



ESPAÑA

| | | |
|------------------------|------------------------------------|---------|
| (19) ES (11) (21) (29) | NUMERO 482.971 | (10) A1 |
| | FECHA DE PRESENTACION 30.7.1979 | |

PATENTE DE INVENCION

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

| | | |
|---|----------------------|--------------------------------|
| (30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 28 34 249.6 | (32) FECHA 4.8.78 | (33) PAIS Rep. Fed. Alemana |
| <h1>CADUCADO</h1> | | |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| (34) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C177/00; A61K31/045 | (52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|--------------------------|--|--|

| |
|---|
| (54) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PROSTA-GLANDINA EN LA SERIE Δ 2-11-DESOXI-PGF ₂ O PGE ₂ " |
|---|

| |
|---|
| (71) SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 78/F 161) |
|---|

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana |
|--|

| |
|---|
| (72) INVENTOR (ES) Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck, Dr. Ulrich Lerch y Dr. Elmar Konz |
|---|

| |
|-------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
|-------------------|

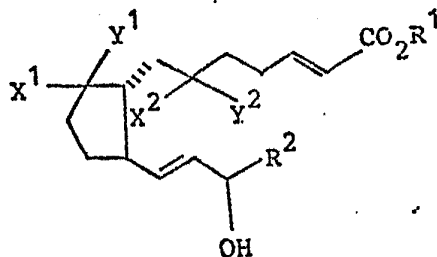
| |
|--|
| (74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P. 72.527) |
|--|

Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos, que se presentan en numerosos tejidos y órganos de seres humanos y animales. El esqueleto fundamental de las prostaglandinas naturales consta de 20 átomos de carbono, que están dispuestos en forma de un anillo de cinco miembros y en dos cadenas laterales lineales contiguas.

Los efectos farmacológicos de las prostaglandinas se extienden, entre otras cosas, a los sectores de la reproducción, del tono muscular bronquial, de la presión sanguínea y de la gastroenterología. Las propiedades farmacológicas de las prostaglandinas naturales son objeto de numerosos artículos sinópticos, por ejemplo N.H. Andersen y P. W. Ramwell en Arch. Internal Med. 133, 30 (1974); R.L. Jones en Pathobiology Ann. 1972, 359; J.Pike en Scient. American 225, 84 (1971) o M.P.L. Caton en Progress in Med. Chem. volumen 8º, editorial: Butterworth, Londres, 1971.

Las síntesis de sustancias análogas a ácidos prostanoicos, que no se presentan en la naturaleza, en las que el gran número de los efectos farmacológicos de las prostaglandinas naturales están diferenciados, está ganando crecientemente importancia.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula I



I

5

que son estructuralmente afines a las prostaglandinas naturales y en los que X^1 e Y^1 así como X^2 e Y^2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes X^1 e Y^1 así como X^2 e Y^2

10

R^1 significa a) hidrógeno o un radical hidrocarbonado alifático o cicloalifático de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado, con hasta diez átomos de carbono o

b) un ión metálico o NH_4^+ o un ión amonio fisiológicamente compatible, que se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria,

15

R^2 significa un radical hidrocarbonado alifático de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado, con dos hasta siete átomos de carbono, en el que un grupo CH_2 que no está en posición terminal, puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, o un radical cicloalcohilo con tres hasta siete átomos de carbono.

20

La presente invención implica preferentemente compuestos de la fórmula I, donde

X^1 e Y^1 así como X^2 e Y^2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno y un grupo hidroxilo, siendo dife-

25

11099

rentes X^1 e Y^1 así como X^2 e Y^2

R^1 significa a) hidrógeno o un radical hidrocarbonado alifático o cicloalifático de cadena recta, ramificado, saturado, con hasta siete átomos de carbono o

5 b) un ión metálico o ión NH_4^+ o un ión amonio fisiológicamente compatible, que se deriva de una amina primaria, secundaria o terciaria, y

R^2 significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificado, con tres hasta siete átomos de carbono, en el que un grupo CH_2 que no está en posición terminal puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, o un radical cicloalcoholo con cinco hasta siete átomos de carbono.

