



ESPAÑA

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

18	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	488779		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

16-9-80

50 PRIORIDADES		53 PAIS	
51 NUMERO	52 PAIS	53 PAIS	
P 29 07 118.9	20 febrero 1979	Alemania	
MICROFILMADO		MICROFICHAS	
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C02D 209/02		
54 TITULO DE LA INVENCION			
"Procedimiento para la preparación de derivados prostánicos"			
71 SOLICITANTE (S)			
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE			
1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-178 y 4619 Bergkamen Waldstrasse 14, (Alemania)			
72 INVENTOR (ES)			
Dr. Werner Skuballa, Dr. Bernd Radüchel, Prof. Helmut Vorbrüggen, Dr. Gerda Mannesmann, Prof Wolfgang Losert y Dr. Jorge Casals			
73 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE			
Carlos Fernández Candelas			

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaciclina, para su utilización en calidad de medicamentos.

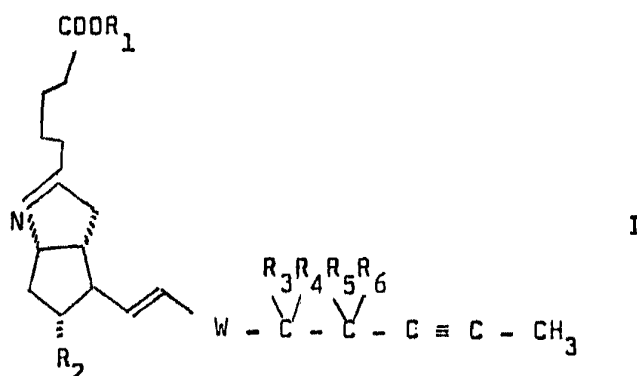
5 La prostaciclina ( $PGI_2$ ), uno de los factores principales en la aglomeración de plaquetas sanguíneas, actúa dilatando sobre diferentes vasos sanguíneos (Science 196, 1072) y por lo tanto ha de ser considerado como agente de disminución de la tensión sanguínea. No obstante, la  $PGI_2$  no posee la necesaria estabilidad para un medicamento. Así, el tiempo de semi  
10 vida de la  $PGI_2$  a valores fisiológicos de pH y a temperatura ambiente es sólo de unos pocos minutos.

En una publicación de la firma Upjohn (G.L. Bundy y otros), Tetrahedron Letters 1978, 1371) así como en la BE.ES 28 26 096 se informa sobre 9 $\alpha$ ,6-nitrilo-prostaglandinas.

15 Se ha encontrado ahora que mediante introducción de enlaces triples y eventualmente de grupos alcohol en la cadena inferior de la 9-desoxi-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-PGF puede conseguirse una más larga duración de efecto, una mayor selectividad y - una mejor actividad.

20 Los compuestos obtenidos por el procedimiento reivindicado de acuerdo con el invento tienen efecto hipotensor y - broncodilatatorio. Además de ello son apropiados para inhibir la aglomeración de trombocitos.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados prostánicos de la fórmula general I  
25



en donde  $R_1$  significa hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, arilo o un radical heterocíclico,

W significa un grupo hidroximetileno libre o funcionalmente -  
 5 modificado o un grupo  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  libre o funcionalmente modificado, estando el grupo OH en posición  $\alpha$ ; y

$R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan un átomo de hidrógeno o un grupo - alcoholo con 1-5 átomos de carbono,

$R_2$  significa un grupo hidroxilo o funcionalmente modificado y -  
 10 caso de que  $R_1$  tenga el significado de un átomo de hidrógeno, sus sales con bases fisiológicamente compatibles.

Como grupo alcoholo  $R_1$  han de considerarse grupos - alcoholo rectos o ramificados con 1-10 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo,  
 15 butilo terciario, pentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo. Los grupos alcoholo  $R_1$  pueden estar substituidos eventualmente de 1 a varias veces con átomos de halógeno, grupos alcoholo, grupos arilo eventualmente substituidos, dialcoholamino y trialcoholamonio. Se prefieren los grupos alcoholo, que están sus-  
 20 tituidos una sola vez.

Como substituyentes se mencionarán, por ejemplo, áto

mos de flúor, cloro o bromo, grupos fenilo, dimetilamino, dietilamino, metoxi o etoxi. Como grupos alcohilo  $R_1$  preferidos se han de mencionar los de 1-4 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, dimetilaminopropilo, isobutilo o butilo.

5. Como grupos arilo  $R_1$  entran en consideración grupos arilo tanto sustituidos como también no sustituidos, tales como por ejemplo fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con 1-3 átomos de halógeno, con un grupo fenilo, con 1-3 grupos alcohilo en cada caso con 1-4 átomos de carbono, con un grupo clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, carboxilo, hidroxilo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono. Se prefieren las sustituciones en las posiciones 3 y 4 del anillo fenilo, por ejemplo con flúor, cloro, alcoxi o trifluorometilo o en posición 4 con hidroxilo.

10 El grupo cicloalcohilo  $R_1$  puede contener en el anillo 4-10, preferiblemente 5 y 6, átomos de carbono. Los anillos pueden estar sustituidos con grupos alcohilo con 1-4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, y adamantilo. Como grupos heterocíclicos  $R_1$  entran en consideración heterociclos de 5 y 6 miembros que contienen por lo menos 1 heteroátomo, preferiblemente nitrógeno, oxígeno o azufre. A modo de ejemplo se mencionarán 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, etc.

20 Los grupos hidroxilo  $R_2$  y en W pueden estar funcionalmente modificados, por ejemplo por eterificación o esterificación, pudiendo estar en posición  $\alpha$  ó  $\beta$  los grupos hidroxilo li-

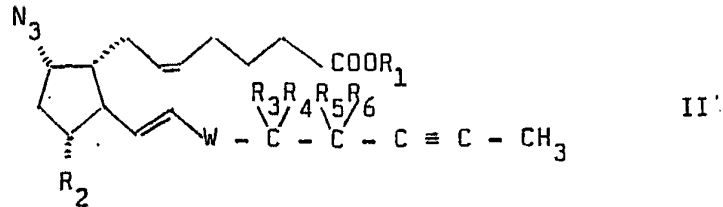
bres o modificados en W, prefiriéndose grupos hidroxilo libres. Como radicales éter y acilo entran en consideración los radicales conocidos para los expertos en la materia. Se prefieren radicales éter fácilmente separables, tales como por ejemplo los radicales tetrahidropirani-  
 5 lo, tetrahidrofuranilo,  $\alpha$ -etoxi-  
 tilo, trimetilsililo, dimetil-ter.-butilsililo y tribencilsililo. Como radicales acilo entran en consideración por ejemplo: ac-  
 10 tilo, propionilo, butirilo o benzofilo.

