



449802

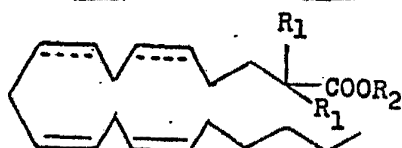
10 ES	11 NÚMERO	10 A1
21		
22	FECHA DE PRESENTACION: / /	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
21 NÚMERO	22 FECHA	23 PAIS
24	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
27 FECHA DE PUBLICIDAD	CO7C / AG1K	
28 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO ARAQUIDONICO.		
29 SOLICITANTE (S)		
G.D. SEARLE & CO.,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois, 60680, EE.UU. de A.		
30 INVENTOR (ES)		
John Stanislaus Baran, Chi-Dean Liang.		
31 TITULAR (ES)		
32 REPRESENTANTE		
D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de ácido araquidónico, de fórmula:

5

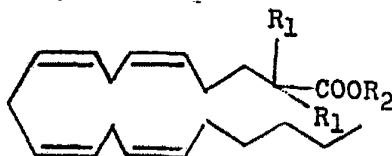


10

en la que R_1 es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono y las líneas de trazos representan dobles enlaces opcionales.

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula:

15



20

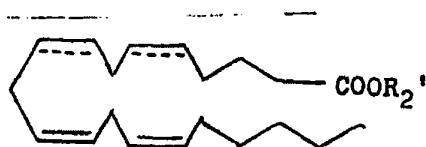
en la que R_1 y R_2 se definen como anteriormente.

Los radicales alquilo representados en las fórmulas anteriores vienen ejemplificados por metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y sus isómeros de cadena ramificada.

25

El procedimiento de la invención para preparar los citados compuestos comprende la alquilación en dos etapas de un compuesto de fórmula:

30



en la que R_2 es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono inclusive, con un yoduro de alquilo, en presencia de una base, tal como una amina secundaria, y n-alquil-litio, es decir n-butil-litio, a baja temperatura. Normalmente, se añade araquidonato de etilo a isopropilciclohexilamina conteniendo n-butil-litio a baja temperatura, por ejemplo -78°C , y entonces se añade yoduro de metilo para producir 2-metilaraquidonato de etilo. Se repite luego este mismo procedimiento con 2-metilaraquidonato de etilo en lugar de araquidonato de etilo, para preparar 2,2-dimetilaraquidonato de etilo. La mitad éster puede disociarse con yoduro de litio en una amina aromática, por ejemplo colidina, para preparar el ácido correspondiente. Por ejemplo, el 2,2-dimetilaraquidonato de metilo, cuando se trata con yoduro de litio en colidina, proporciona ácido 2,2-dimetilaraquidónico.

Los compuestos de esta invención son útiles como agentes farmacológicos a la vista de su inesperada potencia para inhibir lipogénesis. La inhibición de la lipogénesis se determina según el siguiente ensayo experimental:

A ratas macho Charles River (160-200 g) que tienen libre acceso a alimentos y agua, se administra una dieta standard conteniendo 2% DEAE - celulosa (resina intercambiadora de aniones Reeve Angel) durante 5 días. Las ratas son luego sacrificadas y extraídos inmediatamente sus hígados. Los hígados son homogenizados en un medio consistente en fosfato potásico 0,1 M, pH 7,4, MgCl_2 0,004 M y nicotinamida 0,03 M, y se obtiene por centrifugado la fracción de microsomal-citosol. Se incluba una cantidad de 2,0 ml de la fracción de microsomal-citosol, a 37°C , durante 90 minutos, para medir el ácido graso y para medir la biosíntesis de colesterol, en una mezcla de ensayo standard que contiene 10 micromoles de acetato sódico conteniendo 0,1 micro-

curies de 2- C^{14} -acetato, 2 micromoles de dinucleotido de adenina de nicotinamida, 2 micromoles de fosfato de dinucleotido de adenina de nicotinamida y 20 micromoles de glucosa-6-fosfato, y el compuesto del ensayo, inicialmente a 0,001 M, se añade a continuación. Todos los ensayos se llevan a cabo por duplicado, sirviendo como control el ensayo en el cual no se añade compuesto a estudiar. El homogenato inactivado con calor sirve como modelo para ambos sistemas, de control y de ensayo.