Entre los sustituyentes R^1 son especialmente preferidos los expuestos a continuación:

15 Hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, 2-propilo, 2-butilo, 2-pentilo, 3-hexilo, 2-metilpropoxi, 2-metilbutilo, 4,4-dimetilpentilo, 5,5-dimetilhexilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

Entre los sustituyentes R^2 son especialmente preferidos los expuestos a continuación:

20 n-propilo, 2-propilo, n-butilo, 2-butilo, ter-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-
-etilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, 1,1-dimetil-2-
-etoxi-etilo, 1,1-dimetil-2-metoxi-etilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

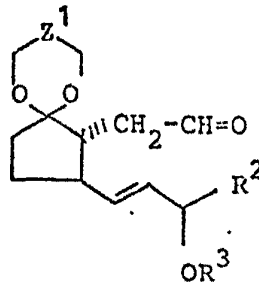
25

11099

Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, que está caracterizado porque

a) se hace reaccionar un aldehído de la fórmula II

5



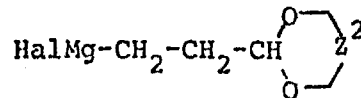
II

10

en donde R^2 tiene el significado indicado para la fórmula I, R^3 significa un grupo protector fácilmente separable y donde Z^1 significa un grupo $-CH_2$, un grupo $-C(CH_3)_2$ o un enlace simple, con un reactivo de Grignard de la fórmula

15

III



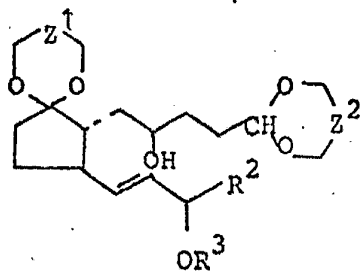
III

20

en donde Z^2 significa un grupo $-CH_2$, un grupo $-C(CH_3)_2$ o un enlace simple y Hal significa cloro, bromo o yodo, para formar un alcohol de la fórmula IV

25

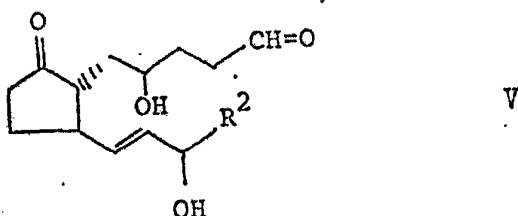
11099



IV

en donde R^2 , R^3 y Z^1 tienen los significados indicados para la fórmula II y Z^2 tiene el significado indicado para la fórmula III,

b) en el alcohol obtenido de la fórmula IV se saponifican todos los tres grupos protectores mediante hidrólisis ácida, resultando un aldehído de la fórmula V,

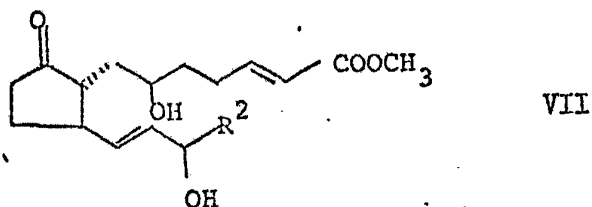


en donde R^2 tiene el significado indicado en la fórmula I,

c) se hace reaccionar el aldehído obtenido de la fórmula V con la ilida de la fórmula VI



en donde los radicales R^4 son iguales o diferentes y significan alcoholo (C_1-C_4) de cadena recta o fenilo, para formar un compuesto de la fórmula VII



en donde R^2 tiene el significado indicado en la fórmula I,

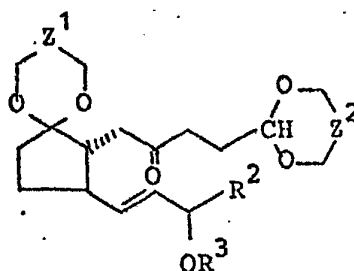
d) se transforma el cetoéster obtenido de la fórmula VII, mediante hidrólisis, en un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 significa hidrógeno y X^1 e Y^1 significan conjuntamente oxígeno y X^2 e Y^2 son diferentes entre sí y significan en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo y R^2 tiene el significado mencionado para la fórmula I en la reivindicación 1ª,

e) se reduce el compuesto obtenido con un hidruro metálico complejo para formar un compuesto de la fórmula I, en donde X^1 e Y^1 así como X^2 e Y^2 son diferentes entre sí, en cada caso, y significan cada vez hidrógeno o un grupo hidroxilo, R^1 significa hidrógeno y R^2 tiene el significado mencionado para la fórmula I en la reivindicación 1ª, o

d') se reduce el cetoéster obtenido de la fórmula VII con un hidruro metálico complejo y

e') se reduce el compuesto obtenido conforme a d), o

f) se transforma el alcohol de la fórmula IV, por oxidación, en un compuesto de la fórmula VIII,



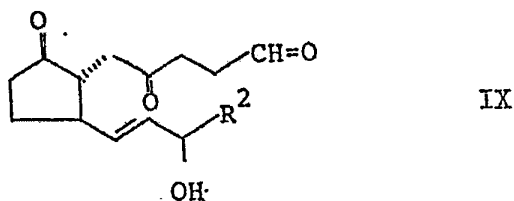
VIII

en donde R^2 y R^3 , así como Z^1 y Z^2 tienen los significados

indicados para la fórmula II,

g) en el compuesto cetónico obtenido de la fórmula VIII se separan todos los tres grupos protectores por medio de hidrólisis ácida, formándose un compuesto de la fórmula IX

