isopropílico. Se agita la mezcla durante 5 minutos y después se diluye con 25 ml de acetato de etilo, se lava tres veces con 5 ml cada vez de agua y una vez con 5 ml de salmuera saturada, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra para dar el compuesto del título (8).

10

EJEMPLO 9

15

N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-15 $\alpha$ -hidroxi-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-13-trans-prostenamida (9)

20

Se agita a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, durante 18 horas, una solución de 295 mg de N-(tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-fenoxi-16- $\omega$ -tetranor-13-trans-prostenamida cruda (3) en 30 ml de una mezcla 65:35 de ácido acético y agua. La solución se concentra por evaporación rotatoria y después se agrega benceno y se separa de la misma forma (tres veces). Por purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas de cloroformo/acetato de

25

1 etilo como eluyentes, se obtiene el compuesto del título (9).

La síntesis de los compuestos de los Ejemplos 6 a 9  
demuestra que las 11-desoxi-prostaglandinas de las Clases 1,  
2 y 3 de la invención y los correspondientes compuestos ti-  
5 po PGF pueden ser sintetizados utilizando los métodos quími-  
cos descritos en los Ejemplos 6 a 9 empleando los compuestos  
apropiados 11-desoxi-15-tetrahidropiran-2-il-PGF<sub>2</sub>, 13,14-di-  
hidro-PGF<sub>2</sub>, PGF<sub>1</sub> o PGF<sub>0</sub> como material de partida cuando el  
sustituyente en la posición C-16 es fenilo o fenilo sustituf-  
10 do para la preparación de la Clase 1, fenoxi o fenoxi susti-  
tuído para la preparación de la Clase 2 y n-butilo o metilo  
y n-butilo para la preparación de la Clase 3, para el inter-  
mediario PGF denominado (DSM) en el Ejemplo 6, siendo los  
sustituyentes de los grupos fenilo y fenoxi sustitufdos,  
15 flúor, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, fenilo y tri-  
fluormetilo.

#### EJEMPLO 10

N-(Tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-  
2-iloxi)-16,16-dimetil-5-cis-13-trans-prostadienamida (10)

20 A una solución de 0,795 milimoles de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-  
11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-5-cis-  
13-trans-prostadienoico (RSM) en 10 ml de dimetilformamida  
seca se añaden 134 mg (0,825 milimoles) de 1,1-carbonildiimi-  
25 dazol. La solución se calienta en atmósfera de nitrógeno a  
95° durante 4 horas y después se agregan 70 mg (0,825 moles)

1 de 5-aminotetrazol anhidro. La solución se calienta en atmósfera de nitrógeno durante hora y media a 95°C y después se concentra por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título crudo (10) en forma de aceite viscoso.

5

EJEMPLO 11

N-(Tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -trihidroxi-16,16-dimetil-5-cis-13-trans-prostadienamida (11)

10

Se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas, en atmósfera de nitrógeno, una solución de 200 mg de N-(tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-5-cis-13-trans-prostadienamida (10) en 10 ml de una mezcla 65:35 de ácido acético/agua y después se concentra por evaporación rotatoria. Se añade benceno y se separa por evaporación rotatoria (tres veces). El residuo crudo puede purificarse por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas de cloroformo/acetato de etilo como eluyentes, para dar el compuesto del título (11).

15

EJEMPLO 12

20

N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-5-cis-13-trans-prostadienamida (12)

25

A una solución enfriada a -20° de 623 mg (1,06 milimoles) de N-(tetrazol-5-il)-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-5-cis-13-trans-prostadienamida (10) en 25 ml de acetona se agregan 0,38 ml de reactivo de Jones. La mezcla se agita durante unos 20 minutos y después

1 se apaga en frío con 0,38 ml de alcohol isopropílico. La  
mezcla se agita durante 5 minutos y después se diluye con  
25 ml de acetato de etilo, se lava tres veces con 5 ml ca-  
da vez de agua y una vez con 5 ml de salmuera saturada,  
5 se seca sobre sulfato magnésico y se concentra para dar el  
compuesto del título (12).

