

438725

P.- 60.561
1644 E

23 JUL. 1975

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C // A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

Sociedad anónima francesa

establecida en 35 Boulevard des Invalides, París 7^o, Francia

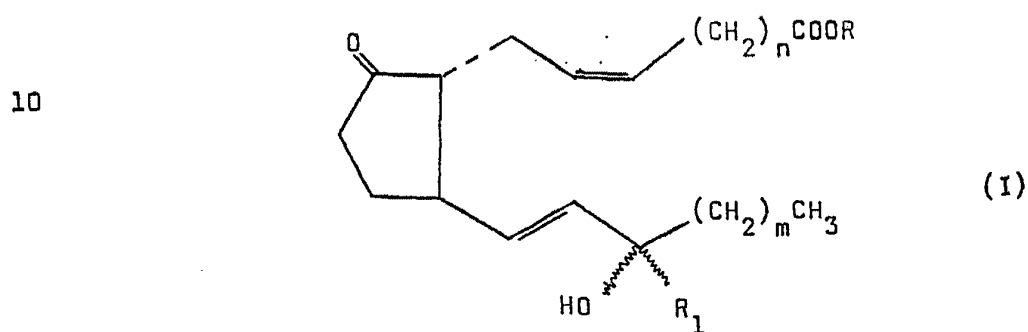
por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL
ACIDO PROSTANOICO"

Prioridad reivindicada: Francia, 21 de Junio de 1974, N° 74-21602

16-7-75

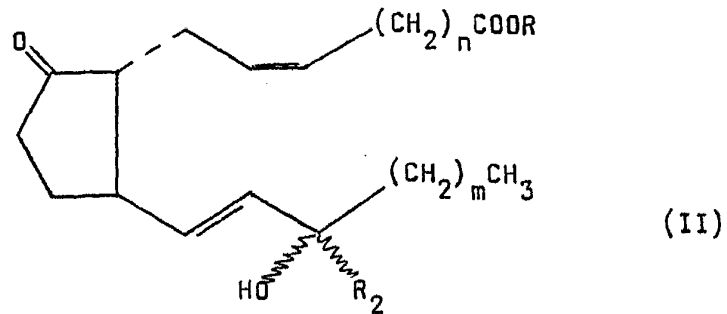
- 1 -

La presente invención tiene por objeto
5 un nuevo procedimiento de preparación de derivados susti-
tuidos del ácido prostanoico que responden a la fórmula
I:



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical
alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R_1 es un
radical alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y
que tiene un doble enlace, llevando cada uno de los áto-
20 mos de carbono unidos por el enlace doble al menos un át-
mo de hidrógeno, m es un número entero igual a 3, 4 ó 5
y n es un número entero igual a 2, 3 ó 4, caracterizado
por el hecho de que se reduce por medio de hidrógeno en
presencia de un catalizador un producto que tiene la fór-
25 mula II:

5



10

en la que R, m y n tienen la significación citada anteriormente y R_2 representa un radical alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene un triple enlace.

15

Los valores que puede tomar R_1 se seleccionan, por tanto, entre los radicales vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 1-metil-2-propenilo.

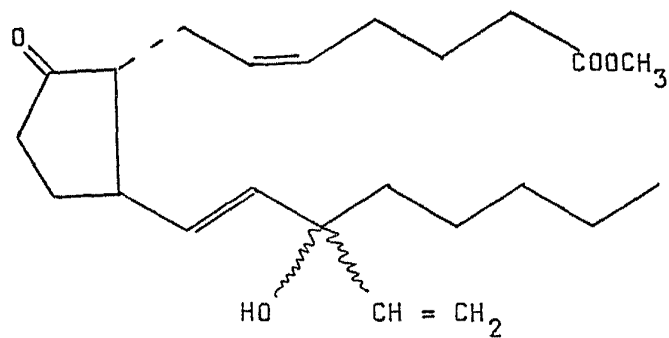
20

Los valores correspondientes de R_2 en los productos utilizados a partir del procedimiento se seleccionan, por tanto, entre los radicales etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1-metil-2-propinilo.