5

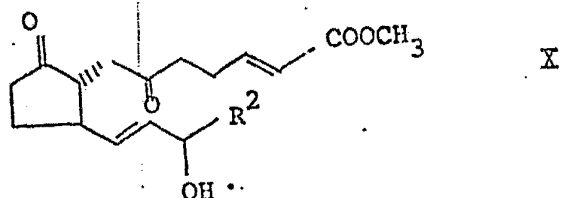


10

en donde R^2 tiene el significado indicado en la fórmula I,

h) se hace reaccionar el ceto-aldehído obtenido de la fórmula IX conforme a la etapa de procedimiento c) con la ilida de la fórmula VI para formar un compuesto de la fórmula X

15



20

en donde R^2 tiene el significado indicado para la fórmula I,

i) se transforma el cetoéster obtenido de la fórmula X, mediante hidrólisis, en un compuesto de la fórmula I, en donde

R^2 tiene el significado mencionado para la fórmula I y

R^1 significa hidrógeno y

25

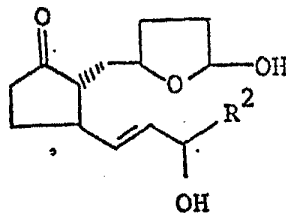
X^1 e Y^1 así como X^2 e Y^2 representan en cada caso conjunta-

mente oxígeno,

j) se esterifica eventualmente un compuesto de la fórmula I, en donde X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 así como R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I en la reivindicación 1ª y R^1 significa hidrógeno, para formar un compuesto de la fórmula I, en donde X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 así como R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I en la reivindicación 1ª, pero no significando R^1 hidrógeno,

k) y eventualmente se transforma un compuesto de la fórmula I, donde X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 así como R^2 tienen los significados indicados para la fórmula I en la reivindicación 1ª y R^1 significa hidrógeno, en una sal metálica o sal amónica, fisiológicamente compatible.

El aldehído de la fórmula V se presenta en equilibrio con su semiacetal interno V a



V a

en donde R^2 tiene el significado indicado en la fórmula I.

Las etapas de procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I ($R^1 = H$) pueden realizarse por analogía con el procedimiento descrito en la patente española n.º 452.299. La esterificación de compuestos de la fór-

mula ($R^1 = H$) se efectúa según métodos, tal como están descritos en la patente española nº 459.930.

El reactivo de Grignard de la fórmula III puede obtenerse análogamente a S. Büchi, H. Wüst, J. Org. Chem. 34, 1121 (1969).

Los compuestos conformes a la invención de la fórmula I se obtienen habitualmente en forma de sus racematos. Estos pueden obtenerse eventualmente según los métodos usuales del desdoblamiento de racematos en forma de los antípodas ópticamente activos.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden prepararse conforme a la DE-OS 2 357 953 (HOE 73/F 355).

Además de los compuestos mencionados en los ejemplos, pueden prepararse especialmente también los compuestos siguientes:

Acido 6,15-dihidroxi-9-oxo-16,16-dimetil-18-oxa-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,

Acido 6,9,15-trihidroxi-16,16-dimetil-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,

Acido 15-hidroxi-6,9-dioxo-16,16-dimetil-18-oxa-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,

Ester metílico de ácido 15-hidroxi-6,9-dioxo-16,16-dimetil-18-oxa-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,

Acido 6,15-dihidroxi-9-oxo-20-homo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,

- Acido 6,15-dihidroxi-9-oxo-20-nor-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
- Acido 6,9,15-trihidroxi-20-homo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
- 5 Acido 6,9,15-trihidroxi-20-nor-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
Acido 15-hidroxi-6,9-dioxo-20-homo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
- Acido 15-hidroxi-6,9-dioxo-20-nor-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
- 10 Ester etílico de ácido 6,9,15-trihidroxi-20-homo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
Ester etílico de ácido 6,9,15-trihidroxi-20-nor-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
- Acido 15-ciclohexil-6,15-dihidroxi-9-oxo-16,17,18,19,20-pentano-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
- 15 Acido 15-ciclohexil-6,9,15-trihidroxi-16,17,18,19,20-pentano-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
Acido 15-ciclohexil-15-hidroxi-6,9-dioxo-16,17,18,19,20-pentano-(E)-2, (E)-13-prostadienoico,
- 20 Ester metílico de ácido 15-ciclohexil-15-hidroxi-6,9-dioxo-16,17,18,19,20-pentano-(E)-2, (E)-13-prostadienoico.