Como grupos alcoholilo  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  entran en con-  
 10 sideración radicales alcoholilo de cadena recta y ramificada con 1-5 átomos de carbono, tales como por ejemplo los radicales -  
 metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, buti-  
 lo terciario, pentilo, isopentilo y neopentilo. Se prefieren los grupos metilo y etilo.

15 Para la formación de sales con los ácidos libres -  
 ( $R_1 = H$ ) son apropiadas bases orgánicas e inorgánicas, como son conocidas para un experto en la materia, con el fin de -  
 formar sales fisiológicamente compatibles. A modo de ejemplo se mencionarán: hidróxidos de metales alcalinos, tales como  
 20 hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, hidróxidos de me-  
 tales alcalino-térreos, tales como hidróxido de calcio, amoníaco, aminas, tales como etanolamina, dietanolamina, trieta-  
 nolamina, N-metilglucamina, morfolina, tris-(hidroximetil)-  
 metilamina, etc.

25 El invento concierne a un procedimiento para la pre-  
 paración de derivados prostánicos de la fórmula general I con  
 30 formes al invento, caracterizado porque, de manera en sí con-

cida, se somete a un tratamiento térmico en un disolvente inerte a un compuesto de la fórmula general II



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $W$  tienen los significados -  
 arriba mencionados, y eventualmente a continuación, en un cr-  
 5 den de sucesión cualquiera se ponen en libertad grupos hidro-  
 xi protegidos y/o se esterifican o etarifican grupos hidroxí-  
 libres y/o se esterifica un grupo carboxilo libre y/o se sapo-  
 nifica un grupo carboxilo esterificado o se transforma un gru-  
 po carboxilo en una sal con una base fisiológicamente compati-  
 10 ble.

La reacción térmica del compuesto de la fórmula ge-  
 neral II se lleva a cabo a temperaturas de 20° hasta 150°C,  
 preferiblemente de 40°-120°C. Para el margen preferido de tem-  
 peraturas entran en consideración, por ejemplo, los siguien-  
 15 tes disolventes inertes : éster etílico de ácido acético, es-  
 ter metílico de ácido acético, tetrahidrofurano, dimetoxietano  
 tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, 1,2-dicloroeta-  
 no, dimetilformamida etc.

La saponificación de los ésteras de prostaglandina -  
 20 se lleva a cabo conforme a los métodos conocidos para los ex-  
 pertos en la materia, por ejemplo con catalizadores básicos.

La introducción del grupo éster, en que  $R_1$  representa un grupo alcohol con 1-10 átomos de carbono, se efectúa conforme a los métodos conocidos para un experto en la materia. Los compuestos carboxílicos son hechos reaccionar de manera en -  
5 sí conocida por ejemplo con diazohidrocarburos. La esterificación con diazohidrocarburos se efectúa por ejemplo mezclando una solución del diazohidrocarburo en un disolvente inerte, preferiblemente en dietiléter, con el compuesto carboxílico en el mismo disolvente inerte o en otro disolvente inerte, tal como por ejemplo cloruro de metileno. Después de terminada la reacción en el espacio de 1 a 30 minutos, se elimina el disolvente y se purifica el éster de modo usual. Los diazoalcanos o son conocidos o pueden ser preparados conforme a métodos conocidos [Org. Reactions, tomo 8, páginas 389-  
10 394 (1954)]<sup>7</sup>.

La introducción del grupo éster  $R_1$ , en que  $R_1$  representa un grupo arilo sustituido o no sustituido, se efectúa conforme a métodos conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos carboxílicos son hechos reaccionar en un disolvente inerte con los correspondientes compuestos arilhidroxílicos y con diciclohexilcarbodiimida en presencia de una base apropiada, por ejemplo piridina o trietilamina, en un disolvente inerte. Como disolventes entran en consideración cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, preferiblemente cloroformo. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre  
20 -30°C y +50°C, preferiblemente a +10°C.  
25

Los derivados de prostaglandina de la fórmula general I en que  $R_1$  tiene el significado de un átomo de hidrógeno pueden ser transformados con cantidades apropiadas de las bases inorgánicas correspondientes, neutralizando, en sales. Por ejemplo, al disolver los correspondientes ácidos de prostaglandina en agua, que contiene la cantidad estequiométrica de la base, tras evaporar el agua o tras añadir un disolvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o acetona, se obtiene la sal inorgánica sólida.

Para la preparación de una sal amínica, que se efectúa de modo usual, se disuelve el ácido de prostaglandina - por ejemplo en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol, acetona, dietiléter o benceno y se añade a esta solución por lo menos la cantidad estequiométrica de la amina. En tal caso la sal precipita habitualmente en forma sólida o es aislada de modo usual, tras evaporar el disolvente.

La modificación funcional de los grupos OH libres se efectúa conforme a los métodos conocidos para los expertos en la materia. Para la introducción de los grupos protectores - éter se hace reaccionar por ejemplo con dihidropirano en cloruro de metileno o cloroformo, utilizando un agente de condensación ácido, tal como por ejemplo ácido para-toluenosulfónico. El dihidropirano es empleado en exceso, preferiblemente en una cantidad de 2 a 10 veces la del consumo teórico. La reacción está terminada normalmente a 0-30°C después de 15-30 minutos. La introducción de los grupos protectores acilo se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula ge

neral I de modo en sí conocido con un derivado de ácido carboxílico, tal como por ejemplo cloruro de ácido, anhídrido de ácido, etc.

