

(+)-9-DESOXI-10-OXA-12-AZA-13,14-DIHIIDROPROSTAGLANDINA D₁ Y SUS DERIVADOS. UNA NUEVA CLASE DE INHIBIDORES POTENTES DE LA AGREGACION DE PLAQUETAS¹

HUMBERTO CARPIO, ANGEL GUZMAN, J.A. DE LA TORRE, S. MENDOZA.

Syntex, S.A., División de Investigación, Apartado Postal 10-820,
11000 México, D.F.

JOHN J. BRUNO, LI-FENG CHANG, DIANA YANG.

Syntex Research, Institute of Biological Sciences, 3401 Hillview
Avenue, Palo Alto, CA 94304 U.S.A.

JOSEPH M. MUCHOWSKI*

Syntex Research, Institute of Organic Chemistry, 3401 Hillview
Avenue, Palo Alto, CA 94304 U.S.A.

RESUMEN

Se sintetizaron en 8 pasos a partir de 2-bromoazelato de metilo una serie de derivados modificados en la cadena inferior de la (\pm) -9-desoxi-10-oxa-12-aza-13,14-dihidroprostoglandina D₁. Dos de estos derivados, el 15-ciclohexil- ω -pentanor y el 17-(2-furil)- ω trior 8e y 8j, resultaron potentes inhibidores *in vitro* de la agregación de plaquetas (plasma humano) inducida por ADP.

A series of (\pm)-9-deoxy-10-oxa-12-aza-13,14-dihydroprostaglandin D₁ derivatives modified in the lower (ω) chain were synthesised in eight steps from dimethyl 2-bromoazolate. Two of these compounds, e.e. the 15-cyclohexyl- ω -pentanor and 17-(2-furyl)- ω trior derivatives 8e and 8j, were highly active inhibitors of ADP induced aggregation of human platelet rich plasma *in vitro*.

INTRODUCCION

Se han dedicado considerables esfuerzos sintéticos a la síntesis de análogos de las prostaglandinas, en las cuales uno o más átomos de carbono se han substituído por nitrógeno, oxígeno o azufre². Para nosotros han sido de interés primario aquellas modificaciones donde se ha efectuado la substitución por un heteroátomo en el anillo de 5-miembros, como se ve ejemplificado en el derivado de la hidantoína 1 (BW 245C)³. Este compuesto es un inhibidor potente *in vitro* e *in vivo* de la agregación de plaquetas sanguíneas inducida por ADP, un fenómeno probablemente mediado por los receptores de la PGD₂^{4,5}; esta substancia provoca además, hipotensión y taquicardia en animales^{4,5} y en humanos⁶. Considerando que la PGD₂, y el derivado 9-desoxi de la misma son aproximadamente equipotentes como agentes

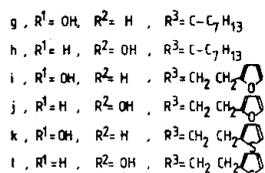
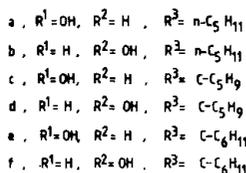
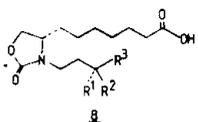
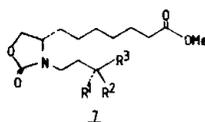
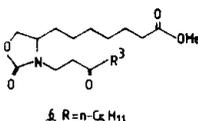
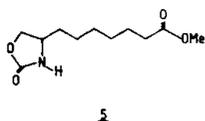
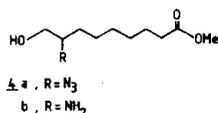
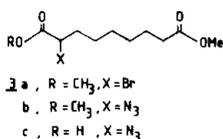
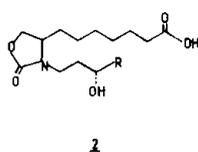
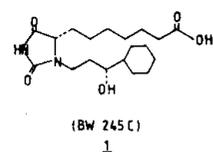
hipotensivos y como inhibidores de la agregación de plaquetas sanguíneas (*in vitro*)⁷, era de interés preparar análogos del compuesto 1 9-desoxi, así como también los derivados 10-oxa y 10-tio del mismo. Este manuscrito describe la síntesis y las relaciones entre estructura y actividad de los primeros miembros de la serie 9-desoxi-10-oxa prostanoídes (i.e. 2) relacionados estructuralmente con 1⁸.

DISCUSION Y RESULTADOS

La síntesis de los compuestos antes mencionados se inició con 2-bromoazelato de metilo 3a⁹, el cual se transformó en la azida 3b [I.R. (CHCl₃) 2070, 1735 cm⁻¹] con un exceso de azida de sodio (3.75 eq) en acetonitrilo a reflujo (4h, 98% de rendimiento). La hidrólisis selectiva del diéster con una cantidad ligeramente mayor que la estequiométrica de carbonato de potasio, en metanol acuoso al 25%^o, dio el monoácido 3c (74%^o) el cual se redujo, en 50%^o de rendimiento, a través del anhídrido mixto etil carbónico-carboxílico¹⁰, hasta el azido alcohol (4a) [I.R. (CHCl₃) 3480, 2070, 1730 cm⁻¹], por tratamiento con hidruro de boro y sodio en tetrahidrofurano húmedo (2.5%^o de agua). La reducción catalítica de este compuesto sobre paladio en carbón al 10%^o (metanol, 1 atm.), dio al amino alcohol cristalino 4b (p.f. 83-84^o, 45%^o de rendimiento), el cual por reacción con un equivalente de fosgeno (20%^o en tolueno), en presencia de trietilamina (1 eq.) a 0^o, en solución de tetrahidrofurano-tolueno (1:1), produjo la oxazolidinona 5 [p.f. 61-62^o, I.R. (CHCl₃) 3470, 1760, 1735 cm⁻¹] en 63%^o de rendimiento. Este compuesto se usó como el precursor de todos los prostanoídes descritos en esta publicación. De esta manera, la adición conjugada de 5 a n-amilvinil cetona³, catalizada por tetrametilguanidina (25 mol%^o) en tetrahidrofurano, produjo después de purificar por cr-

