



12

409551

F.C. 14-2-75

409551

Int. Cl.²: C07C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

RESIDENCIA: 2200 University Avenue.- BERKELEY.- California.- Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,6,6-TRIMETIL-1-(10'-CARBOXIDECA-1',3',5',7',9'-PENTAENIL)CICLOHEX-1-ENO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 207,623 del 13-12-71

409 551

- 2 -



1 Esta invención se refiere a los análogos vinilénicos del ácido desmetil-retinoico, a su preparación y uso.

5 La inflamación y la síntesis de los mucopolisacáridos son dos características importantes de la primera fase de la curación de las heridas. El término "herida" en el sentido utilizado en esta memoria se refiere a cualquier lesión tópica, por ejemplo una incisión quirúrgica, una herida accidental o una úlcera. La aspirina y otros agentes antiinflamatorios inhiben estas características de la curación de las heridas. Sin embargo, la vitamina A aumenta la síntesis de mucopolisacáridos y también produce inflamación y provoca la curación; reduce la acción retardante de la curación de la aspirina. El ácido retinoico (ácido de la vitamina A) y sus sales también son activos en la promoción de la curación. La aplicación tópica de ácido retinoico o sus sales reduce la acción retardante de la curación producida por la administración oral del salicilato sódico, prednisona y otros agentes anti-inflamatorios y por la aplicación tópica de ácido salicílico o hidrocortisona. La aplicación tópica de ácido retinoico (o sus sales) provoca la curación de las heridas en ratas y seres humanos.

15 En consecuencia, la invención proporciona un compuesto que es 2,6,6-trimetil-1-(10'-carboxideca-1',3',5',7',9'-pentaenil)ciclohex-1-eno y un compuesto que es 2,6,6-trimetil-1-(12'-carboxidodeca-1',3',5',7',9',11'-hexaenil)ciclohex-1-eno.

20 Se ha encontrado que el ácido 2,6,6-trimetil-1-(10'-carboxideca-1',3',5',7',9'-pentaenil)ciclohex-1-eno (denominado en adelante ácido C20) y el ácido 2,6,6-trimetil-1-

30

400551³

12



1 (12'-carboxidodeca-1',3',5',7',9',11'-hexaenil)ciclohex-1'-
eno (denominado en adelante ácido C22) son incluso más efi-
caces que la vitamina A o que el ácido de la vitamina A pa-
ra provocar la curación de las heridas. Los correspondientes
5 ácidos C16 y C18 (conteniendo respectivamente dos y un gru-
po -CH=CH- menos que el ácido C20) también se han preparado
y ensayado pero son considerablemente menos eficaces que los
ácidos C20 y C22 de esta invención. Se ha encontrado que los
ácidos de la invención son considerablemente menos tóxicos
10 que el ácido retinoico, incluso a altas concentraciones.

Para preparar los ácidos C20 y C22 de esta invención
puede utilizarse el siguiente método. La β -ionona es conver-
tida mediante varias etapas en un aldehído con 16 átomos de
carbono que después se hace reaccionar, por ejemplo, con fos-
15 fonocrotonato de trietilo para producir el éster etílico
del ácido C20, que es hidrolizado al ácido C20 deseado. Tam-
bién es posible pasar directamente desde un aldehído C12 (de-
rivado de la β -ionona, como se indica más adelante) al éster
C20 empleando un compuesto fosfono adecuado conteniendo 8 áto-
20 mos de carbono con dobles enlaces conjugados. El ácido C22
puede ser preparado a través del ácido C20.

Por consiguiente, esta invención proporciona un proce-
dimiento para la preparación de 2,6,6-trimetil-1-(10'-carbo-
xideca-1',3',5',7',9'-pentaenil)ciclohex-1-eno, que consis-
25 te en:

(a) someter la β -ionona (una metil-cetona C₁₃) a reac-
ción con un haloformo, preferiblemente cloroformo, para for-
mar 2,6,6-trimetil-1-(2'-carboxivinilen)ciclohex-1-eno (áci-
do β -C12),