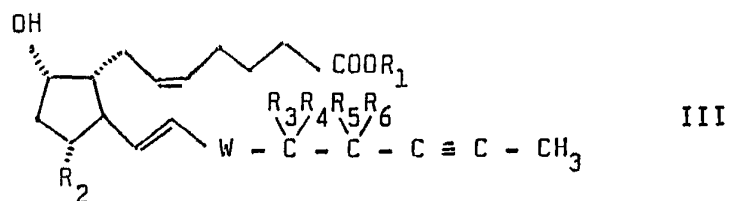
La liberación de un grupo OH modificado funcionalmente para formar los compuestos de la fórmula general I se efectúa conforme a métodos conocidos. Por ejemplo, la separación de grupos protectores éter se lleva a cabo en una solución acuosa de un ácido orgánico, tal como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, etc. Para mejorar la solubilidad se añade convenientemente un disolvente orgánico inerte miscible con agua. Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, y etanol, y éteres, tales como dimetoxietano, dioxano y tetrahydrofurano. Se utiliza preferentemente tetrahydrofurano. La separación se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 20°C y 80°C.

La separación de los grupos protectores sililéter se efectúa por ejemplo con fluoruro de tetrabutylamonio. Como disolventes son apropiados, por ejemplo, tetrahydrofurano, dietiléter, dioxano, cloruro de metileno, etc. La separación se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 0° y 80°C.

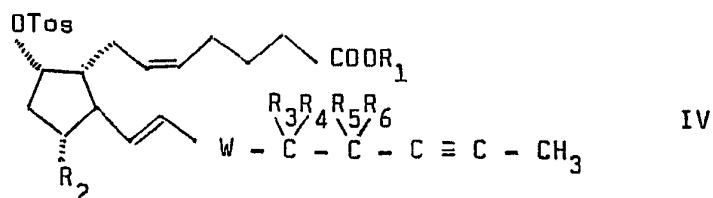
La saponificación de los grupos acilo se efectúa por ejemplo con hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos en un alcohol o en la solución acuosa de un alcohol. Como alcoholes entran en consideración alcoholes alifáticos, tales como por ejemplo metanol, etanol, butanol, etc., y preferiblemente metanol. Como carbonatos e hidróxidos de metales alcalinos se mencionarán sales de potasio y sodio, pero

se prefieren las sales sódicas. Como carbonatos e hidróxidos de metales alcalino-térreos son apropiados por ejemplo carbonato de calcio, hidróxido de calcio y carbonato de bario. La reacción se efectúa a -10 hasta 70°C, preferiblemente a 25°C.

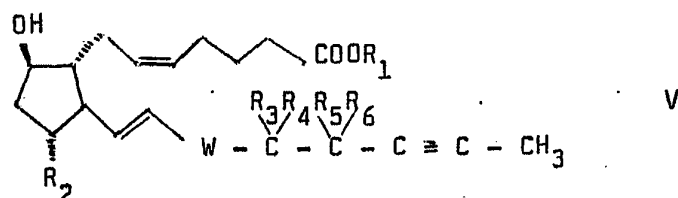
5 La azida de la fórmula general II, utilizada como material de partida para el procedimiento antes descrito, puede ser preparada transformando un alcohol de la fórmula general III



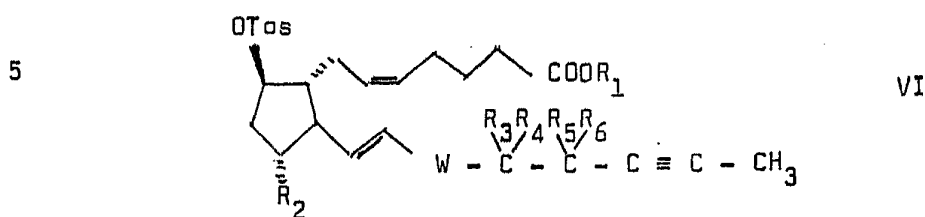
10 (DE-OS 27 29 960), en donde los grupos hidroxilo libres en  $R_2$  y W están protegidos, por ejemplo, como tetrahidropiranyléteres, con cloruro de ácido para-toluenosulfónico, en el tosilato de la fórmula general IV



15 Por reacción con nitrito de potasio en dimetilsulfóxido se obtiene el alcohol de configuración 9-β V.



al que se hace reaccionar un cloruro de ácido para-toluenosu-  
fónico en presencia de piridina para formar el tosilato de la  
fórmula general VI



En esta etapa se pueden separar eventualmente los -  
grupos protectores tetrahidropiranyléter. A continuación el -  
tosilato es transformado con azida sódica en un disolvente -  
aprótico polar, tal como dimetilformamida (DMF), N-metilpirro-  
lidona o preferiblemente hexametiltriámina de ácido fosfórico  
10 (HMPT), en la azida de la fórmula general II, que eventualmen-  
te es saponificada ( $R_1 = H$ ).

Los nuevos derivados de protaciclina de la fórmula  
general I son valiosos fármacos, puesto que con un espectro de  
15 efectos semejante frente a las correspondientes prostaglandi-  
nas, poseen una mejor especificidad, y sobre todo una activi-  
dad esencialmente más larga. En comparación con  $PGI_2$  se dis-  
tinguen por una estabilidad mayor. La buena especificidad para

los tejidos de las nuevas prostaglandinas se manifiesta en la investigación de órganos musculares lisos, tales como por ejemplo en el íleon de cobaya o en la tráquea aislada de conejo, - en donde puede observarse una estimulación esencialmente menor que en el caso de la administración de prostaglandinas naturales de los tipos E, A ó F. Los nuevos compuestos análogos de prostaglandinas poseen las propiedades típicas de prostaciclina, tales como por ejemplo disminución de la resistencia vascular arterial y coronaria, y por consiguiente disminución de la tensión sanguínea sistémica sin disminuir simultáneamente el volumen de latidos y la circulación sanguínea por la coronaria, inhibición de la aglomeración de trombocitos e inhibición de la broncoconstricción, inhibición de la secreción de ácidos gástricos, propiedades antialérgicas, disminución de la resistencia vascular pulmonar y de la tensión sanguínea pulmonar, activación de la circulación sanguínea por los riñones y aumento de la circulación sanguínea cerebral. Además, los nuevos compuestos análogos de prostaglandina poseen propiedades anti proliferativas.

En el caso de inyección intravenosa a ratas hipertónicas despiertas en dosis de 5, 20 y 100 µg/kg de peso corporal, los compuestos de acuerdo con el invento manifiestan un efecto hipotensor más intenso y más largamente duradero que la PGE<sub>2</sub> y la PGA<sub>2</sub>, sin provocar diarreas como la PGE<sub>2</sub> ni arritmias cardíacas como la PGA<sub>2</sub>.