25

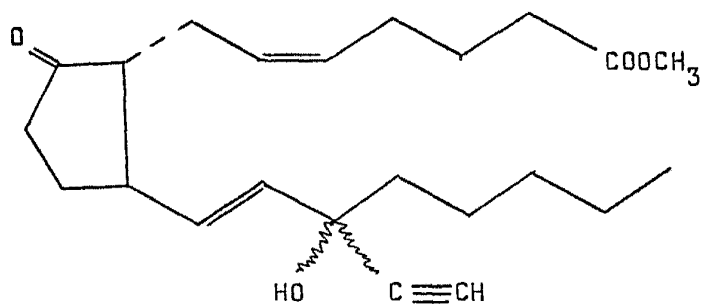
La invención tiene más particularmente por objeto el procedimiento de preparación de un derivado del ácido prostanoico que responde a la fórmula:

5



10 caracterizado por el hecho de que se reduce por medio de hidrógeno en presencia de un catalizador el producto que tiene la fórmula:

15



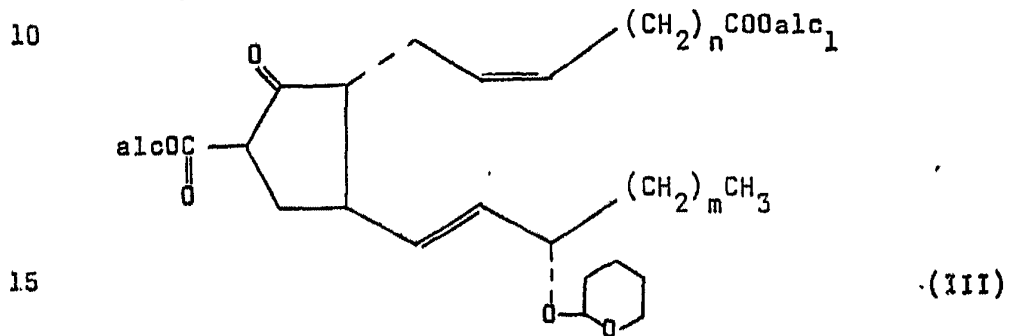
20

25 Como catalizador de hidrogenación, se utiliza con preferencia paladio sobre sulfato de bario en presencia de trazas de quinoleína. Pero se puede utilizar igualmente paladio sobre carbonato de calcio en presencia de acetato de plomo, paladio sobre negro de

humo en presencia de piridina, o níquel Raney.

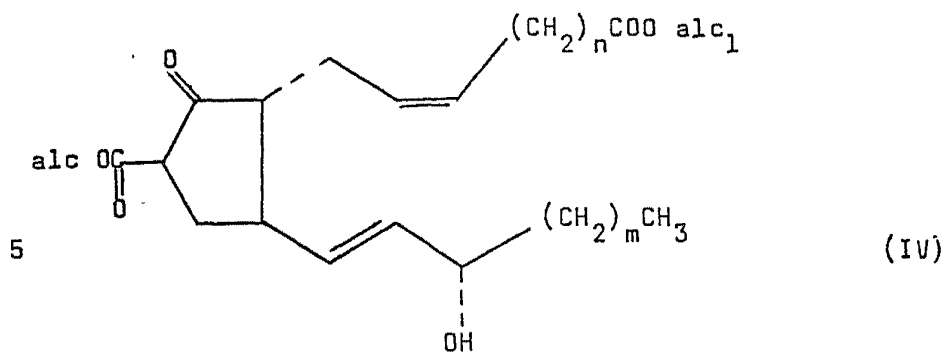
Los productos utilizados como punto de partida de la invención se pueden preparar según un procedimiento descrito en una solicitud de patente presentada en Francia el 27 de diciembre de 1972 con el nº 72 46324.

Este procedimiento se caracteriza por el hecho de que se trata con un ácido un producto de fórmula III:

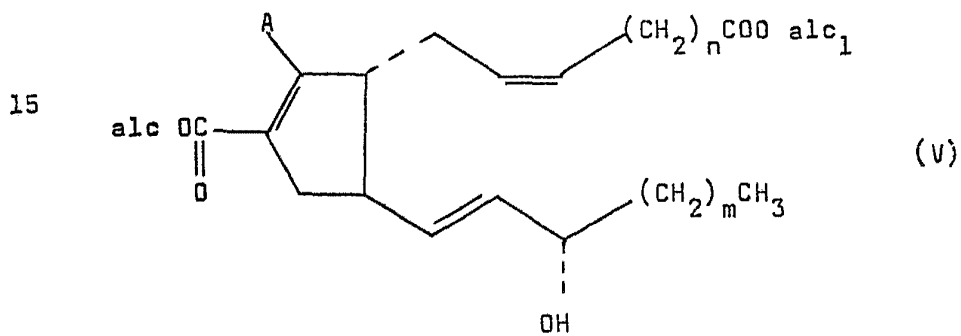


en la que m representa un número entero igual a 3, 4 ó 5,
20 n representa un número entero igual a 2, 3 ó 4, y alc y alc₁ representan cada uno un radical alcohilo idéntico o diferente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmula IV:

