

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 FEB 1976
CONCEDIDA

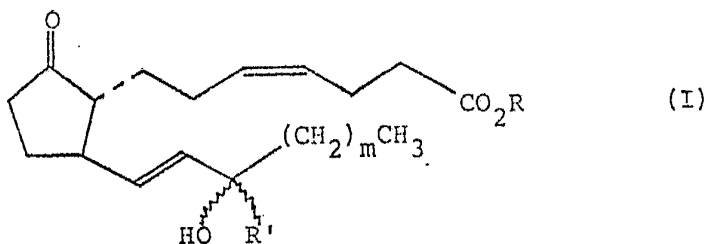
11	NUMERO	10	A 1
21			
22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.501
1715 E

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75-38839	18-12-75	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANOICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
ROUSSEL-UCLAF		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
35, Boulevard des Invalides, 75323 Paris, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Jean Buendia, Michel Vivat y Simone Jouquey		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 La presente invención tiene por objeto un procedi
 miento de preparación de nuevos derivados del ácido prosta-
 noico de fórmula general I:



10 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un equivalen-
 te de metal alcalino o alcalinotérreo, un equivalente de
 magnesio o un equivalente de base orgánica aminada, un ra-
 dical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R' re-
 15 presenta un radical alcohilo lineal o ramificado, saturado
 o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y m es
 un número entero igual a 3, 4 ó 5.

20 Las líneas onduladas que figuran en la fórmula I,
 así como en las fórmulas que siguen, significan que los sus-
 tituyentes unidos al átomo de carbono así designado pueden
 hallarse en una u otra de las posiciones posibles alrededor
 de este átomo.

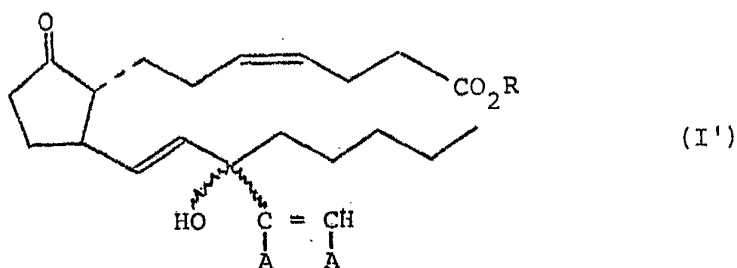
25 R puede representar especialmente un átomo de hi-
 drógeno, un equivalente de litio, de sodio, de potasio, de
 calcio, de magnesio o de una base orgánica aminada, tal co-
 mo el tris-(hidroxi-metil)-amino-metano, un radical metilo,
 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y terc-butí-
 lo.

30 R' puede representar un radical metilo, etilo, pro-
 pilo, isopropilo, butilo, o terc-butilo, vinilo, propenilo,

1 butenilo, etinilo, propargilo.

m puede tener especialmente el valor 4.

La invención tiene más particularmente por objeto
un procedimiento de preparación de los productos de la fór-
5 mula general I' :



10 en la cual R tiene el significado dado arriba y los símbo-
los A representan cada uno un átomo de hidrógeno o forman
15 juntos un tercer enlace entre los carbonos que los soportan,
y particularmente:

- (8RS,12RS,15SR)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-vi-
nil-4,13-prostadienoato de metilo;

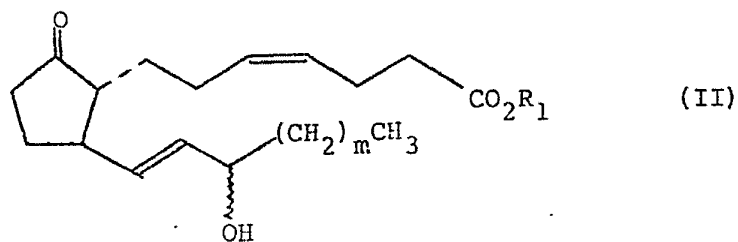
20 - (8RS,12RS,15RS)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-vi-
nil-4,13-prostadienoato de metilo;

- (8RS,12RS,15SR)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-eti-
nil-4,13-prostadienoato de metilo;

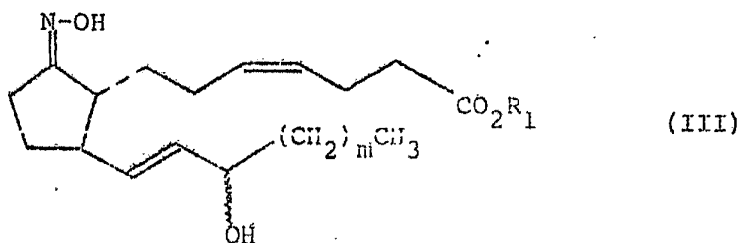
- (8RS,12RS,15RS)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-eti-
nil-4,13-prostadienoato de metilo.