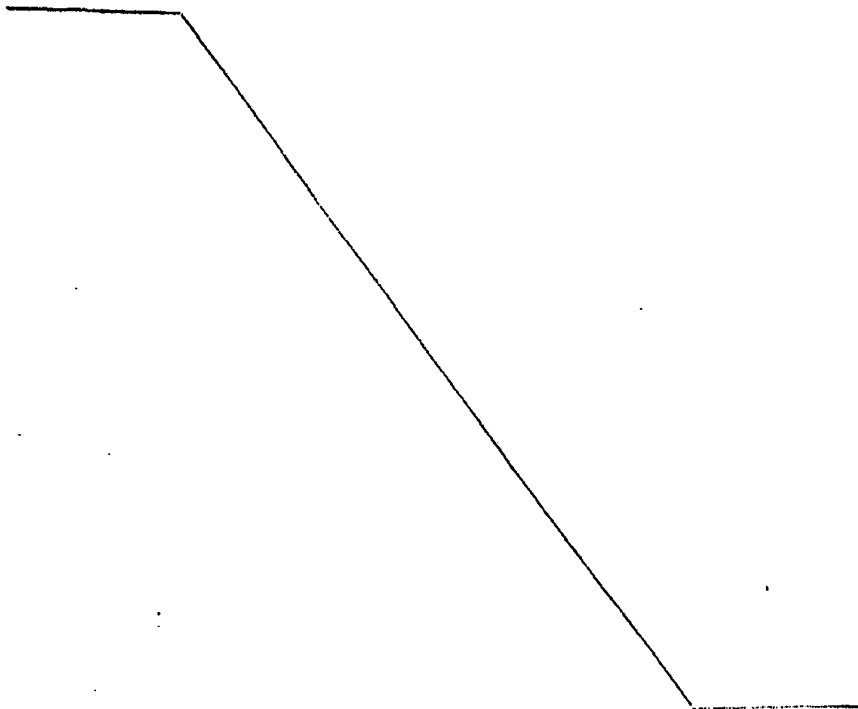
En el caso de inyección intravenosa a conejos narcotizados, los compuestos de acuerdo con el invento, en compara

ción con  $PGE_2$  y  $PGA_2$ , muestran una hipotensión más intensa y que se conserva durante un tiempo considerablemente más largo, sin que sean afectados otros órganos musculares lisos ni funciones de órganos.

5            Para la administración por vía parenteral se utilizan soluciones estériles, inyectables, acuosas u oleosas. Para la administración por vía oral son apropiadas por ejemplo tabletas, grageas o cápsulas.

10            El invento concierne por consiguiente también a medicamentos a base de los compuestos de la fórmula general I y a sustancias auxiliares y excipientes usuales.

15            Las sustancias activas conformes al invento deben servir, en unión con las sustancias auxiliares conocidas en la galénica y usuales, para la preparación de agentes hipotensores.



EJEMPLO 1

Acido (13E)-(11R,15S)-11,15-dihidroxi-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosta-  
 ten-18-in-carboxílico

Una solución de 365 mg de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,  
 5 15S)-9-azido-11,15-dihidroxi-5,13-prostadien-18-in-carboxí-  
 lico en 30 ml de éster etílico de ácido acético se agita ba-  
 jo argón a 70-80°C durante 27 horas. A continuación se con-  
 centra por evaporación en vacío y el residuo se cromatogra-  
 fía sobre gel de sílice. Con cloruro de metileno/isopropa-  
 10 nol (1+1) se obtienen 230 mg del compuesto del título como  
 aceite viscoso.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3610, 3400 (Ancha), 2940, 2862, 1720, 1640, 1023,  
 1078, 975/cm.

El material de partida para el antedicho compuesto  
 15 del título es preparado del siguiente modo:

1a) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15S)-11,15-bis-  
(tetrahidropiran-2-iloxi)-9-(para-toluenosulfoniloxi)-  
5,13-prostadien-18-in-carboxílico

A una solución de 2 g de éster metílico de ácido  
 20 (5Z,13E)-(9S,11R,15S)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-  
 9-hidroxi-5,13-prostadien-18-in-carboxílico (preparado a -  
 partir del ácido correspondiente con solución etérea de dia-  
 zometano) en 4 ml de piridina se agregan a 0°C 1,38 g de -  
 cloruro de para-toluenosulfonilo, se agita durante 6 horas  
 25 a temperatura ambiente y se deja reposar a continuación du-  
 rante 60 horas a 5°C. Luego se diluye con éter, se agita su-

cesivamente una vez con agua, una vez con ácido sulfúrico al 3% enfriado con hielo, una vez con agua, una vez con solución al 5% de bicarbonato de sodio y dos veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. De este modo se obtienen 2,45 g de la sustancia del título como aceite incoloro.

IR: 2960, 2880, 1732, 1605, 1493, 1370, 1178, 977/cm.

10 lb) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-9-hidroxi-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

A una solución de 2,4 g del tosilato preparado según el Ejemplo 1a, en 50 ml de dimetilsulfóxido, se agregan 5,1 g de nitrito potásico y se agita durante 4 horas a 65°C. A continuación se vierte sobre una solución al 20% de cloruro sódico, se extrae 5 veces, cada vez con 50 ml de una mezcla de pentano/éter (1+1), se lava la fase orgánica tres veces cada vez con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtienen con éter/pentano (8+2) 1,25 g del alcohol invertido como aceite incoloro

IR: 3400, 2950, 1730, 1440, 975/cm.

25 lc) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-9-(para-toluenosulfoniloxi)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

A una solución de 0,9 g del 9β-alcohol preparado según el Ejemplo 1b, en 5 ml de piridina, se añaden a 0°C 622

mg de cloruro de para-toluenosulfonilo y se agita durante 21 horas a temperatura ambiente bajo argón. A continuación se diluye con éter y se agita sucesivamente con agua, con ácido sulfúrico al 3% enfriado con hielo, con agua, con solución al 5% de bicarbonato de sodio, y 3 veces con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. De este modo se obtienen 1,09 g del tosilato como aceite incoloro.

IR: 2962, 1732, 1605, 1493, 1370, 975/cm.