25

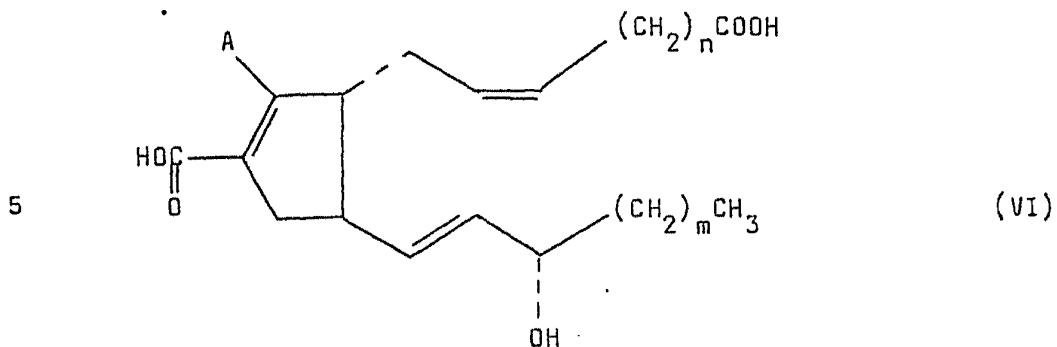


10 que se trata con un diazoalcano que tiene de 1 a 4 átomos de carbono para obtener un producto de fórmula V:



en la que A representa un radical alcohiloxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que se saponifica por medio de una base alcalina para obtener, después de la acidificación, un producto de fórmula VI:

25



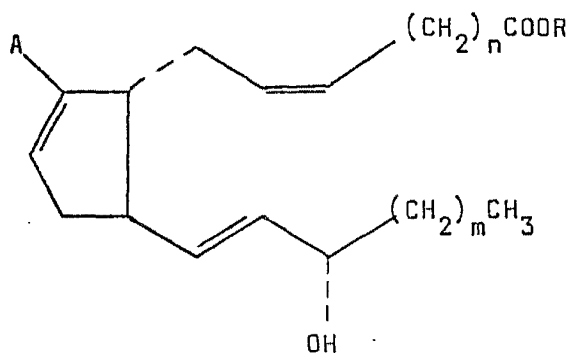
10 en la que A representa un radical alcoholoxi, producto
 VI que se somete a la acción del calor para provocar una
 descarboxilación en el núcleo ciclopentánico y, si se de-
 sea, a la acción de un diazoalcano que tiene de 1 a 4 áto-
 mos de carbono para obtener una mezcla de productos que
 15 tienen las fórmulas:

20

25

30.5.75

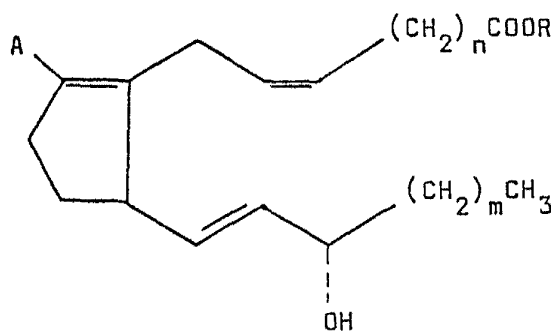
5



(VII)