30 (b) reducir el ácido al alcohol correspondiente (alco

400551

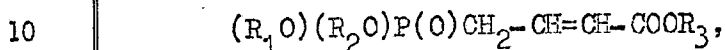
- 4 -



1 hol C12) (es decir, sin afectar a los dobles enlaces carbono-carbono), preferiblemente empleando hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo anhidro,

5 (c) oxidar el alcohol al correspondiente aldehído (aldehído C12) (es decir, sin afectar a los dobles enlaces carbono-carbono), preferiblemente empleando dióxido de manganeso activado,

(d) someter el aldehído a una reacción de Wittig empleando un compuesto de fórmula



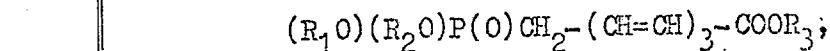
donde R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo o arilo, preferiblemente un grupo metilo o etilo, especialmente R_1 , R_2 y R_3 son todos ellos grupos etilo, preferiblemente en presencia de hidruro sódico, para formar un éster,

15 (e) hidrolizar el éster (del ácido C16) así formado al correspondiente ácido (ácido C16), preferiblemente empleando solución hidroalcohólica de hidróxido potásico (seguido de acidulación) y

20 (f) repetir las etapas (b) a (e); los productos de las diversas etapas serán ahora los compuestos C16 correspondientes a los primeros compuestos C12 y los compuestos C20 correspondientes a los primeros compuestos C16.

25 Una modificación de este procedimiento, partiendo también de la β -ionona, repite las etapas (a) a (c) y a continuación:

(d) se somete el aldehído a una reacción de Wittig, empleando un compuesto de fórmula



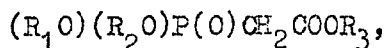
donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, para for



1 mar un éster, preferiblemente utilizando hidruro sódico y después

(e) se hidroliza el éster (del ácido C20) así formado al correspondiente ácido (ácido C20), preferiblemente empleando solución hidroalcohólica de hidróxido potásico (seguido de acidulación).

5 Para preparar el ácido C22, se repiten las etapas (b) y (c) sobre el ácido C20, después el aldehído así producido se somete a una reacción de Wittig empleando un compuesto de fórmula



10 donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, de preferencia empleando hidruro sódico y después se hidroliza el éster así formado al ácido correspondiente, preferiblemente empleando una solución hidroalcohólica de hidróxido potásico, seguido de acidulación.

15 Los ácidos C20 y C22 provocan la curación de las heridas; se prefiere el ácido C20.

20 Los ácidos C20 y C22 son eficaces tanto para los animales (y seres humanos) que no han sido tratados de otro modo como también para los animales (y seres humanos) que han sido tratados con agentes anti-inflamatorios, v.g. un salicilato, hidrocortisona, prednisona, indometacina y ácido mefenámico. Estos compuestos normalmente retrasan la curación y los ácidos C20 y C22 reducen y pueden invertir esta acción.

25 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de enfermedades como acné y psoriasis. Pueden ser espolvoreados sobre una herida o aplicados en forma de solución, preferiblemente en un aceite, o como unguento.

30 Esta invención, por consiguiente, proporciona una composición



409551

1 farmacéutica que comprende C20 o C22 y un vehículo o dilu-
yente fisiológicamente aceptable.

5 El ácido C20 o C22, por lo tanto, puede ser aplicado
como unguento, como solución en un aceite o en polvo. Se ha
encontrado que en general es adecuada una concentración del
orden del 1 % en peso, aunque pueden utilizarse concentra-
ciones mayores o menores. Por debajo de alrededor del 0,5 %
en peso, la eficacia disminuye; aumentando la concentración
desde 1 a 2 % en peso, la eficacia solo aumenta ligeramente.
10 Por consiguiente, es casi óptima una concentración próxima
al 1 %, ya sea en un unguento, en una solución oleosa o en
un polvo.