25 El procedimiento de preparación de los productos
de fórmula I, tal como se define más arriba, objeto de la
invención, se caracteriza por el hecho de que se trata un
producto de fórmula II:

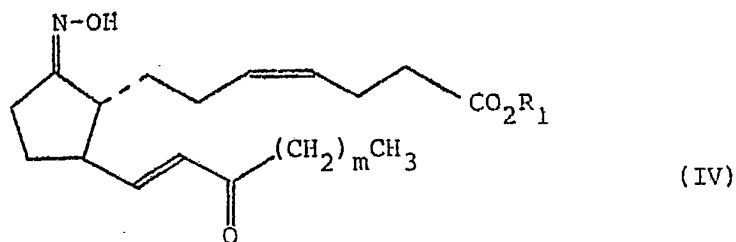
30



5 en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y m es un número entero igual a 3, 4 ó 5, con una sal de hidroxilamina, para obtener un producto de la fórmula III:



15 que se trata con un reactivo de oxidación, para obtener un producto de fórmula IV:

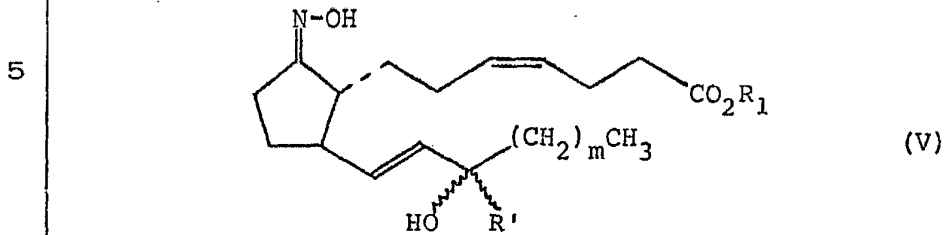


25 que se trata con un derivado organomagnésico de fórmula:

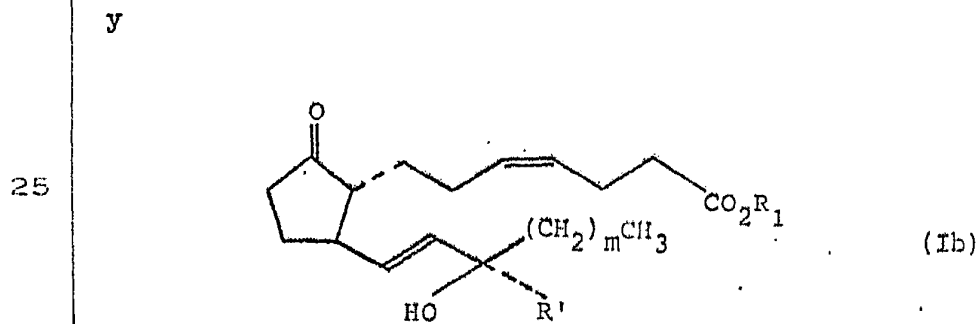
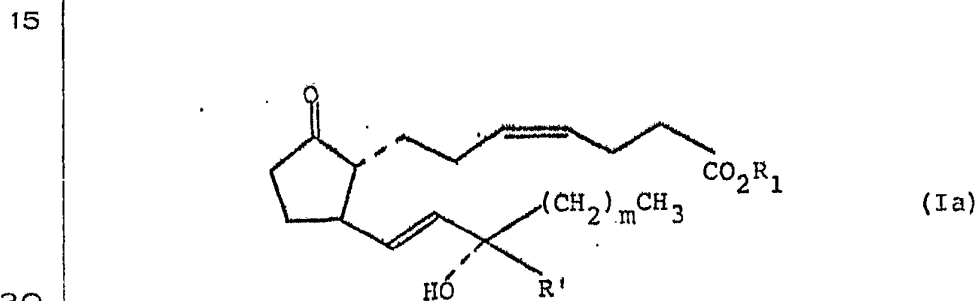