10 1d) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15S)-11,15-dihidroxi-9-(para-toluenosulfonilo)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

1,06 g del tosilato preparado según el Ejemplo 1c se agitan durante 20 horas con 30 ml de una mezcla de ácido acético/agua/tetrahidrofurano (65+35+10) bajo argón. Se concentra por evaporación en vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía preparativa en capas. Con éter como agente eluyente se obtienen 485 mg del compuesto del título como aceite incoloro.

20 IR: 3610, 3430, 2963, 2940, 1730, 1603, 1363, 1178, 975/cm.

1e) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15S)-9-azido-11,15-dihidroxi-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

Una solución de 80 mg del diol preparado según el Ejemplo 1d en 1,6 ml de hexametiltriámina de ácido fosfórico se mezcla con 10,8 mg de azida sódica y se agita durante 6 horas a 40°C. Se mezcla con 6 ml de una solución al 20% de sal común, se extrae 5 veces con una mezcla de éter/pentano

(3+1), se agita la fase orgánica dos veces cada vez con 3 ml de agua, se seca con sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. De este modo se obtiene el compuesto del título como aceite homogéneo según cromatografía en capa delgada.

IR: 3400, 2960, 2110, 1730, 975/cm.

1f) Acido (5Z,13E)-(9S,11R,15S)-9-azido-11,15-dihidroxi-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

70 mg de la azida preparada según el Ejemplo 1a se mezclan con 2 ml de una solución de 50 mg de hidróxido potásico en 1,65 ml de metanol y 0,35 ml de agua y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente bajo argón. A continuación se enfría a 5°C, se acidifica a pH 6 con solución al 10% de ácido cítrico, se extrae tres veces con cloruro de metileno, el extracto orgánico se lava dos veces cada vez con 5 ml de salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Después de cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtienen con acetato de etilo 39 mg del compuesto del título como aceite incoloro.

IR: 3600, 3400(ancha), 2110, 1715, 1605, 976/cm.

#### EJEMPLO 2

Acido (13E)-(11R,15S,16RS)-11,15-dihidroxi-16-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

Una solución de 520 mg de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15S,16RS)-9-azido-11,15-dihidroxi-16-metil-5,13-prostadien-

18-in-carboxílico en 50 ml de éster etílico de ácido acético se agita durante 26 horas a 70-80°C bajo argón. A continuación se concentra por evaporación en vacío y se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Con cloruro de metileno/isopropanol (1+1) se obtienen 380 mg del compuesto -  
 5 del título como aceite incoloro.

IR: 3600, 3400 (ancha), 2942, 2860, 1720, 1640, 1025, 1060, 976/cm.

El material de partida para el compuesto del título  
 10 lo antedicho se prepara como sigue:

2a) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15S,16RS)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-metil-9-(para-toluenosulfoniloxi)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

A una solución de 3,05 g de éster metílico de ácido  
 15 do (5Z,13E)-(9S,11R,15S,16RS)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-9-hidroxi-16-metil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico (preparado a partir del ácido correspondiente con solución etérea de diazometano) en 6 ml de piridina se agregan a 0°C, 2,15 g de cloruro de para-toluenosulfonilo, se agita durante  
 20 6 horas a temperatura ambiente y a continuación se deja reposar a 5°C durante 60 horas. Se diluye con éter, se agita sucesivamente 1 vez con agua, 1 vez con ácido sulfúrico al 3% enfriado con hielo, 1 vez con agua, 1 vez con solución al  
 25 sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. De este modo se obtienen 3,7 g del tosilato como aceite incoloro.

IR: 2960, 2878, 1733, 1605, 1492, 1370, 1178, 975/cm.

2b) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15S,16RS)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-9-hidroxi-16-metil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

5           A una solución de 3,6 g del tosilato preparado según el Ejemplo 2a, en 70 ml de dimetilsulfóxido, se agregan 6,8 g de nitrito potásico y se agita durante 4 horas a 65°C bajo argón. A continuación se vierte sobre una solución al 20% de cloruro sódico, se extrae 5 veces cada vez con 70 ml de una mezcla de pentano/éter (1+1), se lava la  
10 fase orgánica tres veces, cada vez con 60 ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Después de cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtienen con éter/pentano (8+2) 2,5 g del  
15 alcohol invertido como aceite incoloro.

IR: 3410, 2950, 1732, 1440, 976/cm.

2c) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15S,16RS)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16-metil-9-(para-toluenosulfoniloxi)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

20           Una solución de 2,5 g de del 9 $\beta$ -alcohol preparado según el Ejemplo 2b, en 15 ml de piridina, se mezcla a 0°C con 1,7 g de cloruro de para-toluenosulfonilo y se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se mezcla con 0,5 ml de agua y se deja reposar a temperatura ambiente  
25 durante otra hora. A continuación se diluye con éter, se agita sucesivamente con ácido sulfúrico al 3% enfriado con hielo, con solución de bicarbonato de sodio y con agua,

se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 3 g del 9 $\beta$ -tosilato como aceite.

IR: 2955, 1735, 1605, 1492, 1370, 975/cm.

- 5 2d) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15S,16RS)-11,15-dihidroxi-16-metil-9-(para-toluenosulfonilo)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

2,90 g del 9 $\beta$ -tosilato preparado según el Ejemplo 2c, se agitan durante 24 horas con 80 ml de una mezcla de ácido acético/agua/tetrahidrofurano (65/35/10), se concentra por evaporación en vacío y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de hexano/acetato de etilo. De este modo se obtienen 1,40 g del 11,15-diol como aceite incoloro.

15 IR: 3600, 3400, 2958, 1735, 1605, 1368, 978/cm.

- 2e) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15S,16RS)-9-azido-11,15-dihidroxi-16-metil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

1 g del diol preparado según el Ejemplo 2d en 20 ml de hexametiltriamida de ácido fosfórico y 130 mg de azida sódica son agitados durante 6 horas a 40°C. Se enfría, se mezcla con 100 ml de solución de sal común y se extrae varias veces con éter/pentano (3+1), se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtiene el compuesto 9-azídico como aceite viscoso.