15 Los vehículos oleosos adecuados son los aceites fisio-
lógicamente aceptables en los que es soluble el ácido; como
ejemplos citaremos el miristato de isopropilo, el aceite de
maíz y el aceite de algodón. El polvo puede ser preparado
a partir de cristales de ácido C20 o C22, moliendo los cris-
tales con un vehículo inerte adecuado, por ejemplo talco.
20 Los ácidos C20 o C22 pueden ser combinados con cualquiera
de las bases para unguento habituales utilizadas en farmacia;
una base adecuada es la conocida por NIB (base no iónica)
puesta a punto por la Escuela de Farmacia de la Universidad
de California y con la siguiente composición aproximada (por
25 centaje en peso):

Alcohol cetílico	6
Alcohol estearílico	6
Petrolato blanco	14
Petrolato líquido	20
Metilparaben	0,15

30

400551 - 7 -



1	Propilparaben	0,06
	Polisorbato 80	1,5
	Estearato de polioxilo 40	5
	Polipropilenglicol	2
5	Agua purificada c.s.p.	100

La eficacia de los ácidos C20 y C22 en la promoción de la curación de las heridas ha sido estudiada observando el desarrollo del granuloma en ratas.

10 Este método implica la implantación subcutánea de bolitas de algodón y la medida del tamaño del granuloma inducido al cabo de algunos días. Los agentes anti-inflamatorios reducen el tamaño o peso del granuloma en comparación con los del control; los compuestos que provocan la curación aumentan el tamaño o peso del granuloma.

15 Para conseguir detalles completos del método y de la teoría que lo sustenta véase, por ejemplo, Grindlay y Waugh, (Arch. Surg. 63, 288 (1951)) que utilizaron la formación de granuloma inducida por esponja polivinílica para estudiar la regeneración de los tejidos. Desde entonces, este
20 método ha sido utilizado como método patrón para estudiar la curación de las heridas. Danphy y sus asociados (Ann. N.Y. Acad. Sci. 86, 943 (1960)) han señalado que la reparación del tejido conectivo es la característica más fundamental de la curación de las heridas y utilizan técnicas de formación
25 de granulomas en sus muchos estudios de curación de heridas.

30 El crecimiento del tejido de granulación en las bolitas de algodón fué inducido por implantación subcutánea de bolitas de algodón, bajo anestesia con éter, en dos puntos dorsolaterales simétricos en ratas macho Sprague-Dawley, con un peso de 120 ± 5 g.

409551



1

La bolita de algodón implantada en el lado derecho contiene el compuesto bajo ensayo (introducido como solución etérea, siendo completamente evaporado el éter antes de la implantación) y la bolita de algodón implantada en el lado izquierdo sirve como control. Siete días después de la implantación, los animales son sacrificados con éter, registrando sus pesos corporales. Los granulomas son extirpados cuidadosamente y pesados rápidamente en una balanza de torsión. A continuación, después de secar en una estufa a 65°C

5

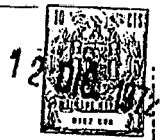
10

15

20

25

30



1409551

1
5
10
15
20
25
30

Esta tabla indica que los ácidos C20 y C22 de esta invención (C y D) son muy eficaces para provocar la curación de las heridas y son mucho más eficaces que sus análogos de 16 o 18 átomos de carbono; el ácido C20 es algo más eficaz que el ácido C22.

Otros ensayos han demostrado que los ácidos C20 y C22 no son tóxicos o por lo menos no son tan tóxicos como el ácido retinoico; por ejemplo, el ácido retinoico inhibe el desarrollo de la tibia del pollo embrionario mientras que el C20 y el C22 no lo inhiben y el ácido retinoico, a una dosis de 4 mg/100 g de rata, inhibe el crecimiento de las ratas mientras que el C20 a una dosis de 8 mg/100 g de rata, no inhibe dicho crecimiento.

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de los compuestos de la invención; las partes y porcentajes se dan en peso salvo indicación en contrario.

EJEMPLO

(a) Se hacen pasar 84 g de cloro gaseoso a 0°C por 400 ml de una solución de hidróxido sódico 10 M. Se añaden 64 g de β-ionona a la temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Se añaden 80 ml de metanol y la temperatura se mantiene por debajo de 85°C mediante la adición de hielo machacado y el pH se ajusta entonces a 4 aproximadamente por adición de ácido fosfórico. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y el producto, ácido β-C12, asciende a la superficie y se filtra con succión. El ácido crudo se disuelve en solución acuosa de hidróxido sódico al 20 % y se extrae con éter dietílico para separar las impurezas. La solución acuosa se acidula con ácido fosfórico y de nuevo se extrae con éter dietílico. El extracto etéreo