30 en la cual X representa un átomo de halógeno y R' tiene el

1 significado dado más arriba, para obtener una mezcla de pro-
ductos que tienen la fórmula general V:



10 mezcla que se puede, en caso deseado, separar en cada uno
de los productos que la constituyen, después de lo cual se
trata la mezcla anterior de los productos de fórmula V o uno
de estos productos con un ácido, para obtener una mezcla de
productos que tienen las fórmulas generales Ia y Ib:



30 o para obtener uno de estos productos, pudiendo separarse a

1 continuación la mezcla, si se desea, en cada uno de los productos que la constituyen, mezcla o productos que se pueden esterificar o salificar, si se desea, por los métodos usuales cuando $R_1 = H$.

5 En un modo preferente de ejecución del procedimiento arriba indicado, la sal de hidroxilamina que se utiliza para transformar el producto de fórmula II en producto de fórmula III es, con preferencia, la sal formada con el ácido clorhídrico, pero se pueden utilizar igualmente las sales formadas con los ácidos sulfúrico, acético y fórmico.

10 La reacción tiene lugar, con preferencia, en presencia de un agente alcalino. El agente alcalino preferido es el acetato de sodio, pero se puede utilizar igualmente un carbonato alcalino, tal como, por ejemplo, el carbonato de sodio o una base orgánica terciaria, tal como la trietilamina.

20 La oxidación de un producto de fórmula III, para obtener un producto de fórmula IV, se efectúa, con preferencia, por medio del complejo anhídrido crómico-piridina, pero se pueden utilizar igualmente otros agentes de oxidación, tales como, por ejemplo, el anhídrido crómico en acetona, el bióxido de manganeso o el silicato de plata.

25 El derivado organomagnésico que se hace reaccionar sobre el producto de fórmula IV para transformarlo en el producto de fórmula V, es, con preferencia, el bromuro, pero se puede utilizar igualmente el cloruro.

30 La reacción tiene lugar en las condiciones habitualmente puestas en juego en una tal reacción, es decir en medio anhidro en un disolvente aprótico, tal como el tetrahidrofurano o el éter.

1 El ácido que se utiliza para transformar los pro-
ductos de fórmula V en productos de fórmulas Ia y Ib es, con
preferencia, el ácido acético en presencia de tricloruro de
titanio, pero se puede utilizar igualmente el ácido nitroso
5 en solución acuosa, el ácido clorhídrico acuoso o el ácido
sulfúrico acuoso.

Los constituyentes de las mezclas formadas por los
productos de las fórmulas V, Ia y Ib se pueden separar por
los métodos físicos usuales, en particular, la cromatografía.

10 La esterificación y la salificación de los produc-
tos de las fórmulas Ia y Ib, en las cuales R_1 representa
un átomo de hidrógeno, es decir de los productos de fórmu-
la I, en la cual R representa hidrógeno, puede realizarse
por los métodos usuales.

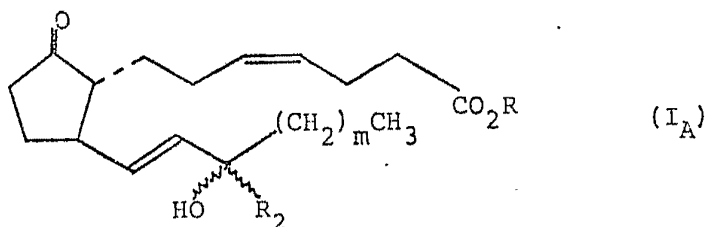
15 La esterificación puede realizarse por tratamien-
to con el alcohol correspondiente al éster deseado en pre-
sencia de un agente ácido.

La salificación puede lograrse, por ejemplo, por
acción sobre estos ácidos de una base mineral, tal como, por
20 ejemplo, el hidróxido de sodio o de potasio, o de una base
orgánica, como la trietilamina. Esta salificación se reali-
za, con preferencia, en un disolvente o en una mezcla de di-
solventes, tales como el agua, el éter etílico, el etanol o
la acetona.

