

438695

15 JUL 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

Int. Cl. C07C
---------------

sociedad anónima francesa

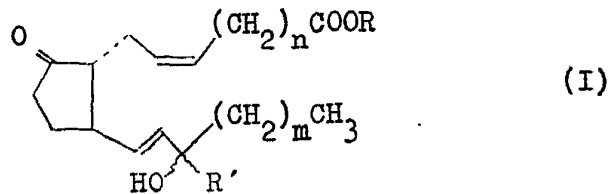
establecida en 35, boulevard des Invalides, 75007 París,  
Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DEL  
ACIDO PROSTANOICO"

Prioridad reivindicada: Francia 20 de Junio de 1.974  
Nº 74-21424

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los derivados del ácido prostanoico de fórmula I:

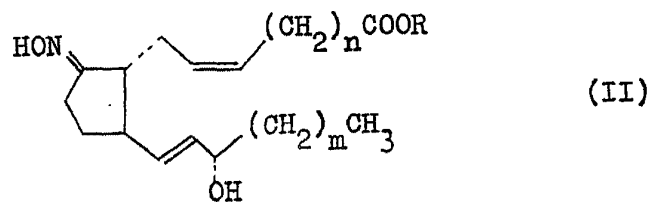
5



10

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. m es un número entero igual a 3, 4 ó 5, n es un número entero igual a 2, 3 ó 4, R' es, o bien un radical alcohilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o bien un radical cicloalcohilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y puede, eventualmente, contener un doble enlace, y sus sales cuando R representa hidrógeno, procedimiento caracterizado por hacer reaccionar un producto de fórmula II:

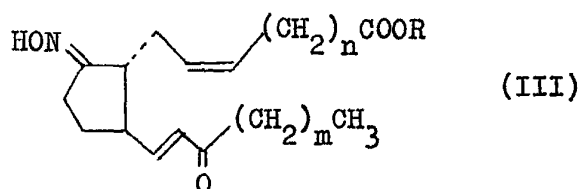
20



25

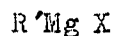
en la que R, m y n tienen el significado antedicho, con un agente de oxidación, para obtener un producto de fórmula III:

5



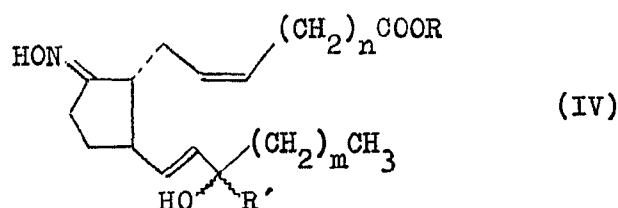
10

en la que R, m y n tienen el significado antedicho, tratar con un derivado de organomagnesio de fórmula



en la que X representa un átomo de halógeno y R' tiene el significado ya indicado, para obtener una mezcla de productos que tienen la fórmula IV

15



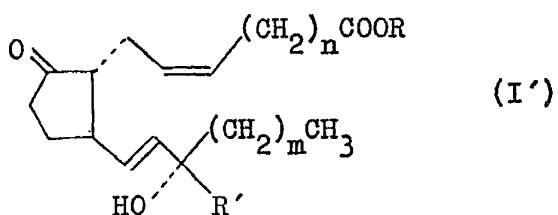
20

mezcla que, llegado el caso, se puede dividir en cada uno de los productos que la componen, tratar después la mezcla anterior de los productos de fórmula IV, o uno de estos

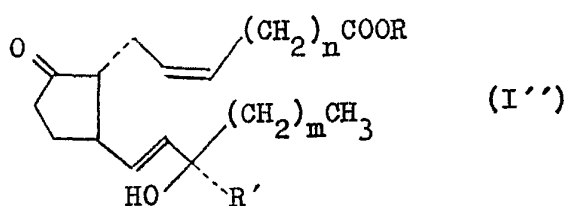
25

productos, con un ácido, para obtener una mezcla de productos que tienen las fórmulas:

5



10



15

correspondientes a productos de fórmula I, o para obtener uno de estos productos, pudiendo dividirse eventualmente la mezcla en cada uno de los productos que la constituyen, mezcla o productos que se pueden salificar, si se desea, por los métodos usuales cuando  $R = H$ .