La velocidad de reacción se determina por unidad de tiempo mediante la cantidad de radiación C^{14} incorporada en la fracción de lípidos a partir del acetato radioactivo. Los resultados se ofrecen como % de inhibición (es decir (velocidad de reacción para compuesto de ensayo/velocidad de reacción para control) x 100).

La invención se comprenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos. Los mismos no intentan limitar el espíritu o alcance de la invención, ya que para los expertos en la técnica serán evidentes numerosas modificaciones de materiales y métodos. En los ejemplos siguientes, las temperaturas se indican en $^{\circ}C$ y las cantidades de materiales en partes en peso, salvo que se especifique que se tratan de partes en volumen. La relación entre partes en peso y partes en volumen es la misma que existe entre gramos y mililitros. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinan con un instrumento de 60 mega Hertz usando tetrametilsilano como referencia interna, y vienen indicados en partes por millón (δ).

EJEMPLO 1

A una solución de 1,7 partes de isopropilciclohexilamina en 15 partes en volumen de tetrahidrofurano, a $-78^{\circ}C$, se añaden 5,5 partes en volumen de una solución en hexano de n-butil-li

5 tio 2,4 N. Se añaden luego, gota a gota, en un periodo de 2
horas, a -78°C , 3 partes de araquidonato de etilo en 150 partes
en volumen de tetrahidrofurano. A continuación se añaden 1,5
partes en volumen de yoduro de metilo y la mezcla se deja calen-
tar a temperatura ambiente. La solución se concentra por evapo-
10 ración de tetrahidrofurano y luego se extrae con éter para dar
2-metilaraquidonato de etilo. Este compuesto está caracterizado
por crestas del espectro de resonancia magnética nuclear en
aproximadamente $\delta_{1,12}$ (doblete), $\delta_{1,22}$ (tripleto), $\delta_{2,78}$ (multi-
15 plete), $\delta_{4,1}$ (cuartete) y $\delta_{5,3}$ (multiplete).

EJEMPLO 2

15 El 2-metilaraquidonato de etilo producido en el ejemplo 1
se sustituye en lugar del araquidonato de etilo del ejemplo 1 y
se repite el procedimiento del ejemplo 1 para proporcionar 2,2-
dimetilaraquidonato de etilo. Este compuesto está caracterizado
por crestas del espectro de resonancia magnética nuclear en
aproximadamente $\delta_{1,2}$ (singlete), $\delta_{1,22}$ (tripleto), $\delta_{2,78}$ (multi-
20 plete), $\delta_{4,1}$ (cuartete) y $\delta_{5,3}$ (multiplete).

EJEMPLO 3

20 Empleando una cantidad equivalente de araquidonato de meti-
lo en el procedimiento del ejemplo 1 y procediendo en la forma
descrita en los ejemplos 1 y 2, se produce 2,2-dimetilaraquido-
nato de metilo. Este compuesto está caracterizado por crestas
del espectro de resonancia magnética nuclear en aproximadamente
25 $\delta_{1,2}$ (singlete), $\delta_{2,78}$ (multiplete), $\delta_{3,66}$ (singlete) y $\delta_{5,3}$
(multiplete).

EJEMPLO 4

30 Se calientan a 170° durante 3 horas, 300 partes de 2,2-
dimetilaraquidonato de metilo y 300 partes de yoduro de litio
en 5 partes en volumen de colidina. El ácido 2,2-dimetilara-

quidónico deseado se recupera por cromatografía de capa fina preparativa. Este compuesto está caracterizado por crestas del espectro de resonancia magnética nuclear en aproximadamente δ 1,2 (singlete), δ 2,7 (multiplete) y δ 5,3 (multiplete).