25 Los productos de fórmula general I pueden existir
en formas racémicas u ópticamente activas. Los isómeros óp-
ticamente activos pueden separarse por los métodos habitual-
mente empleados, pudiendo citarse, por ejemplo, el desdobra-
miento de los ácidos con ayuda de las sales formadas con ba-
30 ses ópticamente activas; puede decirse lo mismo de los pro-

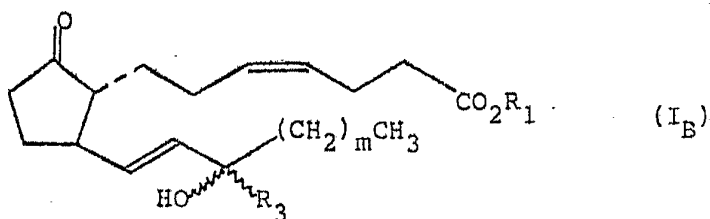
1 ductos de partida.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula I_A:



10 en la cual R y m tienen el significado dado más arriba y R₂ representará un radical alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene un doble enlace, llevando cada uno de los átomos de carbono unidos por doble enlace al menos un

15 átomo de hidrógeno, caracterizado por el hecho de que se reduce con hidrógeno en presencia de un catalizador un producto de fórmula general I_B:



25 en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R₃ representa un radical alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene un triple enlace y que, si se desea, se esterifican o salifican los productos obtenidos en los cuales R₁ representa un átomo de hidrógeno.

30

1 En un modo preferente de ejecución del procedi-
miento más arriba indicado, el catalizador de hidrogenación
que se utiliza es el paladio sobre sulfato de bario en pre-
sencia de una traza de quinoleína. Pero se puede utilizar
5 igualmente paladio sobre carbonato de calcio en presencia
de acetato de plomo, paladio sobre negro de humo, en pre-
sencia de piridina, o níquel Raney.

Del mismo modo que anteriormente, los productos
de fórmula I_A obtenidos pueden existir en formas racémicas
10 u ópticamente activas.

Los isómeros ópticamente activos se pueden sepa-
rar como se ha indicado anteriormente.

La invención tiene más particularmente por obje-
to el procedimiento descrito más arriba para la preparación
15 de los productos de fórmula I_A , en la cual el símbolo R_2
representa un radical vinilo.

Los productos naturales de la familia de las prog-
taglandinas, extraídos originalmente de los líquidos semina-
les, han suscitado un interés farmacológico y dado lugar a
20 diversos ensayos terapéuticos.

Ahora bien, se ha comprobado que estos productos
tenían por una parte actividades diversas, y por consiguien-
te efectos secundarios importantes en el tratamiento de una
afección dada y por otra parte, una duración muy breve en
25 su acción, lo que limitaba su posibilidad de empleo.

Por esta razón, era deseable sintetizar produc-
tos que presentasen una disociación de las actividades y
que manifestasen una duración incrementada de su acción.

Podía pensarse en lograr este objetivo por modi-
30 ficación de la estructura de los productos naturales que

1 llevase consigo un comportamiento diferente durante el metabolismo de estas nuevas moléculas.

Es de acuerdo con este objetivo como se han obtenido los productos de la invención. Estos productos manifiestan en farmacología actividades hipotensiva, contracturante de la musculatura lisa, y antibroncoespasmódica.

En particular, la actividad hipotensiva de los productos obtenidos por el procedimiento de la invención, se ha comprobado que es para algunos de entre ellos más duradera que la actividad hipotensiva de las prostaglandinas naturales.

Las propiedades farmacológicas de los productos de fórmula I los hacen aptos para ser utilizados como medicamentos, particularmente 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.

Así, es posible emplear, a título de medicamentos, los compuestos de fórmula I, tales como se han definido arriba, particularmente los descritos en los ejemplos.

Los nuevos derivados del ácido prostanoico de fórmula I, tal como se ha definido más arriba, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos uno de dichos derivados.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía bucal, vía rectal, vía parenteral, vía local, en forma de aerosol y en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas.