Los compuestos conformes a la invención se distinguen por una parte por propiedades espasmógenas, por otra parte por propiedades inhibitorias de la aglomeración de plaquetas, hipotensoras, dilatadoras de la coronaria e

25

11099

inhibidores de la secreción de jugos gástricos. Comparados con las prostaglandinas naturales tienen un efecto más intenso y de más larga duración. Por lo tanto pueden utilizarse como medicamentos.

5 Los compuestos de la fórmula I conformes a la invención pueden pasar a utilizarse como ácidos libres, en forma de sus sales inorgánicas y orgánicas, fisiológicamente inocuas, o en calidad de ésteres.

10 Los ácidos y sales o ésteres pueden pasar a utilizarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas o también disueltos o suspendidos en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos, tales como alcoholes monovalentes o polivalentes tales como, por ejemplo, etanol, etilenglicol o glicerina, aceites tales como por ejemplo aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao, éteres tales como por ejemplo dietilenglicoldimetiléter o también poliéteres, tales como, por ejemplo, polietilenglicoles, o también en presencia de otros soportes polímeros farmacológicamente inocuos tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona.

20 Como preparados pueden entrar en consideración las soluciones galénicas usuales para infusión o inyección y tabletas, así como preparados aplicables localmente tales como cremas, emulsiones, supositorios, y especialmente también aerosoles.

25 Otra aplicación de los nuevos compuestos se en-

cuentra en la combinación con otras sustancias activas. Junto con otras sustancias adecuadas se cuentan entre ellas, sobre todo:

Agentes secretolíticos tales como por ejemplo Disolvon, agentes β -simpatomiméticos tales como por ejemplo Salbutamol o Aludrin, o agentes antitusivos tales como por ejemplo codeína, hormonas reguladoras de la fertilidad u hormonas de liberación tales como LH- FSH, estradiol, LH-RH, agentes diuréticos, tales como Furosemid, agentes antidiabéticos, tales como Glicodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid, Fenformin, Buformin, Metformin, agentes para la circulación en el sentido más amplio, por ejemplo dilatadores de la coronaria tales como Cromonar o Prenilamina; sustancias hipotensoras tales como reserpina, α -metil-Dopa o Clonidina o agentes antiarrítmicos, hipolipidémicos, geriátricos y otros preparados activos sobre el metabolismo, psicofármacos, tales como Clorodiazepóxido, Diazepam o Meprobamato así como vitaminas, o bien prostaglandinas o compuestos similares a prostaglandinas así como también antagonistas de prostaglandinas e inhibidores de biosíntesis de prostaglandinas, tales como por ejemplo agentes antiflogísticos no esteroideos.

Los compuestos de la fórmula I conformes a la invención manifiestan un efecto inhibidor de la aglomeración de plaquetas e hipotensor, tal como se comprobó in vitro mediante la aglomeración de plaquetas inducida por ácido

araquidónico o mediante administración por vía intravenosa
 a perros en estado de ayuno, en una dosis de 0,01 hasta 1
 mg/kg. La dosis unitaria para el tratamiento de seres huma-
 nos se encuentra por lo tanto en un margen de 0,01 hasta 1
 5 mg/kg, preferentemente entre 0,05 y 0,5 mg/kg. La dosis dia-
 ría está entre 0,03 y 3 mg/kg, preferentemente entre 0,15 y
 1,5 mg/kg.

Los compuestos de las fórmulas IV, V, VII, VIII,
 IX y X son nuevos productos intermedios valiosos para la
 10 preparación de compuestos de la fórmula I.

Ejemplo 1:

1-bromo-2-(1,3-dioxo-2-ciclohexil)-etano

En 851 g de 1,3-propanodiol se introducen a -5°
 350 g de bromuro de hidrógeno. Luego se añadieron gota a
 15 gota con enfriamiento como máximo a 10°C 165 g = 195 ml de
 acroleína. Se agitó posteriormente durante 1 hora a tempe-
 ratura ambiente, se extrajo por agitación 4 veces con n-he-
 xano. Se separó la fase orgánica, se agitó durante dos ho-
 ras con NaHCO₃ sólido; se filtró con succión y el disolven-
 te se eliminó en vacío.

Rendimiento bruto: 408 g

Se fraccionó sobre una columna de 10 cm.