matografía en capa delgada (CCD) en gel de sílice (hexano-acetato de etilo 3:3) la cetona **6a** en 40% de rendimiento. La reducción de **6a** con hidruro de boro y sodio en solución metanólica dió una mezcla de dos alcoholes, el menos polar, 15α (35%) **7a** y el más polar, 15β (46%) **7b**. Estos alcoholes se separaron por cromatografía en capa delgada (gel de sílice, hexano-éter, 1:4). Se asumió que el isómero menos polar poseía la estereoquímica natural en C-15 y C-8 (i.e. α) porque a partir de este compuesto por saponificación con hidróxido de sodio (2 eq.) en metanol acuoso al 10% (temp. amb. 10h) se obtuvo el ácido biológicamente más activo **8i**¹¹ (ver tabla 1). Los análogos **8c-i** en los cuales se tienen diferentes cadenas- ω se sintetizaron de una manera idéntica a la descrita para **8a**.

Todos los ácidos carboxílicos, excepto **8b**, inhiben *in vitro*¹², la agregación de plaquetas humanas inducida por el difosfato de adenosina (ADP), en plasma rico en ellas, de una manera que depende de la dosis (los valores IC₅₀ varían de 3.0×10^{-5} a 6.8×10^{-8} M). Los compuestos **8e** y **8j**, fueron especialmente activos en esta prueba y tienen la potencia de alrededor de 0.5 y 0.9 de la PGE. La administración intravenosa de estos dos compuestos a cuyos, causa una inhibición potente *in vivo* de la agregación de plaquetas in-



ducida por ADP, pero el efecto fue de duración corta (25 min.). Así, aunque estos compuestos tienen actividad comparable a BX 245 C *in vitro*, su vida media *in vivo* parece ser considerablemente más corta^{4,5}.

Tabla 1. Inhibición *in vitro* producida por la (\pm)-9-desoxi-10-oxa-12-aza-13,14-dihidroprostaglandina D, y sus análogos, de la agregación de plaquetas humanas en plasma, inducida por ADP en relación con sus movilidades en cromatografía en capa delgada.

Compuesto No.	C.C.D. de los Esteres Metílicos ^a		
	Sistema de disolventes	Movilidad ^c	Potencia relativa ^d
PGE ₁			1 ^e
8a	Et ₂ O-hex (4:1)	-p	0.016
8b		+p	< 0.0005
8c	Hex-EtOAc (1:1)	-p	0.18
8d		+p	0.004
8e	Hex-EtOAc (1:1)	-p	0.48
8f		+p	0.007
8g	Et ₂ O:EtOAc (2:1)	-p	0.012
8h		+p	0.0005
8i	Hex-EtOAc (1:1)	-p	0.091 ^f
8j		+p	0.93 ^f
8k	Et ₂ O-CH ₂ Cl ₂ (1:1)	-p	0.002 ^g
8l		+p	0.002 ^g

^a gel de sílice como fase estacionaria.

^b Et₂O = éter etílico, Hex = hexano, AcOEt = acetato de etilo.

^c -p = menos polar, +p = más polar.

^d Se refiere a la actividad relativa del prostanoide derivado del éster metílico con la movilidad indicada por la C.C.D.

^e El IC₅₀ de la PGE₁ varía de 2.5×10^{-8} M a 6.3×10^{-8} M en once determinaciones.

^f Para los isómeros 8j y 8k el compuesto con la configuración natural en C-8 y C-15 (i.e. α) debe ser el más polar (8j), ya que es el que posee una actividad biológica mayor.

^g Los isómeros 8k y 8l tienen la misma potencia relativa y por tanto tentativamente se le asignó al menos polar 8k la estereoquímica de las prostaglandinas naturales en C-8 y C-15.

Referencias

- Contribución No. 684 del Instituto Syntex de Química Orgánica.
- D. Orth, H.E. Radunz, *Top. Curr. Chem.*, **72**, 52 (1977).
- A.C. Caldwell, C.J. Harris, R. Stepney, N. Whittaker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 495 (1980); M.A. Brockwell, A.G. Caldwell, N. Whittaker, M.J. Begley, *ibid.*, 706 (1981).
- B.J.R. Whittle, S. Moncada, K. Mullane, J.R. Vane, *Prostaglandins*, **25**, 13 (1983).
- M.H. Town, J. Casals-Stenzel, E. Schillinger, *Prostaglandins*, **25**, 13 (1983).
- M.A. Orchard, J.M. Ritter, G.L. Sheperd, P.J. Lewis, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 509 (1983).
- G.L. Bundy, D.R. Morton, D.C. Peterson, E.E. Nishizawa, W.L. Miller, *J. Med. Chem.*, **26** 790 (1983).
- Estos compuestos están descritos en una patente; J.M. Muchowski, A. Guzmán, U.S. Patent 4,410, 526 (1983).
- M. Augustin, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **46**, 85 (1965) *Chem. Abstr.*, **64**, 1949g (1966).
- K. Ishizumi, K. Koga, S.I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 492 (1968).
- Este y todos los otros compuestos descritos en este trabajo se caracterizaron por espectroscopia de IR y ¹³C-NMR y por análisis elemental y/o espectro de masas.
- Esta prueba se hizo con una modificación de la técnica de G.V.R. Born, *Nature*, **194**, 927 (1962).