Las líneas onduladas que figuran en las fórmulas significan que los sustituyentes unidos al átomo de carbono que tiene estas líneas pueden encontrarse en una u

otra de las posiciones posibles alrededor de este átomo. Por lo tanto, los productos correspondientes pueden ser, o bien constituyentes únicos, o bien mezclas de las que se puede entonces separar cada uno de los constituyentes empleando los métodos físicos habituales, como por ejemplo la cromatografía.

Entre los significados que puede tener el radical R se citarán el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terc-butilo, y entre los significados que puede tener el radical R' se citarán el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, vinilo, butenilo, etinilo, propargilo, ciclohexilo o 3-ciclohexenilo.

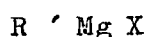
Entre las sales que pueden formar los productos de fórmula I cuando R representa hidrógeno, pueden citarse por ejemplo las sales minerales tales como las sales de litio, de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio o de amonio, y las sales orgánicas formadas con las bases orgánicas aminadas.

El paso de los productos de fórmula II a los productos de fórmula III se hace con ayuda de un agente de oxidación. Se emplea preferentemente el complejo anhídrido crómico-piridina, pero pueden emplearse igualmente otros agentes de oxidación, como por ejemplo anhídrido crómico en acetona, bióxido de manganeso o silicato de

plata.

La transformación de productos de fórmula III en productos de fórmula IV se efectúa con ayuda de derivados de organomagnesio de fórmula

5



en la que R' representa, o bien un radical alcohilo lineal o ramificado, saturado o no saturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o bien un radical cicloalcohilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y que puede, eventualmente, contener un doble enlace, y X representa un átomo de halógeno seleccionado entre el cloro, el bromo o el yodo.

10

La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente orgánico tal como éter etílico o tetrahydrofurano.

15

El ácido que se emplea al final del procedimiento para transformar el grupo hidroximino fijado sobre el ciclo ciclopentánico en grupo cetónico es, preferiblemente, ácido nitroso en disolución acuosa, pero se puede emplear igualmente ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso.

20

Los constituyentes de las mezclas formadas por los productos de fórmula IV y I pueden separarse por los métodos físicos habituales, en particular por cromatografía.

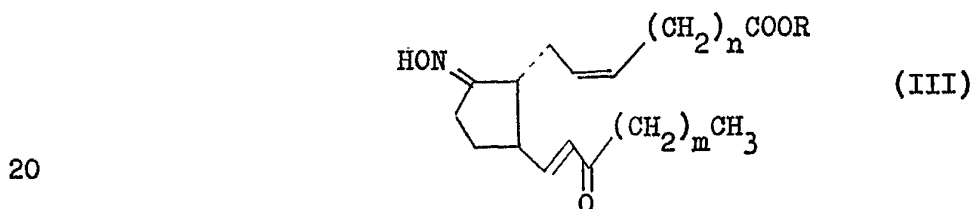
25

La salificación de los productos de fórmula I en la que R representa hidrógeno puede realizarse por los mé-

5 todos usuales. Puede lograrse, por ejemplo, por acción, sobre estos ácidos, de una base mineral tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, o una base orgánica como la trietilamina. Esta salificación se efectúa preferiblemente en un disolvente o una mezcla de disolventes, tales como agua, éter etílico, etanol o acetona.

10 Los productos de fórmula I y sus sales, cuando R=H, pueden existir en formas racémicas u ópticamente activas. Los isómeros ópticamente activos pueden separarse por los métodos empleados habitualmente; se pueden citar, por ejemplo, el desdoblamiento de los ácidos con ayuda de las sales formadas con bases ópticamente activas; lo mismo ocurre con los productos de partida.