Rendimiento: 373 g de líquido incoloro de p.e.⁺ 15 mm =

89 - 91°C (+ p.e. = punto de ebullición)

IR: δ 1,1 - 2,4 (m, 4) -CH₂-, -CH₂-CH< ;

3,3 - 4,3 (m,6) $-\underline{\text{CH}}_2\text{-Br}$, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O-}$;

4,6 (t,1) $-\text{O-CH-O}$

Ejemplo 2:

7-(3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-6-il-acetaldehído II

4,2 g de 6/[1,3-ditia-2-ciclopentil)-metil]-7-(3-tetrahidropirani-oxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,4]-nonano (preparado obtenido análogamente a como está descrito en el ejemplo 9 a), HOE 73 F 355 DOS) fueron calentados a 50° durante 2 horas en 25 ml de dimetilformamida con 3,7 ml de yoduro de metilo, 0,8 g de carbonato de calcio y 1,7 ml de H₂O, se separaron por filtración del carbonato de calcio, el precipitado se lavó con acetona, la fase orgánica se concentró y disolvió en dietiléter. Después de lavar con agua y secar sobre Na₂SO₄ el éter fue separado por destilación.

Resultaron 3,4 g de un aceite de color parduzco.

I.R. Banda de aldehído a 1740 cm⁻¹.

Ejemplo 3:

6/[3-hidroxi-1-(1,3-dioxa-2-ciclohexil)-butil]-7-(3-tetrahidropirani-oxi-1-octenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]-nonano IV

1,0 g de magnesio se atacan con cristales de yodo, se mezclan con 10 ml de THF (tetrahidrofurano) absoluto y se añaden gota a gota en el espacio de 20 minutos 6 g de 1-bromo-2-(1,3-dioxa-2-ciclohexil)-etano (ejemplo 1) en 20

5 ml de THF absoluto, (la reacción se inicia con un ligero calentamiento) luego se continúa agitando durante 2 horas a 50°C y se añaden gota a gota 3,4 g de 7-(3-tetrahidropirani-
niloxi-(E)-1-octen-1-il)-1,4-dioxaspiro[4,4]-non-6-il-ace-
taldhido (ejemplo 2) en 20 ml de dietiléter absoluto. Se
continúa agitando durante 3 horas a temperatura ambiente.
Se mezcla con hielo y ácido clorhídrico diluido, luego se
satura con NaCl y se extrae con éter. La fase orgánica se
lava 2 veces con NaCl/solución de bicarbonato, se seca con
10 MgSO₄ y se concentra en vacío.

Rendimiento bruto: 3,4 g

Se separaron impurezas sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo 1 : 1, luego 2 : 1, a continuación 0 : 1, como agente eluyente.

15 Rendimiento: 2,6 g de aceite de color ligeramente amarillo.
Cromatograma en capa delgada: acetato de etilo : ácido acético glacial = 9 : 1

R_f = 0,50

Ejemplo 4:

20 1- $\overline{4}$ -(1-formil-3-hidroxi)-butil $\overline{7}$ -2-(3-hidroxi-1-octenil)-
-ciclopentan-5-ona V.

25 230 mg de 6- $\overline{[}$ (3-hidroxi-1-(1,3-dioxa-2-ciclohexil)-
-butil $\overline{7}$ -7-(3-tetrahidropirani-
niloxi-1-octenil)-1,4-dioxaspi-
ro $\overline{[4,4}$ -nonano (ejemplo 3), 5 ml de dimetilglicol, 5 ml de
agua y 1 ml de solución saturada de ácido oxálico se agitan

durante 6 horas a 50°C - 55°. Se enfría, se mezcla con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se satura con NaCl y se extrae con acetato de etilo.

La fase orgánica se lava 1 vez con solución saturada de NaCl/solución de bicarbonato, se seca sobre MgSO₄, y se concentra en vacío. Se separa de impurezas sobre una columna de gel de sílice, al principio con éter/acetato de etilo 1 : 1 como agente cluyente, y posteriormente con acetato de etilo/ácido acético glacial 99 : 1.

5 Rendimiento: 210 mg de aceite de color ligeramente amarillo
 Valor R_F: 0,52, acetato de etilo : ácido acético glacial =
 9 : 1

10 NMR: δ 0,8 - 2,7 (m, 21) -CH₂-, -CH-;

3,5 - 4,6 (m, 7) -CH-O, OH

15 5,4 - 5,7 (m, 2) protones olefinicos

El compuesto V está presente en forma de semiacetato interno V a.

Ejemplo 5:

Ester metílico de ácido 6,15-dihidroxi-9-oxo-(E)-2, (E)-13-
-prostadienoico VII

20 110 mg de 1- $\sqrt{4}$ -(1-formil-3-hidroxi)-butil-2-(3-hidroxi-1-octenil)-ciclopentan-5-ona (ejemplo 4) así como 290 mg de carbometoximetilen-trifenil-fosforano VI (bibliografía : véase Fasciulus Helv. chim. acta XL, página 1247
 25 (1957)) se agitan bajo N₂ durante 5 horas a temperatura am-

biente en 10 ml de benceno absoluto y se conservan durante 2 días a -10°C . Se concentra, y el residuo se purifica sobre una columna a partir de gel de sílice. (Agente eluyente, tolueno : acetato de etilo 1 : 1)