25 IR: 3600, 3420, 2958, 2110, 1735, 978/cm.

2f) Acido (5Z,13E)-(9S,11R,15S,16RS)-9-azido-11,15-dihidroxi-16-metil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

200 mg de la azida preparada según el Ejemplo 2e son tratados con lejía de potasa metanólica como en el Ejemplo 5 1f. El producto bruto es cromatografiado con acetato de etilo sobre gel de sílice. Se obtienen 150 mg del ácido como aceite incoloro.

IR: 3600, 3410, 2952, 2110, 1710, 978/cm.

EJEMPLO 3

10 Acido (13E)-(11R,15R)-11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

Una solución de 300 mg de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-9-azido-11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico en 25 ml de éster etílico de ácido acético se calienta durante 24 horas a 70-75° bajo argón. Tras 15 evaporar el disolvente en vacío se cromatografía el residuo sobre gel de sílice. Con cloruro de metileno/10-30% de isopropanol se obtuvieron 200 mg del compuesto del título como aceite.

20 IR: 3600, 3400 (ancho), 2950, 2860, 1715, 1640, 1020, 978/cm.

El material de partida para el compuesto del título antedicho es preparado del siguiente modo:

25 3a) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-9-(para-tolueno-sulfoniloxi)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

3 g de éster metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-

11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-9-hidroxi-5,13-prostadien-18-in-carboxílico (preparado a partir del ácido carboxílico con solución etérea de diazometano, disueltos en 10 ml de piridina, se mezclan a 0°C con 2,09 g de cloruro de para-toluenosulfonilo y a continuación se agitan durante 48 horas a +5°C. Se mezcla con 0,5 ml de agua, se agita durante otra hora, se diluye con 200 ml de éter y se lava sucesivamente con ácido sulfúrico al 10% enfriado con hielo, con solución de bicarbonato de sodio y agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 4 g del 9 $\alpha$ -tosilato, que es utilizado adicionalmente sin purificación ulterior.

IR: 2960, 2868, 1735, 1602, 1360, 1175, 975/cm.

15 3b) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-9-hidroxi-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

3,8 g del tosilato obtenido según el Ejemplo 3a y 7,6 g de nitrito potásico son agitados a 65°C durante 4 - 20 horas con 80 ml de dimetilsulfóxido, luego se diluye con salmuera, se extrae varias veces con mezcla de éter/pentano (1+1), la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Tras cromatografía sobre gel de sílice con gradientes de hexano/acetato de etilo se obtienen 1,65 g del 9 $\beta$ -alcohol como aceite incoloro.

IR: 3540, 2950, 2860, 1735, 980/cm.

3c) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-bis-  
(tetrahidropiran-2-iloxi)-16,16-dimetil-9-(para-tolueno-  
sulfoniloxi)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

Una solución de 1,50 g del 9 $\beta$ -alcohol obtenido se-  
 5 gún el Ejemplo 3b en 10 ml de piridina es mezclada a 0°C  
 con 1,045 g de cloruro de para-toluenosulfonilo, se agita  
 durante 20 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 0,2  
 ml de agua y se somete a tratamiento como se describe en el  
 Ejemplo 3a. Se obtienen 2,1 g del 9 $\beta$ -tosilato como aceite.  
 10 IR: 2960, 2860, 1735, 1601, 1365, 1175, 980/cm.

3d) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-di-  
hidroxi-16,16-dimetil-9-(para-toluenosulfoniloxi)-5,13-  
prostadien-18-in-carboxílico

2 g del 9 $\beta$ -tosilato obtenido según el Ejemplo 3c son  
 15 tratados análogamente al Ejemplo 1d con ácido acético, pa-  
 ra la separación de los grupos protectores tetrahidropirani  
 léter.

Después de purificación sobre gel de sílice con gra-  
 dientes de hexano/acetato de etilo se obtiene 1,1 g del -  
 20 11,15-diol en forma de aceite.

IR: 3600, 3420, 2955, 1735, 1601, 1360, 1175, 978/cm.

3e) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-9-azido-  
11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-5,13-prostadien-18-in-car-  
boxílico

25 Una solución de 1,1 g del compuesto preparado se-  
 gún el Ejemplo 3d en 20 ml de hexametiltriamida de ácido -  
 fosfórico es calentada a 40°C durante 6 horas con 150 mg de

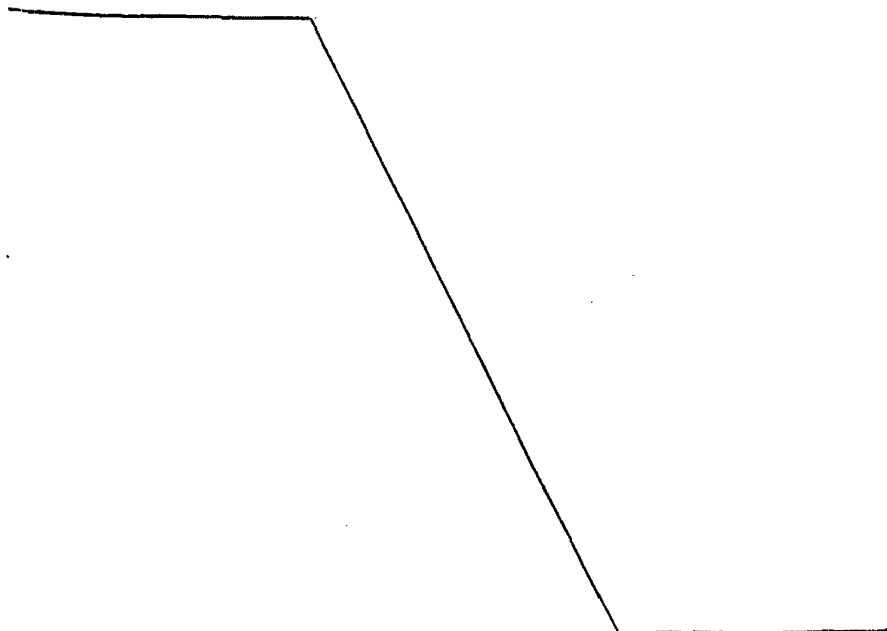
azida sódica. Se diluye con 150 ml de salmuera, se extrae por agitación varias veces con mezcla de éter/pentano (3:1), la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. El producto bruto se purifica sobre gel de sílice con mezclas de hexano/acetato de etilo y se obtienen 700 mg de la 9 $\alpha$ -azida como aceite.