10

y

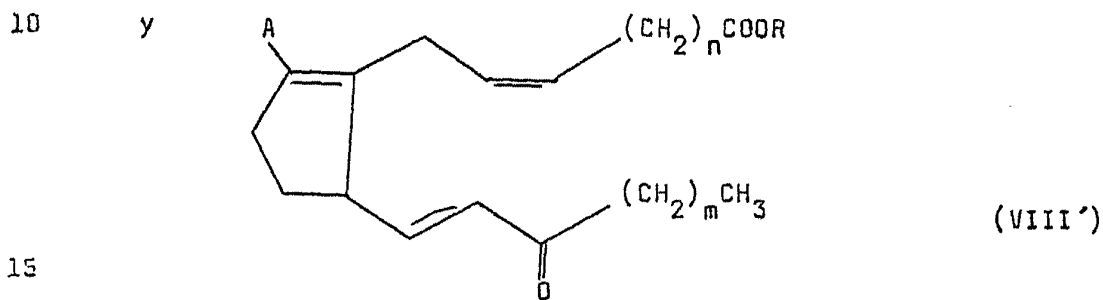
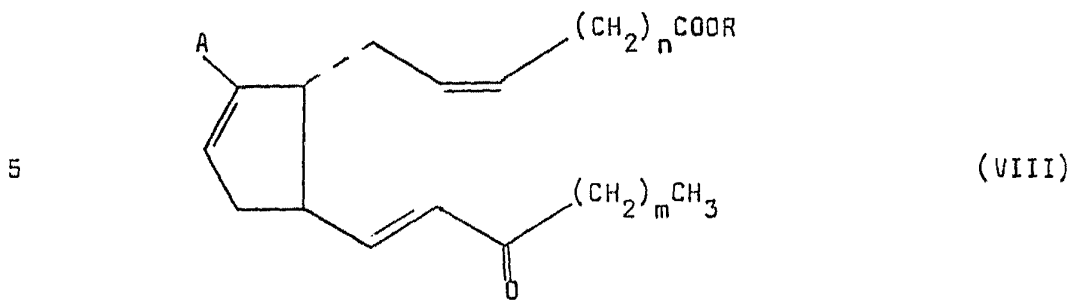


(VII')

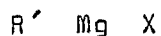
15

en las que A representa un radical alcohiloxi y R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, mezcla que se puede separar eventualmente de cada uno de los productos que la constituyen; por el hecho de que se trata la mezcla precedente o uno de estos productos por un agente oxidante para obtener una mezcla de productos que tienen las fórmulas:

25



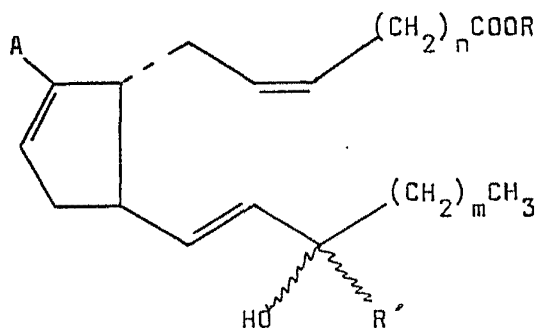
20 en las que A representa un radical alcohiloxi, mezcla que se puede separar eventualmente en cada uno de los productos que la constituyen; por el hecho de que se trata la mezcla anterior o uno de estos productos por un derivado organomagnesiano de fórmula:



25 en la que X representa un átomo de halógeno y R' representa particularmente un radical alcohilo que tiene de

2 a 4 átomos de carbono y que tiene un triple enlace, para obtener una mezcla de productos que tienen las fórmulas generales:

5

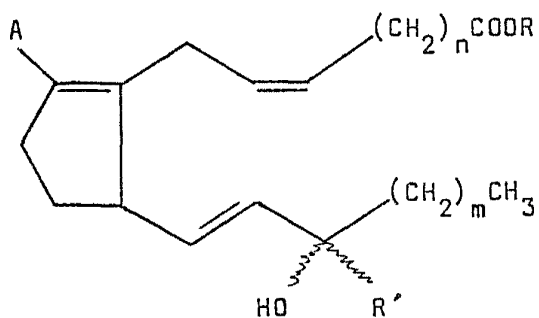


(IX)