409554

TABLA I

Acido usado	Número de análisis usados	Peso número del granuloma (mg) Punto de ensayo	Peso número del granuloma (mg) Punto de control	Peso seco del granuloma Punto de ensayo	Peso seco del granuloma Punto de control	Peso del ensayo	Peso del control
A	6	238,6 ± 12,1	220,5 ± 12,2	1,1	29,0 ± 12,1	27,2 ± 2,1	1,1
B	14	331,1 ± 14,8	208,8 ± 5,9	1,5	43,1 ± 2,6	25,5 ± 1,5	1,7
C	43	430,2 ± 8,1	205,0 ± 2,7	2,2	68,9 ± 1,5	23,9 ± 0,9	2,9
D	30	373,9 ± 8,6	202,9 ± 4,6	1,8	60,5 ± 1,6	24,9 ± 1,2	2,4

Acido A: 2,6,6-trimetil-1-(6'-carboxihexa-1',3',5'-trienil)ciclohex-1-eno
 Acido B: 2,6,6-trimetil-1-(8'-carboxiocta-1',3',5',7'-tetraenil)ciclohex-1-eno o ácido 3',7'-desmetil-retinoico
 Acido C (Invención): 2,6,6-trimetil-1-(10'-carboxideca-1',3',5',7',9'-pentaenil)ciclohex-1-eno
 Acido D (Invención): 2,6,6-trimetil-1-(12'-carboxidodeca-1',3',5',7',9',11'-hexaenil)ciclohex-1-eno.

5

10

15

20

25

30

409551



1 se seca con sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter
y el ácido se recristaliza en metanol acuoso al 70 %.

5 (b) En un matraz de tres bocas se introducen 10 g
de hidruro de litio y aluminio en atmósfera de nitrógeno;
se añaden 50 ml de éter dietílico anhidro y se agita con un
agitador magnético a -15°C . Se disuelven 50 g del ácido C12
en éter dietílico anhidro y se añaden lentamente. La tempe-
ratura se mantiene preferiblemente por debajo de -10°C . Des-
pués de haber añadido la totalidad del ácido, se deja aumen-
10 tar la temperatura hasta la ambiente y se mantiene en este
valor durante una hora. A continuación se enfría la mezcla
a 0°C y se añade ácido sulfúrico 1 N hasta que cesa el bur-
bujeo. La temperatura se mantiene preferiblemente por deba-
jo de 5°C . Se filtra la mezcla de reacción y el precipitado
se disuelve en éter dietílico. Se separa la capa etérea, se
lava con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro; el
éter se separa por evaporación. El rendimiento de alcohol
C12 es alrededor del 93 % del teórico.

15 (c) En esta reacción, se utiliza dióxido de manga-
20 neso activado que puede ser preparado, por ejemplo, por el
método de Attenburrow y colaboradores, J.Chem.Soc. 1094
(1952) o de Carpino, J.Org.Chem.Vol. 35, nº 11, 3971 (1970).

25 En un embudo de decantación montado en un matraz
de 2 litros se introducen alrededor de 50 g del alcohol C12
en solución en éter dietílico. En el matraz se introducen
500 g de dióxido de manganeso activado y 1000 ml de tetra-
cloruro de carbono anhidro y se agita. Después se deja caer
lentamente la solución alcohólica de C12 y se continúa agi-
tando a la temperatura ambiente durante 2 horas después de
30



409551

1 haber agregado la totalidad del alcohol. La mezcla se filtra y lava con tetracloruro de carbono y después el extracto se seca y evapora a sequedad. El rendimiento del aldehido C12 es alrededor del 95 % teórico.

5 (d) En un matraz de 2 litros se introducen 47 g de una dispersión oleosa de hidruro sódico (al 57 % de NaH) y se lava con éter dietílico anhidro. Se añaden 1000 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfría a 0°C. En un embudo de decantación se introducen 140 g de fosfonocrotonato de tri-
10 tilo y se agregan gota a gota a la suspensión de hidruro sódico con agitación; se continúa agitando a 0°C durante media hora después de haber añadido la totalidad del crotonato. Entonces se añaden lentamente los 50 g del aldehido C12 disuelto en tetrahidrofurano y la mezcla se calienta a la tem-
15 peratura ambiente y se deja en reposo a dicha temperatura durante media hora. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añade una solución saturada de cloruro sódico para destruir el exceso de hidruro sódico. Entonces la mezcla se extrae con éter de petróleo (punto de ebullición. 35 a 80°C) y el
20 extracto se seca para evaporar el éter de petróleo, obteniéndose el éster deseado (del ácido C16).