5 Rendimiento: 43 mg de aceite de color amarillo claro

R_f : 0,64, acetato de etilo : ácido glacial = 9 : 1

Ejemplo 6:

Acido 6,15-dihidroxi-9-oxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico I

280 mg de éster metílico de ácido 6,15-dihidroxi-
10 -9-oxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico VII (ejemplo 5) se disuelven en 10 ml de metanol y se mezclan con 3 equivalentes de lejía de sosa 0,5 N. Se agita a temperatura ambiente durante 8 horas y se vigila el transcurso de la reacción en el cromatograma en capa delgada. Después de terminar la saponificación se elimina el disolvente cuidadosamente en vacío, el residuo se mezcla con acetato de etilo/agua y se
15 acidifica con ácido cítrico 1 N a pH 4-5. La fase orgánica se separa, se seca con MgSO_4 y se concentra en vacío.

Rendimiento: 270 mg de aceite de color pardo amarillo, que
20 se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con éster etílico de ácido acético/ácido acético glacial 95 : 5.

Rendimiento de material puro: 160 mg de aceite de color amarillo claro.

25

Ejemplo 7:

6-[3-oxo-1-(1,3-dioxa-2-ciclohexil)-butil]-7-(3-tetrahidropirani-
loxi-1-octenil)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano VIII

5 0,5 g de 6-[3-hidroxi-1-(1,3-dioxa-2-ciclohexil)-
-butil]-7-(3-tetrahidropirani-
loxi-1-octenil)-1,4-dioxaspi-
ro[4,4]nonano (ejemplo 3) se disuelven en 30 ml de aceto-
na. A -20 hasta -25°C se añaden gota a gota bajo argón 2 ml
de reactivo de Jones (2,1 g de ácido crómico, 6 ml de agua
y 1,7 ml de ácido sulfúrico concentrado). Se agita durante
10 30 minutos, se añaden a continuación 3 ml de isopropanol y
se agita durante otros 10 minutos, para destruir el reacti-
vo de oxidación en exceso. Se mezcló luego con 100 ml de
cloruro de metileno y 100 ml de agua, se extrajo por agita-
ción, se separaron las fases, se secó el extracto orgánico
con MgSO₄ y se concentró el disolvente en vacío a como máxi-
15 mo + 5°C. El rendimiento en cuanto al compuesto fue de 0,38
g de aceite transparente, casi incoloro.

Cromatograma en capa delgada (éster etílico de ácido acé-
tico - ácido acético sobre placas de gel de sílice Merck
= 97,5 : 2,5) R_F = 0,85.

20 Ejemplo 8

1-[4-(1-formil-3-oxo)-butil]-2-(3-hidroxi-1-octenil)-ciclo-
pentan-5-ona IX

25 265 mg de 6-[3-oxo-1-(1,3-dioxa-2-ciclohexil)-bu-
til]-7-(3-tetrahidropirani-
loxi-1-octenil)-1,4-dioxaspiro-
[4,4]nonano (ejemplo 7), 5 ml de dimetilglicol, 5 ml de
11099

agua y 1 ml de solución saturada de ácido oxálico se agitan durante 13 horas a 50°C. Se enfría, se mezcla con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se satura con NaCl, y se extrae con acetato de etilo.

5 La fase orgánica se lava 1 vez con solución saturada de NaCl/solución de bicarbonato, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra en vacío. Se separa de impurezas sobre una columna de gel de sílice, al principio con éter/acetato de etilo 1 : 1 como agente eluyente, y posteriormente con acetato de etilo/ácido acético glacial 99 : 1.

10 Rendimiento: 170 mg de aceite incoloro

Cromatograma en capa delgada (éster etílico de ácido acético - ácido acético glacial = 97,5 : 2,5) sobre placas de gel de sílice - Merck.

15 $R_f = 0,83$

Ejemplo 9:

Ester metílico de ácido 15-hidroxi-6,9-dioxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico X.