10

y

15



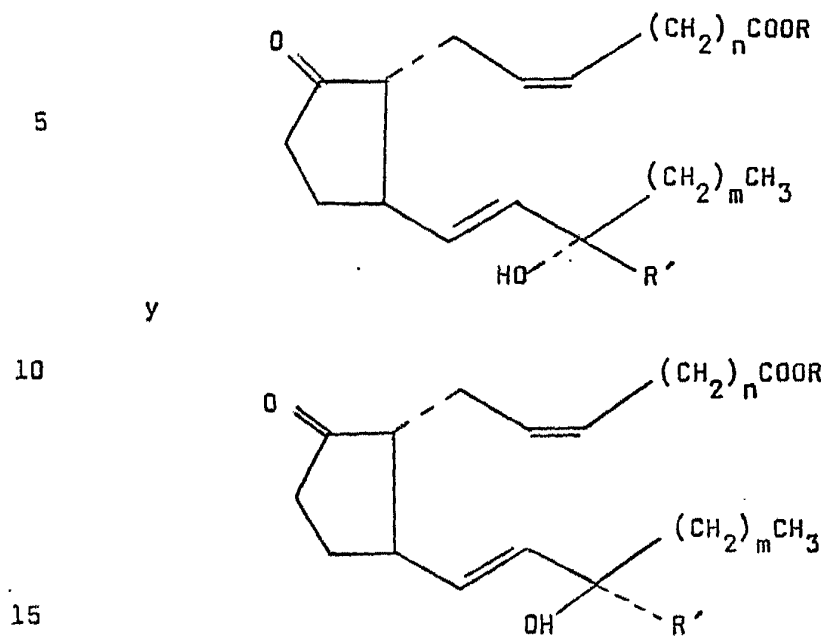
(IX')

20

mezcla que se puede separar eventualmente en cada uno de los productos que la constituyen, y por el hecho de que se trata después por un ácido la mezcla precedente o uno de estos productos para obtener una mezcla de productos

25

que tienen las fórmulas generales:



o bien para obtener uno de estos productos, en cuyo caso la mezcla se puede separar eventualmente en cada uno de los productos que la constituyen.

20 En la solicitud de patente citada arriba y en una solicitud de certificado de adición a esta patente presentada en Francia el 2 de enero de 1974, con el nº 74-00044, se tienen en cuenta las propiedades de los productos obtenidos de acuerdo con el procedimiento

25 de la presente invención. Estos productos, en efecto,

manifiestan en farmacología actividades hipotensoras, contracturantes de la musculatura lisa y antibronquioconstrictoras.

5 Estas propiedades farmacológicas hacen que dichos productos sean aptos para ser utilizados como medicamentos, en particular en el tratamiento de la hipertensión y de los problemas circulatorios así como en el tratamiento de las afecciones respiratorias tales como el asma, por ejemplo.

10 Las líneas onduladas que figuran en las fórmulas significan que los sustituyentes unidos al átomo de carbono así designado se pueden encontrar en una u otra de las posiciones posibles alrededor de dicho átomo. Los productos correspondientes pueden ser, por tanto, o bien
15 constituyentes únicos, o bien mezclas de las que se pueda separar luego cada uno de los constituyentes utilizando los métodos físicos habituales, tales como la cromatografía, por ejemplo.

20 El nuevo procedimiento arriba enunciado permite, por tanto, la preparación de derivados del ácido prostanico que tienen la fórmula I, tales como los descritos en los ejemplos, y que son compuestos nuevos.

Este procedimiento, aprovechando la
25 ventaja de la separación fácil de los constituyentes de la mezcla de los productos de fórmula II que llevan un

triple enlace utilizados como punto de partida del procedimiento, permite la preparación más cómoda de los productos de fórmula I en forma de cada uno de sus constituyentes.

5 Los productos de fórmula I se pueden poner en forma de composiciones farmacéuticas que contienen a título de principio activo, al menos uno de los citados productos.

10 Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitarla, no obstante.

Ejemplo 1: (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-hidroxi-9-oxo-15-vinil-5,13-prostadienoato de metilo:

15 Se mezclan 108 mg de (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo, 10 cm³ de acetato de etilo, 20 mg de paladio sobre sulfato de bario al 5,25%, y 0,1 cm³ de quinoleína.

20 Se enfría de nuevo a 0°C y se agita en atmósfera de hidrógeno durante 15 minutos; se absorben 6,5 cm³ de hidrógeno. Se filtra el catalizador, se lava el filtrado con una solución de ácido clorhídrico normal enfriada con hielo, y a continuación con agua. Se seca la solución orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica el residuo obte-

25

nido por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de benceno y de acetato de etilo 9-1. Se obtienen 60 mg de (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-hidroxi-9-oxo-15-vinil-5,13-prostadienoato de metilo en forma de un aceite amarillo claro.