15 El procedimiento de la invención permite obtener los nuevos productos de fórmula III:



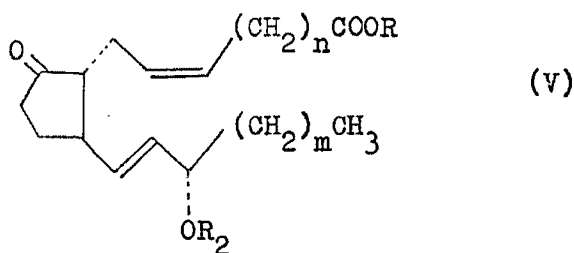
25 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, m es un número entero igual a 3, 4 ó 5 y n es un número entero igual

a 2, 3 ó 4.

Los productos de fórmula II empleados al principio del procedimiento de la invención se describen en la solicitud de patente francesa presentada el 23 de noviembre de 1972 con el número 72-41604.

Estos productos se preparan por un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar, sobre un producto de fórmula V:

10



15

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical <-tetrahidropirraniloxi, m es un número entero igual a 3, 4 ó 5, y n es un número entero igual a 2, 3 ó 4, una sal de hidroxilamina de fórmula VI:

20



en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene uno o dos átomos de carbono.

25

Los productos de fórmula I que se pueden obtener

con el procedimiento objeto de la presente invención se han descrito en una solicitud de patente presentada en Francia el 27 de diciembre de 1972 con el número 72-46324, y en una solicitud de certificado de adición presentada el 2 de enero de 1974 con el nº 74-00044. Estos productos muestran en farmacología actividad hipotensora, constrictora de la musculatura lisa y antibroncoconstrictora. Estas propiedades farmacológicas los hacen aptos para emplearlos como medicamentos, particularmente en el tratamiento de la hipertensión y de las anomalías circulatorias, así como en el tratamiento de las afecciones respiratorias tales como, por ejemplo, el asma.

El procedimiento descrito en estas dos solicitudes comprende seis etapas a partir de un producto ya conocido, para obtener los productos de fórmula I.

El procedimiento de preparación de los productos de fórmula I, objeto de la presente invención, se ha mostrado particularmente ventajoso para obtener estos productos, ya que no necesita más que tres etapas. Esto implica un cierto número de ventajas en su realización industrial, tanto por la puesta en práctica, que de este modo se simplifica mucho y por lo tanto es más económica, como por la mejora del rendimiento global de la síntesis.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo 1 : (8RS,12RS,15 $\frac{1}{2}$ )(5Z,13E)-15-hidroxi-15-metil-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo.

Etapa A : (8RS,12RS)(5Z,13E)-9-hidroxiimino-15-oxo-5,13-prostadienoato de metilo:

5 Se disuelven 300 mg de (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-hidroxi-9-hidroxiimino-5,13-prostadienoato de metilo en una mezcla de 6 cm<sup>3</sup> de benceno y 6 cm<sup>3</sup> de éter. Se añaden 218 mg de reactivo que contiene 1 mol de anhídrido crómico en 2 moles de piridina, a intervalos regulares, 10 seis veces en tres horas. Al final de la adición, se dejan en contacto aún tres horas. Se filtra la mezcla de reacción sobre vidrio filtrado y se lava el precipitado con benceno. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo vacío 15 sin sobrepasar los 40°C, lo que da 208 mg. de (8RS,12RS)(5Z,13E)-9-hidroxiimino-15-oxo-5,13-prostadienoato de metilo en forma de un aceite, que se emplea sin purificación en la etapa siguiente.

Este aceite contiene los isómeros sin y anti de la oxima, lo que se puede poner de manifiesto por cromatografía de capa delgada sobre sílice (Eluyente: benceno-acetato de etilo, 1-1).

1er. isómero: Rf = 0,36

2º isómero: Rf = 0,49

25 Etapa B : (8RS,12RS,15 $\frac{1}{2}$ )(5Z,13E)-15-hidroxi-9-hidroxiimino-15-metil-5,13-prostadienoato de metilo:

A una disolución de 208 mg del producto obtenido en la etapa anterior en 3 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se le añaden 0,8 cm<sup>3</sup> de una disolución 1,7 N de cloruro de metil magnesio en tetrahidrofurano. Se agita durante cuarenta y cinco minutos y se vierte en una disolución acuosa de fosfato de sodio. La mezcla se somete a extracción con éter, se lava la fase orgánica con agua, y se evapora hasta sequedad después de secar sobre sulfato de magnesio.