20 160 mg de 1-[4-(1-formil-3-oxo)-butil]-2-(3-hidroxi-1-octenil)-ciclopentan-5-ona (ejemplo 8) así como 240 mg de carbometoximetilen-trifenil-fosforano VI (bibliografía : véase Fasciculus Helv. chim. acta XI, página 1247 (1957)) se agitan bajo N_2 durante 16 horas a temperatura ambiente en 15 ml de benceno absoluto y se conservan durante 2 días a -10°C. Se concentra, el residuo se purifica sobre una co-

25

luna de gel de sílice. (Agente eluyente, tolueno : acetato de etilo 1 : 1)

Rendimiento: 150 mg de aceite de color claro

Cromatograma en capa delgada: placa de gel de sílice de la firma Merck

2 isómeros

$R_F = 0,78$

0,68

R.M.N: δ 0,8 - 2,5 (m,23)-CH₂-, -CH-,

3,0 - 3,5 (m,1) OH

3,5 - 4,4 (m,1) -CH-OH,

3,8 (s,3) OCH₃

5,5 - 6,3 (m,2) protones olefínicos

6,5 - 7,2 (m,2) protones olefínicos

15 Ejemplo 10:

Acido 15-hidroxi-6,9-dioxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico I

140 mg de éster metílico de ácido 15-hidroxi-6,9-dioxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico (ejemplo 9) se disuelven en 15 ml de metanol y se mezclan con los 2 equivalentes de lejía de sosa 0,5 N. Se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se vigila el transcurso de la reacción en el cromatograma en capa delgada. Después de terminar la saponificación se elimina cuidadosamente el disolvente en vacío, el residuo se mezcla con acetato de etilo/agua, y se acidifica a pH 4-5 con ácido cítrico 1 N. La fase orgánica se se-

para, se seca con $MgSO_4$ y se concentra en vacío.

Rendimiento: 130 mg de aceite de color pardo amarillo, que se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con éster etílico de ácido acético/ácido acético glacial 95 : 5.

Rendimiento de material puro: 80,0 mg de aceite de color claro

RMN: 0,9 - 2,5 (m, 23) $-CH_2-$, $-CH-$
 3,5 - 4,3 (m, 1) $-CH-OH$
 4,8 - 5,4 (señal ancha, 2) OH , $COOH$
 5,3 - 6,2 (m, 2) protones olefinicos
 6,6 - 7,1 (m, 2) protones olefinicos

Ejemplo 11:

Ester metílico de ácido 6,9,15-trihidroxi-(E)-2, (E)-13-prostadienoico I

126 mg de borohidruro de sodio se disolvieron en 1,0 ml de H_2O y 4 ml de metanol, se enfriaron a $0^{\circ}C$ y se añadieron gota a gota 252 mg de éster metílico de ácido 6,15-dihidroxi-9-oxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico (ejemplo 5) disueltos en 5 ml de metanol, se agitaron durante 5 horas a $0^{\circ}C$ y durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético glacial, el disolvente se separó por destilación en vacío, el residuo se recogió en éter, se lavó con agua, se secó y se concentró.

El producto bruto se filtró en ciclohexano/acetato

de etilo 95 : 5 sobre una columna de gel de sílice, de 14 cm de altura y 2 cm de diámetro y se concentró.

Se obtuvieron 210 mg de aceite incoloro.

$R_f = 0,72$ (gel de sílice según Merck, acetato de etilo/ácido acético glacial 97,5 : 2,5).

I.R. = ninguna banda de cetona a 1.695 cm^{-1}

Ejemplo 12:

Ácido 6,9,15-trihidroxi-(E)-2, (E)-13-prostadienoico I

100 mg de éster metílico de ácido 6,9,15-trihidroxi-(E)-2, (E)-13-prostadienoico (ejemplo 11) se hacen reaccionar análogamente al ejemplo 10.

Se obtienen 60 mg de aceite de color amarillo claro. Cromatograma en capa delgada: 2 isómeros ácido acético:ácido acético glacial = 97,5 : 2,5

$R_f = 0,45$

$R_f = 0,38$

Ejemplo 13:

Ester etílico de ácido 6,15-dihidroxi-9-oxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico

A 80 mg de ácido 6,15-dihidroxi-9-oxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico (ejemplo 6) en 6 ml de éter se mezclan con enfriamiento por hielo 5 ml de una solución 1 M de diazoetano en éter. Se agita durante 30 minutos más y se evapora en vacío el disolvente juntamente con el diazoetano en exceso. El producto es cromatográficamente puro.

Rendimiento: 85 mg

RMN: análogamente al ejemplo 6

Esteres adicionales: δ 1,25 (t,3) -COOCH₂CH₃;
4,25 (q,2) -COOCH₂CH₃

Ejemplo 14:

5 Ester etílico de ácido 15-hidroxi-6,9-dioxo-(E)-2, (E)-13-
-prostadienoico I

Una solución de 40 mg de ácido 15-hidroxi-6,9-dioxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico en 10 ml de éter se mezcla con enfriamiento por hielo con 5 ml de una solución 1 M de diazoetano en éter. Se agita durante 30 minutos más y se
10 evapora en vacío el disolvente juntamente con el diazoetano en exceso. El producto es cromatográficamente puro.