5

Cromatografía en capa delgada sobre sílice (Eluyente benceno-acetato de etilo 9-1) $R_f = 0,2$.
Espectro de resonancia magnética nuclear (deuterocloroformo):

10

H del hidroxilo en 15: 146 Hz;

H del vinilo en 15: cuartete 517, 528, 535,5 y 546,5 Hz;

H_2 del vinilo en 15: triplete 451,5, 461,5 y 479 Hz.

15

El (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo utilizado como punto de partida de este ejemplo, se prepara según el método descrito de acuerdo con el ejemplo 2.

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

20

Se mezclan 108 mg de (8RS,12RS,15RS)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo, 10 cm^3 de acetato de etilo y 20 mg de paladio sobre sulfato de bario al 5,25%. Se agita en atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 7 minutos;

25

se absorben 6,5 cm³ de hidrógeno. Se filtra el catalizador, se lava el filtrado con una solución de ácido clorhídrico normal enfriada con hielo, y a continuación con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de benceno y de acetato de etilo 9-1. Se obtienen 40 mg de (8RS,12RS,15RS)(5Z,13E)-15-hidroxi-9-oxo-15-vinil-5,13-prostadienoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Cromatografía en capa delgada sobre sílice (Eluyente, benceno-acetato de etilo 9-1) Rf = 0,2.

Espectro de resonancia magnética nuclear (deuterocloroformo):

H del hidroxilo en 15: 145 Hz;

H del vinilo en 15: cuartete 521, 531, 538,5 y 549,5 Hz;

H₂ del vinilo en 15: triplete 453, 463,5 y 481 Hz.

El (8RS,12RS,15RS)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo utilizado como punto de partida de este ejemplo, se prepara según el método que sigue:

Etapa A: (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-10-carbetoxi-15-hidroxi-
-9-oxo-5,13-prostadienoato de etilo

Se introducen 243 mg de (8RS,12RS,15SR)
5 (5Z,13E)-10-carbetoxi-9-oxo-15-tetrahidropirani-
-prostadienoato de etilo en la mezcla de 4 cm³ de una so-
lución acuosa al 2 por mil de ácido oxálico y 4 cm³ de
etanol. Se lleva a 48°C durante ocho horas y se evapora a
continuación el etanol a vacío. Se extrae el residuo con
10 éter, se lava la fase etérea con agua y se seca sobre sul-
fato de magnesio. Después de la evaporación del éter, se
cromatografía el aceite obtenido sobre gel de sílice con
ayuda de una mezcla ciclohexano-acetato de etilo 1-1. Se
obtienen así 93 mg de (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-10-carbetoxi-
15 -15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de etilo en forma
de un aceite amarillo pálido.

Etapa B: (8RS,12RS,15SR)(5Z,9,13E)-10-carbetoxi-15-hidroxi-
-9-metoxi-5,9,13-prostatrienoato de etilo

20 Se disuelven 550 mg de producto prepa-
rado de acuerdo con la etapa precedente en 4 cm³ de clo-
ruro de metileno. Se enfría a 0°C y se añaden 15 cm³ de una
solución clorometilénica de diazometano de concentración
25 15 g/l. Se deja volver a la temperatura ambiente y se pro-

sigue la reacción durante cinco horas. Se evapora luego el diazometano en exceso y el cloruro de metileno a vacío. Se obtienen así 564 mg de (8RS,12RS,15SR)(5Z,9,13E)-10-carboxi-15-hidroxi-9-metoxi-5,9,13-prostatrienoato de etilo en forma de un aceite pálido.

Etapa C: Acido (8RS,12RS,15SR)(5Z,9,13E)-10-carboxi-15-hidroxi-9-metoxi-prostatrienoico