El producto obtenido se purifica sobre sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo 6-4, lo que da 113 mg de (8RS,12RS,15 $\frac{Z}{E}$ )(5Z,13E)-15-hidroxi-9-hidroxiimino-15-metil-5,13-prostadienoato de metilo, en forma de un aceite amarillo pálido. Cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice. (Eluyente: benceno-acetato de etilo 7-3). Rf.= 0,5

Etapa C : (8RS,12RS,15 $\frac{Z}{E}$ )(5Z,13E)-15-hidroxi-15-metil-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo:

Se disuelven 172 mg del producto preparado según el modo de operación anterior en 9 cm<sup>3</sup> de una disolución de nitrito de sodio al 10% en una mezcla agua-metanol 1-1.

Se añaden 4,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético acuoso al 50% y se agita durante una noche. Se evapora el etanol bajo presión reducida, se somete el residuo a extracción con éter, se lava la fase orgánica con una disolución saturada

de bicarbonato de sodio, y después con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio y evaporar hasta sequedad, se cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano-acetato de etilo 6-4. Se obtienen  
5 77 mg de (8RS,12RS,15 $\frac{Z}{2}$ )(5Z,13E)-15-hidroxi-15-metil-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo, en forma de un aceite amarillo pálido.

Cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice (Eluyente, ciclohexano-acetato de etilo 1-1 Rf. = 0,5.

10 El producto empleado al comienzo de la etapa A puede obtenerse del modo siguiente:  
Se añaden 605 mg de (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo, disueltos en 8 cm<sup>3</sup> de metanol y 8 cm<sup>3</sup> de agua, a una mezcla de 605 mg de acetato de sodio y 600 mg de clorhidrato de hidroxilamina. Se  
15 agita la disolución obtenida durante una hora y treinta minutos y después se evaporan los disolventes bajo vacío. Se toma de nuevo el residuo en agua y en éter, se separa la fase orgánica, y se lava ésta con agua y se seca sobre  
20 sulfato de sodio. Después de la evaporación del éter, se cromatografía el residuo sobre sílice con ayuda de una mezcla de benceno-acetato de etilo 7-3. Se recogen sucesivamente dos fracciones aceitosas puras que son los isómeros sin y anti del (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-hidroxi-9-hidroxil-  
25 mino-5, 13-prostadienoato de metilo.

Cromatografía en capa delgada sobre sílice (Eluyente: benceno-acetato de etilo 1-1):