5 EJEMPLO 5

Empleando una cantidad equivalente de yoduro de etilo en el procedimiento de los ejemplos 1 y 2, se obtiene 2,2-distil-araquidonato de etilo. Este compuesto está caracterizado por crestas en el espectro de resonancia magnética nuclear en aproximadamente δ 0,6-2,2 (multiplete), δ 2,78 (multiplete), δ 4,1 (cuartete) y δ 5,3 (multiplete).

10 EJEMPLO 6

Empleando una cantidad equivalente de 2-metil-5,6,8,9-tetrahidroaraquidonato de metilo en el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene 2,2-dimetil-5,6,8,9-tetrahidroaraquidonato de metilo. Este compuesto está caracterizado por crestas del espectro de resonancia magnética nuclear en aproximadamente δ 1,2 (singlete), δ 2,77 (multiplete), δ 3,68 (singlete) y δ 5,36 (multiplete).

15 EJEMPLO 7

Empleando una cantidad equivalente de 2,2-dimetil-5,6,8,9-tetrahidroaraquidonato de metilo en el procedimiento del ejemplo 4, se obtiene ácido 2,2-dimetil-5,6,8,9-tetrahidroaraquidónico. Este compuesto está caracterizado por crestas del espectro de resonancia magnética nuclear en aproximadamente δ 1,2 (singlete), δ 2,77 (multiplete) y δ 5,36 (multiplete).

20 EJEMPLO 8

Empleando una cantidad equivalente de 2-metil-5,6-dihidroaraquidonato de metilo en el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene 2,2-dimetil-5,6-dihidroaraquidonato de metilo. Este compuesto está caracterizado por crestas del espectro de resonancia

magnética nuclear en aproximadamente $\delta 1,2$ (singlete), $\delta 2,78$ (multiplete), $\delta 3,66$ (singlete) y $\delta 5,4$ (multiplete).

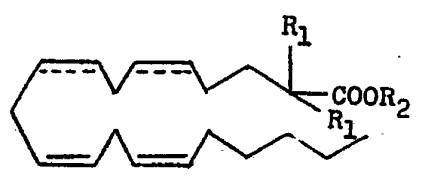
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIV. INDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de ácido araquidónico, de fórmula:

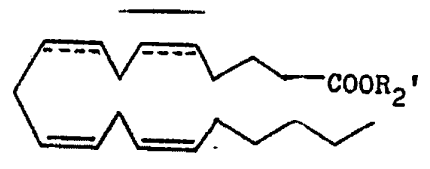
5



10

en la que R_1 es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono inclusive, R_2 es hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono inclusive, y las líneas de trazos representan dobles enlaces opcionales; caracterizado porque comprende alquilar en dos etapas un compuesto de fórmula:

15



20

en la que R_2' es un radical alquilo con 1 a 7 átomos de carbono inclusive, con un yoduro de alquilo, en presencia de una base y n-alquil-litio, a baja temperatura, seguido opcionalmente por la disociación de la mitad éster cuando se desea el ácido libre.

25

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se alquila en dos etapas araquidonato de metilo con yoduro de metilo en presencia de isopropilciclohexilamina y n-butil-litio a baja temperatura, seguido por la disociación de la mitad éster, para preparar ácido 2,2-dimetilaraquidónico.

30

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se alquila en dos etapas araquidonato de metilo

con yoduro de metilo en presencia de isopropilciclohexilamina y n-butil-litio, a baja temperatura, para preparar 2,2-dimetil-araquidonato de metilo.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se alquila en dos etapas araquidonato de etilo con yoduro de metilo en presencia de isopropilciclohexilamina y n-butil-litio, para preparar 2,2-dimetilaraquidonato de etilo.

5.- Procedimiento para preparar derivados de ácido araquidónico, tal y como queda sustancialmente descrito.

10 Esta memoria consta de 8 hojas mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 15 JUL 1976

G.D.SEARLE & CO.