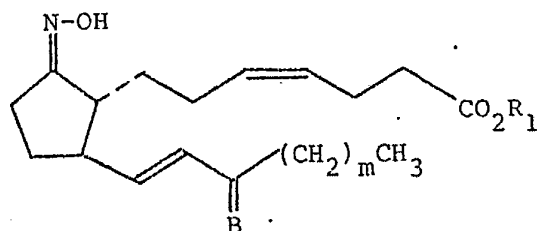
Dichas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas utilizadas co

1 rrientemente en medicina humana, como, por ejemplo, los com
primidos, simples o grageificados, las cápsulas de gelati-
na, los granulados, los supositorios, las preparaciones in-
yectables, las pomadas, las cremas, los geles y las prepara
5 ciones en forma de aerosoles; las composiciones se preparan
según los métodos usuales. El o los principios activos se pue
den incorporar a las mismas en excipientes habitualmente em
pleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como el
talco, la goma arábiga, la lactosa, el almidón, el esteara-
10 to de magnesio, la manteca de cacao, los vehículos acuosos
o no, los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los de
rivados parafínicos, los glicoles, los diversos agentes hu-
mectantes, dispersantes o emulsificantes, y los agentes con
servadores.

15 La dosis administrada es variable según la afec-
ción tratada, el paciente de que se trate, la vía de admi-
nistración y los productos considerados. Aquella puede, por
ejemplo, estar comprendida entre 10 μ g y 2 mg con el produc
to del ejemplo 2, administrado por vía inyectable, por ejem
20 plo, en perfusión lenta, en el caso del hombre.

En el caso de la administración en aerosol, aqué-
lla puede ser, por ejemplo, del orden de 5 μ g a 500 μ g.

El procedimiento de la invención permite obtener,
a título de productos industriales nuevos y particularmente
25 a título de productos intermedios necesarios para la prepa-
ración de los productos de la fórmula I, los productos de
fórmula general:



en la cual B representa, bien sea un átomo de hidrógeno, o bien un radical:



15 en la cual R'' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo lineal o ramificado, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, m es un número entero igual a 3, 4 ó 5, y R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

20 Los productos de fórmula II, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, se pueden preparar según el procedimiento descrito en la patente belga nº 825.633.

25 Los productos de fórmula II, en la cual R₁ representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, pueden obtenerse por esterificación de los ácidos correspondientes.

La esterificación se efectúa según los procedimientos usuales.

30 Se puede, por ejemplo, utilizar un diazoalcano. Un ejemplo de una tal esterificación se proporciona más adelante en la parte experimental.

1 Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin conferirla, no obstante, ningún carácter limitante.

5 Ejemplo 1: (8RS,12RS,15SR)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-etinil-4,13-prostadienoato de metilo y (8RS,12RS,15RS)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-etinil-4,13-prostadienoato de metilo

EtapA A: (8RS,12RS,15RS)(4Z,13E) 9-hidroxi-imino 15-hidroxi 4,13-prostadienoato de metilo:

10 Se mezclan 400 mg de (8RS,12RS,15RS)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-4,13-prostadienoato de metilo, 20 cm³ de metanol, 500 mg de acetato de sodio anhidro, 400 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 4 cm³ de agua. Se deja una hora a 23°C. Se evaporan los disolventes a presión reducida, se toma de nuevo con acetato de etilo, y se lava con agua. Se
15 seca, se evapora el disolvente, y se obtienen 420 mg del producto esperado. (Rf = 0,15 y 0,2 para los isómeros sin y anti en cromatografía sobre capa delgada de sílice, eluyente: benceno-acetato de etilo (7-3).

20 El (8RS,12RS,15RS)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-4,13-prostadienoato de metilo utilizado al comienzo de la etapa A se ha preparado como sigue:

25 Se introduce a 0°C, 1 g de ácido (8RS,12RS,15RS)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-4,13-prostadienoico en 20 cm³ de una solución recientemente preparada en diazometano al 1,5% en cloruro de metileno. Se deja durante 15 minutos en contacto, se evapora a presión reducida, y se obtienen 950 mg de un aceite amarillo, que se somete a cromatografía sobre
30 capa delgada de sílice. Rf = 0,30 (eluyente: benceno-acetato de etilo 6-4).