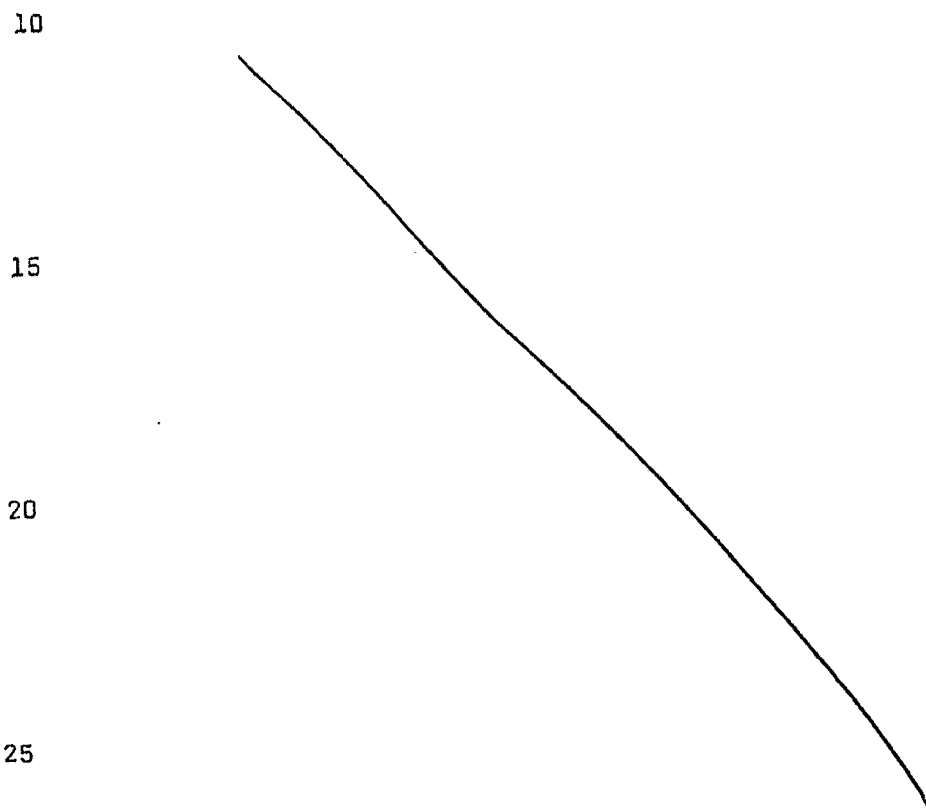
Se disuelven 2,16 g del producto preparado según la etapa precedente en 21 cm³ de etanol. Se añaden 14,4 cm³ de sosa acuosa normal y se lleva a 70°C durante seis horas; se añaden 4,8 cm³ de sosa acuosa normal y se calienta a 70°C durante diez horas. Se evapora el etanol a continuación y se toma de nuevo el residuo en una mezcla de agua y éter. La fase acuosa separada se acidifica con ácido clorhídrico 2N y se satura a continuación con cloruro de sodio. Se extrae con éter, se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. Se obtienen así 1,89 g de ácido (8RS,12RS,15SR)(5Z,9,13E)-10-carboxi-15-hidroxi-9-metoxi-prostatrienoico en forma de un aceite amarillo espeso.

una hora a la temperatura ambiente, se añaden luego de nuevo 1,4 cm³ de la solución magnesiana y se agita de nuevo una hora y media a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio enfriado con hielo, y se extrae con éter. Después de lavado y secado de la fase orgánica, se evapora a vacío y se obtiene un aceite que se purifica por filtración sobre gel de sílice en una mezcla benceno-acetato de etilo 95-5, lo que da 139 mg de una mezcla de (8RS,12RS,15)(5Z,9,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-metoxi-5,9,13-prostatrienoato de metilo y de (12RS,15)(5Z,8,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-metoxi-5,9,13-prostatrienoato de metilo.

Etapa G: (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

Se disuelven 139 mg de la mezcla obtenida en la etapa precedente en 5 cm³ de etanol. Se añaden 5 cm³ de una solución de ácido clorhídrico acuoso 0,1N-etanol (1-1). Se deja en contacto durante cuarenta y cinco minutos y luego se evapora el etanol a vacío. Se toma de nuevo el residuo con éter, se lava la fase etérea con agua salada y luego se seca sobre sulfato de magnesio. Después

de la evaporación del éter, se obtiene un aceite amarillo que se cromatografía sobre gel de sílice con ayuda de una mezcla benceno-acetato de etilo 8-2. Se separan así 38 mg de (8RS,12RS,15RS)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo y 24 mg de (8RS,12RS,15SR)(5Z,13E)-15-etinil-15-hidroxi-9-oxo-5,13-prostadienoato de metilo.