Rendimiento: 43 mg

RMN: análogamente al ejemplo 10

15 Esteres adicionales: δ 1,24 (t,3) -COOCH₂CH₃
4,25 (q,2) -COOCH₂CH₃

Ejemplo 15:

20 Sal trometamínica de ácido 6,9,15-trihidroxi-(E)-2, (E)-13-
-prostadienoico I

Una solución de 71 mg de ácido 6,9,15-trihidroxi-(E)-2, (E)-13-prostadienoico (ejemplo 12) en 4 ml de etanol se mezcla con una solución etanólica de 24,2 g de base de trometamina y el disolvente se separa por evaporación, finalmente en alto vacío.

Rendimiento: 95 mg de sal trometamínica I en forma de residuo cristalino.

Ejemplo 16:

Sal trometamínica de ácido 15-hidroxi-6,9-dioxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico I

Una solución de 35,4 mg de ácido 15-hidroxi-6,9-dioxo-(E)-2, (E)-13-prostadienoico (ejemplo 14) en 3 ml de etanol se mezcla con una solución etanólica de 12,1 mg de base de trometamina y el disolvente se separa por evaporación, finalmente en alto vacío.

Rendimiento: 47 mg de sal trometamínica I como residuo oleoso.

1

- REIVINDICACIONES -

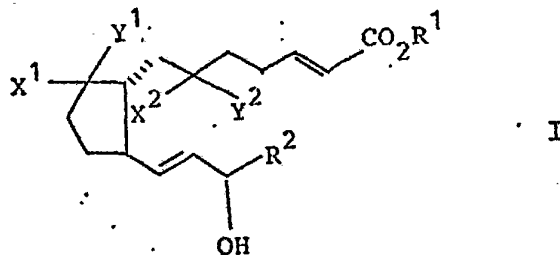
5

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:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaglandina en la serie Δ^2 -11-desoxi-PGF₂ o PGE₂ de la fórmula I

15



20

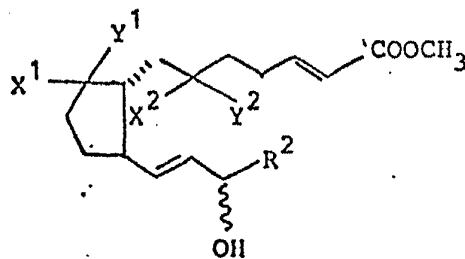
donde X¹ e Y¹ así como X² e Y² significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes X¹ e Y¹ así como X² e Y², R¹ significa

25

a) hidrógeno o un radical hidrocarbonado alifático o cicloalifático, saturado o insaturado, de cadena recta o ramificado con hasta diez átomos de carbono o b) un ión metálico o NH₄⁺ fisiológicamente compatible o un ión amo-

1 nio, que se deriva de una amina primaria, secundaria o ter
 5 ciaria, R^2 significa un radical hidrocarbonado alifático,
 de cadena recta, ramificado, saturado o insaturado, con dos
 hasta siete átomos de carbono, en el que un grupo CH_2 que
 no está en posición terminal puede estar reemplazado por
 un átomo de oxígeno; o un radical cicloalcohilo con tres
 hasta siete átomos de carbono, caracterizado porque se
 transforma por hidrólisis un compuesto de la fórmula Ia

10



Ia

15 en donde R^2 , X^1 , Y^1 , X^2 e Y^2 tienen los significados ante-
 riormente mencionados para la fórmula I, en un compuesto de
 la fórmula I, en donde R^1 significa hidrógeno, eventualmen-
 te se esterifica un compuesto de la fórmula I, en donde X^1 ,
 20 X^2 , Y^1 , Y^2 así como R^2 tienen los significados anteriormen-
 te indicados para la fórmula I, y R^1 significa hidrógeno,
 para formar un compuesto de la fórmula I, en donde X^1 , X^2 ,
 Y^1 , Y^2 así como R^2 tienen los significados anteriormente
 indicados para la fórmula I, pero no significando R^1 hidró-
 geno, y eventualmente se transforma un compuesto de la fór-
 25 mula I, en donde X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 así como R^2 tienen los sig-

1 nificados anteriormente indicados para la fórmula I, y R¹
significa hidrógeno, en una sal metálica o amínica fisiolo-
lógicamente compatible.

5 2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de prostaglandina en la serie Δ^2 -11-desoxi-
-PGF₂ o PGE₂.

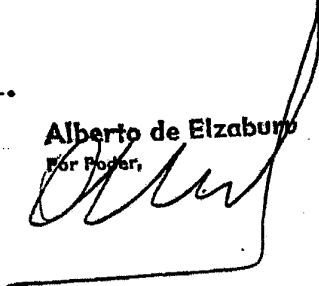
Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de veintisiete hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15. ABR. 1980

P.A.

15 **Alberto de Elzaburo**
Por Poder,



20

25

10040

JL/.