1er. isómero: Rf. = 0,3

2º isómero: Rf. = 0,4

5 Ejemplo 2: (8RS,12RS,15Z)(5Z,13E)-15-hidroxi-9-oxo-15-vinil-5,13-prostadienoato de metilo:

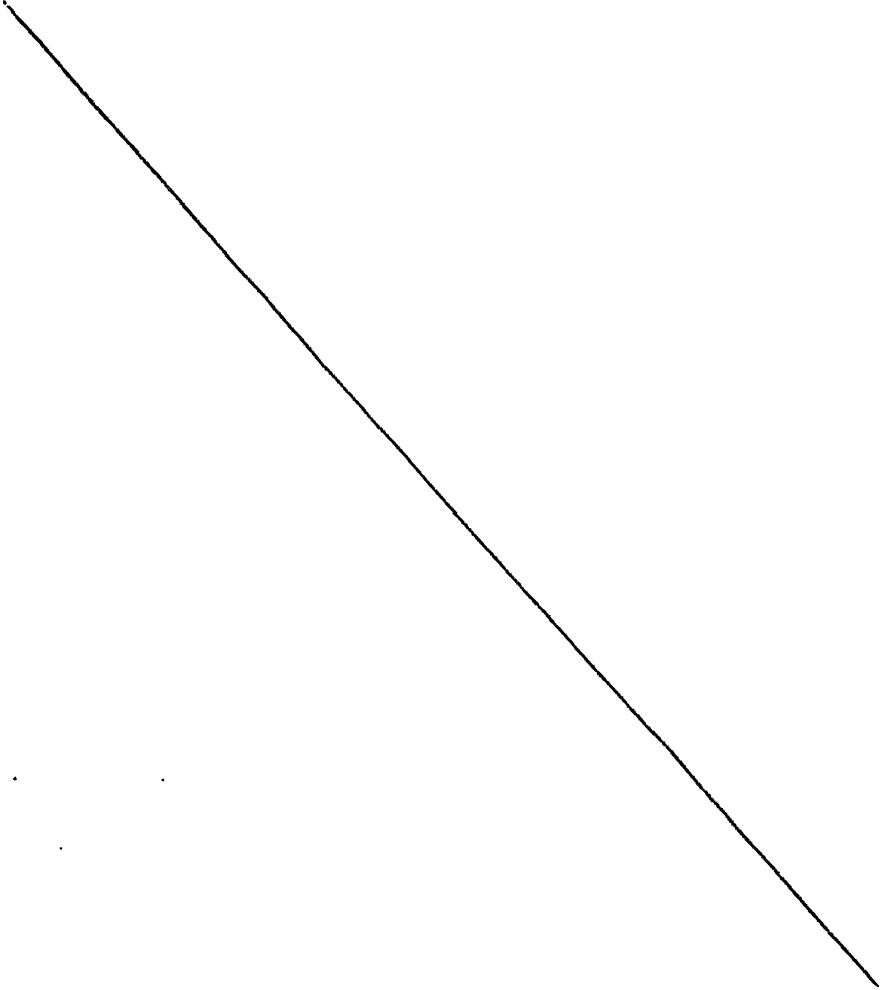
Operando como en las etapas B y C del ejemplo anterior, pero empleando bromuro de vinilmagnesio, se obtiene el (8RS,12RS,15Z)(5Z,13E)-15-hidroxi-9-oxo-15-vinil-5,13-prostadienoato de metilo, en forma de un aceite amarillo pálido. Cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice (Eluyente: benceno-acetato de etilo 9-1) Rf. = 0,2.

10 Ejemplo 3: (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo, y (8RS,12RS,15RS)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo:

Operando como en las etapas B y C del ejemplo 1, pero empleando bromuro de etil-magnesio, y tras cromatografía sobre gel de sílice con ayuda de una mezcla de benceno-acetato de etilo 8-2, se obtiene (8RS,12RS,15RS)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo y (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo.

20 El primer producto tiene, en cromatografía de capa delgada sobre sílice (eluyente: benceno-acetato de etilo

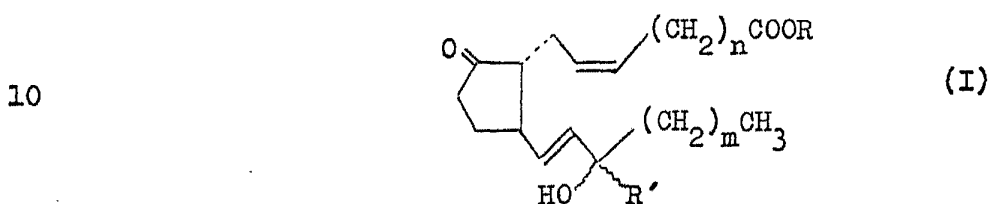
8-2) un Rf. de 0,34, y el segundo un Rf. de 0,28.