IR: 3520, 2960, 2110, 1735, 970/cm.

3f) Acido (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-9-azido-11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

500 mg del compuesto obtenido según el Ejemplo 3e son saponificados análogamente al Ejemplo 1f. Se obtienen 400 mg del ácido carboxílico antes mencionado como aceite incoloro.

IR: 3600, 3400, (ancha), 2955, 2110, 1712, 978/cm.



EJEMPLO 4

Acido (13E)-(11R,15RS)-11,15-dihidroxi-15-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

200 mg de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15RS)-9-azido-11,15-  
 5 dihidroxi-15-metil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico son ca-  
 lentados a 70°C durante 24 horas en 20 ml de éster etílico de  
 ácido acético. Tras evaporar el disolvente se cromatografía so-  
 bre gel de sílice con cloruro de metileno /10-30% de isopropa-  
 nol y se obtienen 120 mg del compuesto del título como aceite.  
 10 IR: 3600, 3400, 2950, 2845, 1712, 1640, 978/cm.

El material de partida para el compuesto del título  
 antedicho se prepara como sigue:

4a) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15RS)-11,15-bis-  
(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-metil-9-(para-toluenosulfoni  
 15 loxi)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

2, g de éster metílico de ácido (5Z,13E)-9S,11R,15RS)-  
 11,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-9-hidroxi-15-metil-5,13-prog-  
 tadien-18-in-carboxílico (preparado a partir del ácido carbo-  
 xílico con diazometano) son transformados en 2,3 g de 9 $\alpha$ -tosil-  
 20 lato oleoso, análogamente al Ejemplo 1a

IR: 2960, 2865, 1735, 1601, 1365, 1175, 975/cm.

4b) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15RS)-11,15-bis-  
(tetrahidropiran-2-iloxi)-9-hidroxi-15-metil-5,13-prosta-  
dien-18-in-carboxílico

25 2,2 g del tosilato preparado según el Ejemplo 4a son  
 hechos reaccionar con nitrito potásico por analogía al Ejemplo

1b. Se obtienen 1,3 g del 9 $\beta$ -alcohol como aceite incoloro.

IR: 3450, 2955, 1735, 978/cm.

4c) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15RS)-11,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15-metil-9-(para-toluenosulfoniloxi)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

5

Por analogía al Ejemplo 1c), a partir de 1,3 g del 9 $\beta$ -alcohol preparado según el Ejemplo 4b se obtienen 1,7 g del 9 $\beta$ -tosilato como aceite.

IR: 2960, 2860, 1735, 1601, 1370, 1175, 978/cm.

10 4d) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9R,11R,15RS)-11,15-dihidroxi-15-metil-9-(para-toluenosulfoniloxi)-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

Por analogía al Ejemplo 1d), a partir de 1,7 g de la sustancia preparada según el Ejemplo 4c se obtiene 1 g del 11,15-diol como aceite incoloro.

15

IR: 3600, 3450, 2960, 1735, 1601, 1365, 1178, 975/cm.

4e) Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15RS)-9-azido-11,15-dihidroxi-15-metil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

20

1 g del compuesto preparado según el Ejemplo 4d es hecho reaccionar con azida sódica por analogía al Ejemplo 1c. Se obtienen 600 mg del compuesto 9-azídico como aceite incoloro.

IR: 3600, 2955, 2110, 1735, 975/cm.

4f) Acido (5Z,13E)-(9S,11R,15RS)-9-azido-11,15-dihidroxi-15-metil-5,13-prostadien-18-in-carboxílico

25

600 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 4a son saponificados por analogía al Ejemplo 1f, y se obtienen 500 mg del ácido carboxílico como aceite.

IR: 3600, 3420 (ancha), 2960, 2110, 1710, 975/cm.

5 EJEMPLO 5

Ester metílico de ácido (13E)-(11R,15S)-11,15-dihidroxi-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

Una solución de 150 mg de ácido (13E)-(11R,15S)-11,15-dihidroxi-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico (véase Ejemplo 1) en 10 ml de cloruro de metileno se mezcla a -10°C, gota a gota con una solución etérea de diazometano hasta coloración amarilla remanente, se concentra por evaporación en vacío y se purifica el residuo por cromatografía preparativa en capas sobre placas de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (9+1) como agente eluyente. Se obtienen 120 mg de compuesto del título como aceite incoloro.

IR: 3450, 2960, 1735, 1642, 978/cm.

EJEMPLO 6

20 Ester metílico de ácido (13E)-(11R,15S,16RS)-11,15-dihidroxi-16-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

Por analogía al Ejemplo 5, a partir de ácido (13E)-(11R,15S,16RS)-11,15-dihidroxi-16-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico (véase Ejemplo 2) se obtiene el compuesto del título como aceite.

25 IR: 3450, 2955, 1735, 1640, 978/cm.

EJEMPLO 7

Ester metílico de ácido (13E)-(11R,15R)-11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

---

5 Por analogía al Ejemplo 5, a partir de ácido (13E)-(11R,15R)-11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico (véase Ejemplo 3) se obtiene el compuesto del título como aceite.

IR: 3420, 2955, 1735, 1640, 975/cm.

EJEMPLO 8

10 Ester metílico de ácido (13E)-(11R,15RS)-11,15-dihidroxi-15-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

---

15 Por analogía al Ejemplo 5, a partir de ácido (13E)-(11R,15RS)-11,15-dihidroxi-15-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico (véase Ejemplo 4) se obtiene el compuesto del título como aceite.

IR: 3450, 2955, 1735, 1640, 978/cm.

EJEMPLO 9

20 Sal de tris-(hidroximetil)-aminometano de ácido (13E)-(11R,15S,16RS)-11,15-dihidroxi-16-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

---

25 A una solución de 181 mg de ácido (13E)-(11R,15S,16RS)-11,15-dihidroxi-16-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico (véase Ejemplo 2) en 30 ml de acetonitrilo se añade a 65°C una solución de 62 mg de tris-(hidroximetil)-aminometano en 0,2 ml de agua. Con agitación se deja enfriar, se decanta después de 16 horas y se seca el residuo a 25°C/0,1 Torr.