1 Etapa B: (8RS, 12RS) (4Z, 13F)-9-hidroxiimino-15-oxo-4, 13-
-prostadienoato de metilo:

5 Se introducen 180 mg del producto preparado en
la etapa A en 25 cm³ de cloruro de metileno y se añaden,
en cinco fracciones espaciadas media hora, 650 mg de com-
plejo anhídrido crómico/piridina.

10 Se filtra al cabo de 5 horas, se lava, se evapo-
ra a sequedad, se toma de nuevo en acetato de etilo, se fil-
tran los insolubles y se recogen después de la evaporación
118 mg de un aceite pardo. Se cromatografía sobre capa del-
gada de sílice. R_f = 0,45 (Eluyente: benceno-acetato de
etilo 7-3).

15 Etapa C: (8RS, 12RS, 15RS y SR) (4Z, 13F)-9-hidroxiimino-15-
-etinil-4, 13-prostadienoato de metilo:

20 Se introducen bajo nitrógeno 110 mg del producto
preparado en la etapa B en 3 cm³ de tetrahidrofurano, y se
añaden luego, gota a gota, 0,9 cm³ de una solución de bro-
muro de etinil-magnesio 1,1 M en tetrahidrofurano.

25 Después de 15 minutos a la temperatura ambiente,
se vierte sobre una solución saturada de fosfato monosódico,
se extrae con acetato de etilo y se lava con agua. Se
reúnen las fases orgánicas, se seca y se evaporan a sequedad
los disolventes bajo presión reducida. Se obtienen 130
mg de producto bruto. Se somete a cromatografía sobre capa
delgada de sílice. R_f = 0,37 (Eluyente: benceno-acetato de
etilo 7-3).

1 Etapa D: (8RS, 12RS, 15SR)(4Z, 13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-etinil-
-4, 13-prostadienoato de metilo y (8RS, 12RS, 15RS)4Z, 13E)-9-
-oxo-15-hidroxi-15-etinil-4, 13-prostadienoato de metilo:

5 Se introducen 230 mg del producto bruto preparado en la etapa C, 8 cm³ de dioxano, 2,5 cm³ de ácido acético al 50%, 2,8 g de acetato de amonio y 2,5 cm³ de metanol, y después 2,5 cm³ de una solución acuosa de tricloruro de titanio al 15%. Se agita 15 horas a 20°C.

10 Se evapora a presión reducida, se toma de nuevo en acetato de etilo, se filtra, se concentra y se obtienen 200 mg de un aceite bruto.

15 Se purifican y se separan los isómeros sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano-acetato de etilo-trietilamina 80-20-0,4),

Se obtienen 16 mg de producto 15RS y 21 mg de producto 15RS.

El espectro infrarrojo de los dos isómeros es el siguiente:

- 20
- OH libre, 3590 cm⁻¹;
 - OH asociado, 2875 cm⁻¹;
 - C ≡ CH, 3303 cm⁻¹;
 - C = O, 1736 cm⁻¹.

25 Ejemplo 2: (8RS, 12RS, 15RS)(4Z, 13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-
-vinil-4, 13-prostadienoato de metilo

30 Se introducen 7 mg de paladio sobre sulfato de bario al 5% en solución en 4 cm³ de acetato de etilo y 2 cm³ de alcohol metílico. Después de haber purgado con ni-

1 trógeno, se hidrogena el catalizador hasta coloración ne-
gra. Se introducen 3 gotas de quinoleína y 30 mg del isóme-
ro 15RS preparado en el ejemplo 1 en solución en 5 cm³ de
acetato de etilo y se hidrogena hasta consumirse un equiva-
5 lente de hidrógeno. Se filtra, y se lava el filtrado con
ácido clorhídrico diluido para eliminar la quinoleína, y lue-
go con agua hasta neutralidad. Se seca, se evapora a presión
reducida, y se purifica en columna de gel de sílice con un
eluyente constituido por benceno y acetato de etilo (8-2).
10 Se recogen 20 mg del producto esperado, incoloro. Se somete
a cromatografía sobre capa delgada de gel de sílice. Rf =
0,32 (Eluyente: benceno-acetato de etilo 8-2) ó 0,4 (elu-
yente: ciclohexano-acetato de etilo 75-25).