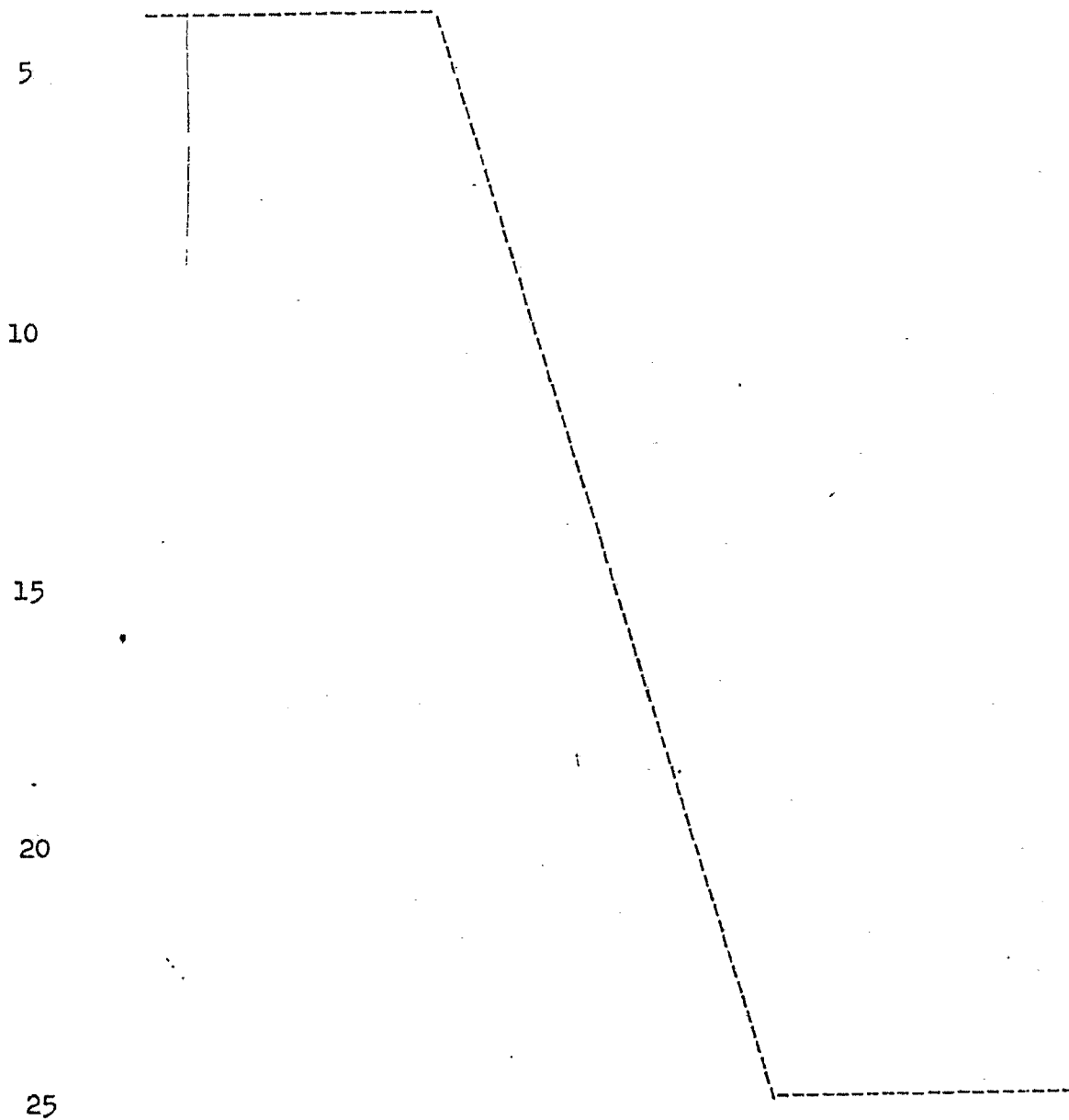
EJEMPLO 13

N-(Tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-16,16-dimetil-5-  
cis-13-trans-prostadienamida (13)

10 Se agita a la temperatura ambiente en atmósfera de  
nitrógeno, durante 18 horas, una solución de 195 mg de N-  
(tetrazol-5-il)-9-oxo-11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-  
16,16-dimetil-5-cis-13-trans-prostadienamida (12) cruda en  
30 ml de una mezcla 65:35 de ácido acético/agua. La solu-  
15 ción se concentra por evaporación rotatoria y después se  
agrega benceno y se concentra (tres veces). Puede purifi-  
carse el residuo por cromatografía en columna de gel de sí-  
lice, empleando mezclas de cloroformo/acetato de etilo como  
eluyentes, para dar el compuesto del título (13).