25 (e) El éster se hidroliza calentando a reflujo durante 4 horas con una solución hidroetanólica de hidróxido potásico al 10 %, bajo nitrógeno; la mezcla contiene 50 g de éster, 50 g de hidróxido potásico, 300 ml de agua y 200 ml de etanol. Cuando la hidrólisis es completa, se acidula la mezcla. El ácido (C16) se extrae con éter dietílico.

30 (f) No se da el procedimiento detallado para obtener el ácido C20 a partir del ácido C16 ya que las reacciones



100551

1
5
10
15
20
25
30

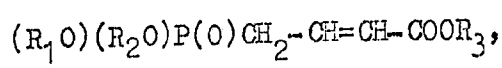
son prácticamente iguales a las indicadas anteriormente. El ácido C16 recuperado de la última etapa se convierte en el alcohol, utilizando hidruro de litio y aluminio y el alcohol se convierte en el correspondiente aldehído empleando dióxido de manganeso. Después el aldehído se hace reaccionar con fosfonocrotonato de trietilo para producir el éster etílico C20 y este es hidrolizado como se ha descrito para producir el ácido C20 de esta invención. El ácido C22 puede ser preparado a partir del ácido C20 utilizando el método anterior y empleando fosfonoacetato de trietilo en lugar de fosfonocrotonato de trietilo.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 2,6,6-trimetil-1-(10'-carboxideca-1',3',5',7',9'-pentaenil)ciclohex-1-eno, caracterizado por:

- (A) (a) someter la β-ionona a reacción con un haloformo, preferiblemente cloroformo, para formar el ácido, 2,6,6-trimetil-1-(2'-carboxivinilen)-ciclohex-1-eno,
- (b) reducir el ácido al alcohol correspondiente, preferiblemente empleando hidruro de litio y aluminio en un disolvente etéreo anhidro,
- (c) oxidar el alcohol al correspondiente aldehído, preferiblemente empleando dióxido de manganeso activado,
- (d) someter el aldehído a una reacción de Wittig, preferiblemente en presencia de hidruro sódico, utilizando un compuesto de fórmula



donde R₁, R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes,

Re



200551

1

representan un grupo alquilo, preferiblemente metilo o etilo o un grupo arilo, para dar un éster,

(e) hidrolizar el éster para dar el correspondiente ácido y

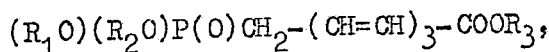
5

(f) repetir las etapas (b) a (e); o bien

(B) efectuar las etapas (a) a (c), como se ha definido anteriormente,

(d) someter el aldehído así formado a una reacción de Wittig, preferiblemente en presencia de hidruro sódico, utilizando un compuesto de fórmula

10



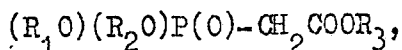
donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos anteriormente, para dar un éster y

(e) hidrolizar el éster así formado para dar el ácido correspondiente.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de 2,6,6-trimetil-1-(12'-carboxidodeca-1',3',5',7',9',11'-hexaenil)ciclohex-1-eno, caracterizado por comprender las etapas adicionales consistentes en repetir las etapas (b) y (c) y después someter el aldehído así formado a una reacción de Wittig, preferiblemente en presencia de hidruro sódico, utilizando un compuesto de fórmula

20



25

donde R_1 , R_2 y R_3 son los definidos en la Reivindicación 1, para dar un éster y después hidrolizar el éster para dar el ácido correspondiente.

30

3. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,6,6-TRIME-

Re

12 DIC 1972

409551

1

TIL-1-(10'-CARBOXIDECA-1',3',5',7',9'-PENTAENIL)CICLOHEX-1-ENO".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 Diciembre 1972

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30

Re