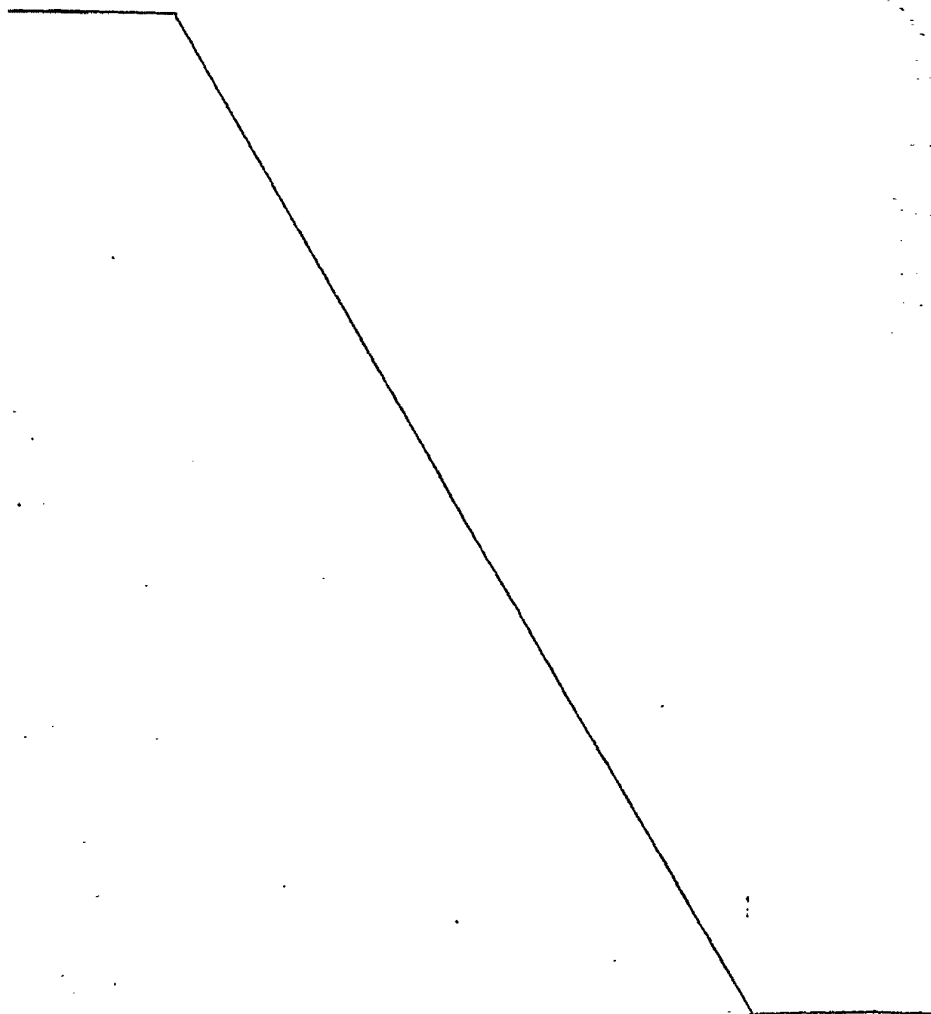
De este modo se obtienen 160 mg del compuesto del título como masa c $\acute{e}$ rea.

EJEMPLO 10

5 Ester butílico de ácido (13E)-(11R,15S,16RS)-dihidroxi-16-metil-9 $\alpha$ ,6-nitrilo-13-prosten-18-in-carboxílico

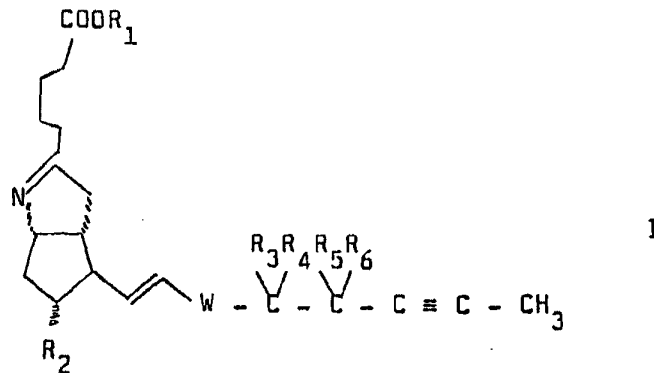
Por analogía al Ejemplo 5, a partir del ácido preparado según el Ejemplo 2 se obtiene con diazobutano el compuesto del título en forma de aceite.

IR: 3430 (ancha), 2960, 1737, 1640, 977/cm.

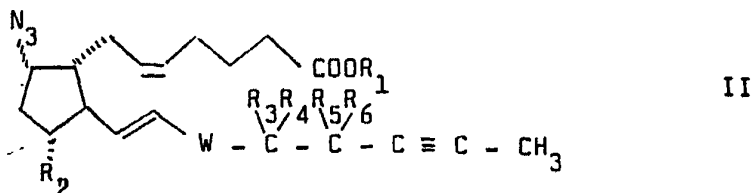


## - REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de derivados prostánicos de la fórmula general I



5 en donde  $R_1$  significa hidrógeno, alcoholo, cicloalcoholo, ari  
lo o un radical heterocíclico, W significa un grupo hidroxime  
tileno libre o funcionalmente modificado o un grupo  $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}}$  libre  
o funcionalmente modificado, estando en posición  $\alpha$  el grupo OH,  
y  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  significan un átomo de hidrógeno o un grupo  
10 alcoholo con 1-5 átomos de carbono,  $R_2$  significa un grupo hi-  
droxi libre o funcionalmente modificado, y caso de que  $R_1$  ten-  
ga el significado de un átomo de hidrógeno, sus sales con ba-  
ses fisiológicamente compatibles, caracterizado porque, se so-  
mete a un tratamiento térmico en un disolvente inerte a un com-  
15 puesto de la fórmula general II



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y W tienen los significados

arriba indicados, y eventualmente a continuación, en cualquier orden de sucesión, se ponen en libertad grupos hidroxil protegidos y/o se esterifican o eterifican grupos hidroxil libres, y/o se esterifica un grupo carboxilo libre y/o se saponifica un grupo carboxilo esterificado, o se transforma un grupo carboxilo en una sal con una base fisiológicamente compatible.

2.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS PROSTANICOS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 FEB. 1980

CARLOS FERNANDEZ CANDELA  
P. F.