20 La síntesis de los compuestos de los Ejemplos 10 a  
13 demuestra que las 11-hidroxi u 11-desoxi-16,16-dimetil-  
prostaglandinas de la invención y los correspondientes com-  
puestos tipo PGF pueden ser sintetizados siguiendo los mé-  
todos químicos descritos en los Ejemplos 10 a 13 empleando  
25 los compuestos apropiados 11,15-bis(tetrahidropiran-2-il)-

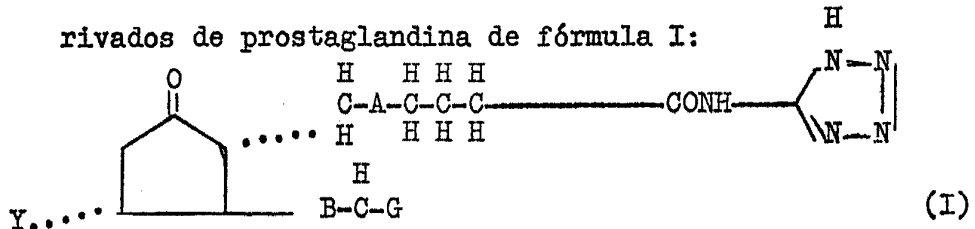
1 u 11-desoxi-15-(tetrahidropiran-2-il)-16,16-dimetil-PGF<sub>2</sub>,  
13,14-dihidro-PGF<sub>2</sub>, PGF<sub>1</sub> o PGF<sub>0</sub> en lugar del PGF interme-  
dio denominado (RSM) en el Ejemplo 10.



En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaglandina de fórmula I:



$\begin{matrix} \vdots \\ \text{HO} \end{matrix}$   
y opcionalmente para la preparación de una sal farmacológicamente aceptable del mismo donde:

A es etileno o cis-vinileno;

B es etileno o trans-vinileno;

Y es hidrógeno o hidroxilo;

G es  $\text{CH}_2\text{Ar}$ ,  $\text{CH}_2\text{OAr}$  o  $\text{CRZ}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ;

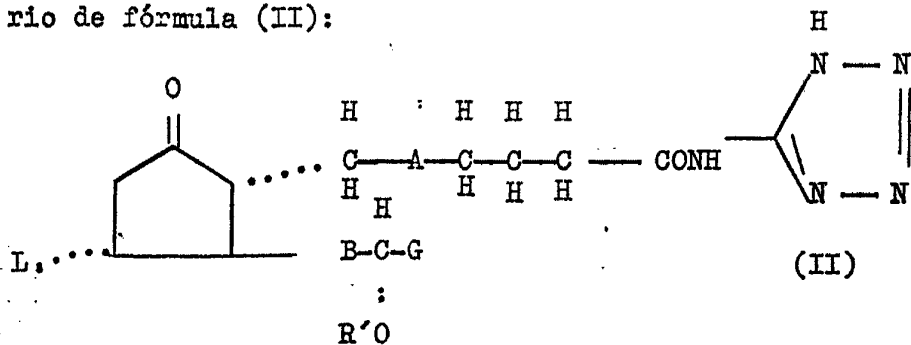
Ar es fenilo, fluorfenilo, clorofenilo, metilfenilo, etilfenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, bifenilo y trifluor metilfenilo;

R es hidrógeno o metilo y

Z es hidrógeno o metilo;

cuyo procedimiento consiste en:

hacer reaccionar con un agente suave un intermedio de fórmula (II):



donde A, B y G son los definidos anteriormente, I es H u OR' y R' es un grupo protector lábil a los agentes suaves;

y después hacer reaccionar opcionalmente con una base metálica, una amina, amoniaco o una base amínica cuaternaria farmacológicamente aceptables para formar una sal farmacológicamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R' es tetrahidropiran-2-ilo, dimetil-ter-butyl-sililo o 1-metoxietilen-1-ilo y el agente suave es ácido acético acuoso.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PROSTAGLANDINA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 de enero de 1.979  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