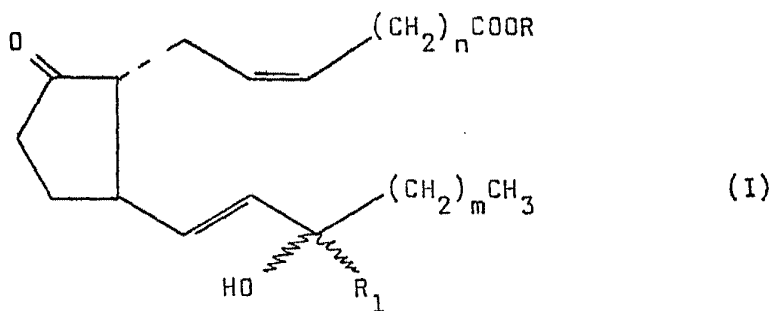
5

- REIVINDICACIONES -

10

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados sustituidos del ácido prostanoico que responden a la fórmula I:

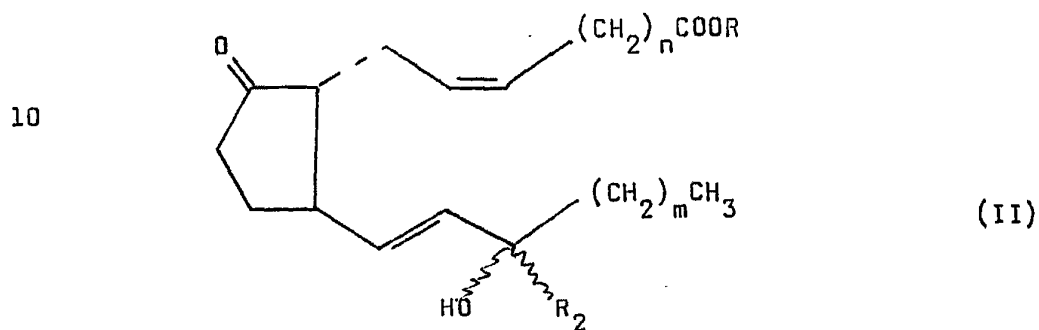
15



20

en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R₁ es un radical alcoholo que tiene de 2 a 4 átomos de
25 .carbono y que tiene un doble enlace, llevando cada uno

de los átomos de carbono unidos por el doble enlace al
 menos un átomo de hidrógeno, m es un número entero igual
 a 3, 4 ó 5 y n es un número entero igual a 2, 3 ó 4, ca-
 5 caracterizado por el hecho de que se reduce con hidrógeno
 en presencia de un catalizador un producto que tiene la
 fórmula II:

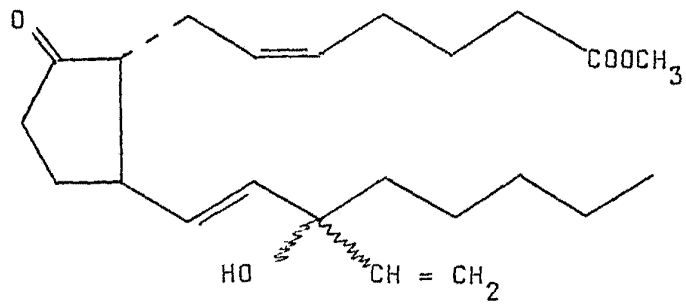


en la que R, m y n tienen la significación previamente
 citada y R_2 representa un radical alcohol que tiene de
 2 a 4 átomos de carbono y que tiene un triple enlace.

20 2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la
 reivindicación 1ª para la preparación de un derivado del
 ácido prostanoico que responde a la fórmula:

25

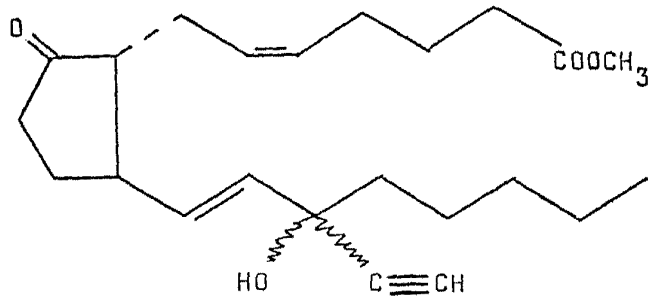
5



10

caracterizado por el hecho de que se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador el producto que tiene la fórmula:

15



20

25

3a.- Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1^a ó 2^a, caracterizado por el hecho de que el catalizador de hidrogenación está constituido por paladio sobre sulfato de bario utiliza-

do en presencia de trazas de quinoleína.

4ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS
SUSTITUIDOS DEL ACIDO PROSTANOICO.

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

Esta memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 JUL. 1975
P.A.

Alberto de Alencastre
Por Poder

16-7-75
VGD.