6.6.75

## REIVINDICACIONES

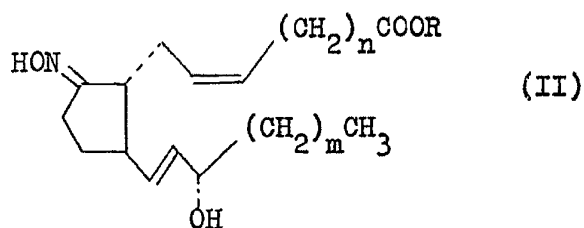
5                    1ª.- Un procedimiento de preparación de los de  
rivados de ácido prostanoico de fórmula I:



15                    en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical  
alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, m es un nú  
mero entero igual a 3, 4 ó 5, n es un número entero igual  
a 2, 3 ó 4, R' es, o bien un radical alcohilo lineal o ra  
mificado, saturado o no saturado, que tiene de 1 a 4 áto  
mos de carbono, o bien un radical cicloalcohilo que tiene  
20                    de 3 a 6 átomos de carbono, y que puede, eventualmente,  
contener un doble enlace, y sus sales cuando R representa  
hidrógeno, que se caracteriza por hacer reaccionar un pro  
ducto de fórmula II

25

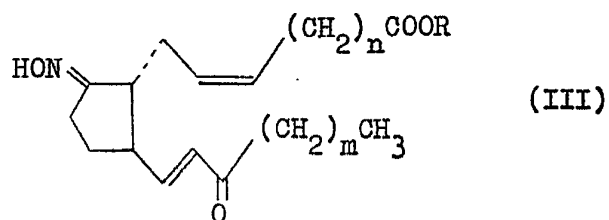
5



10

en la que  $R$ ,  $m$  y  $n$  tienen el significado antedicho, con un agente de oxidación, para obtener un producto de fórmula III:

15



20

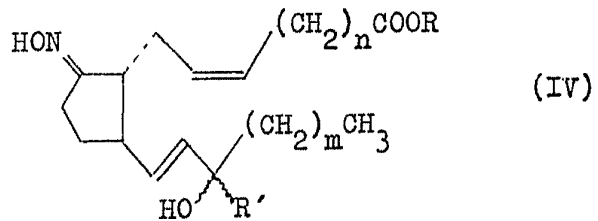
en la que  $R$ ,  $m$  y  $n$  tienen el significado antedicho, tratarlo con un derivado de organomagnesio de fórmula



en la que  $X$  representa un átomo de halógeno y  $R'$  tiene el significado ya dado, para obtener una mezcla de productos que tienen la fórmula IV

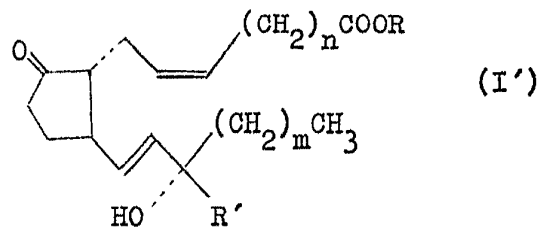
25

5

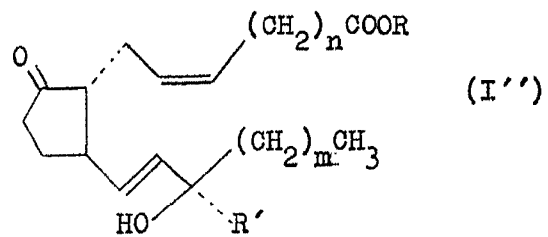


mezcla que se puede, eventualmente, dividir en cada uno  
 de los productos que la componen, y después tratar la  
 10 mezcla anterior de los productos de fórmula IV, o uno  
 de estos productos, con un ácido, para obtener una mez-  
 ccla de productos que tienen las fórmulas

15



20



25

correspondientes a productos de fórmula I, o para obtener uno de estos productos, pudiendo dividirse la mezcla eventualmente en cada uno de los productos que la componen, mezcla o productos que se salifican, si se desea, cuando  
5 R = H.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el agente de oxidación que se hace reaccionar con un producto de fórmula II es el complejo anhídrido crómico-piridina.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el ácido que se hace reaccionar con un producto de fórmula IV es el ácido nitroso en disolución acuosa.

15 4ª.- Un procedimiento de preparación de derivados del ácido prostanoico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 JUL. 1975

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poderes