15 Ejemplo 3: (8RS,12RS,15SR)(4Z,13E)-9-oxo-15-hidroxi-15-
-vinil-4,13-próstadienoato de metilo

Operando como en el ejemplo 2, a partir de 35 mg
del isómero 15SR preparado en el ejemplo 1, se obtienen 20
20 mg de un aceite incoloro. Se somete éste a cromatografía en
capa delgada de gel de sílice. Rf = 0,32 (Eluyente: bence-
no-acetato de etilo 8-2) ó 0,44 (eluyente: ciclohexano-ace-
tato de etilo 75-25).

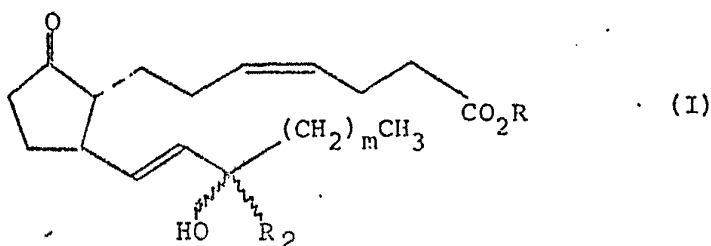
25

30

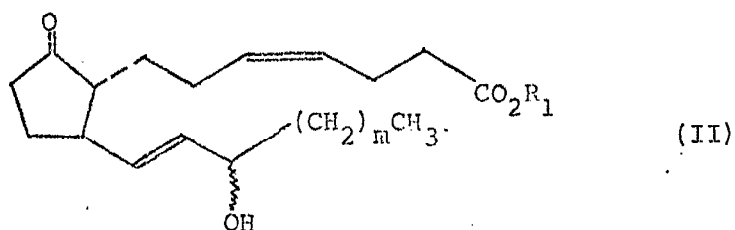
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

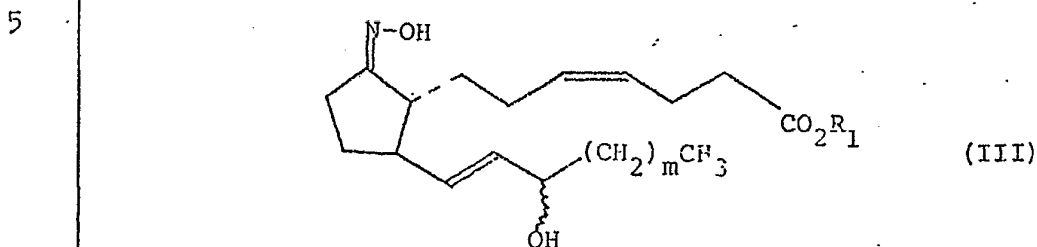
1ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido prostanoico de fórmula general I:



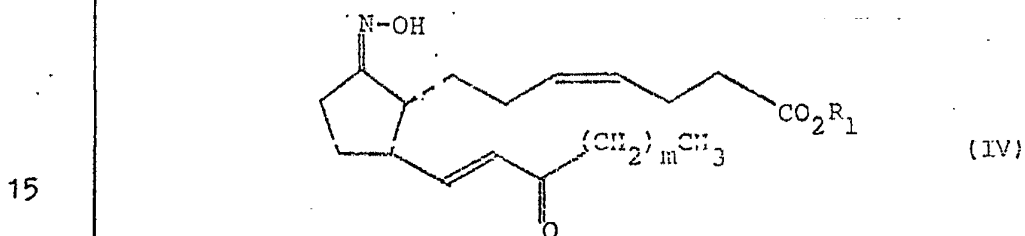
en la cual R representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino o alcalinotérreo, un equivalente de magnesio o un equivalente de base orgánica aminada, un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R₂ representa un radical alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y que presenta un doble enlace, llevando cada uno de los átomos de carbono unidos por el doble enlace al menos un átomo de hidrógeno, y m es un número entero igual a 3, 4 ó 5, caracterizado por el hecho de que se trata un producto de fórmula II:



1 - en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y m es un número entero igual a 3, 4 ó 5, con una sal de hidroxilamina, para obtener un producto de fórmula III:



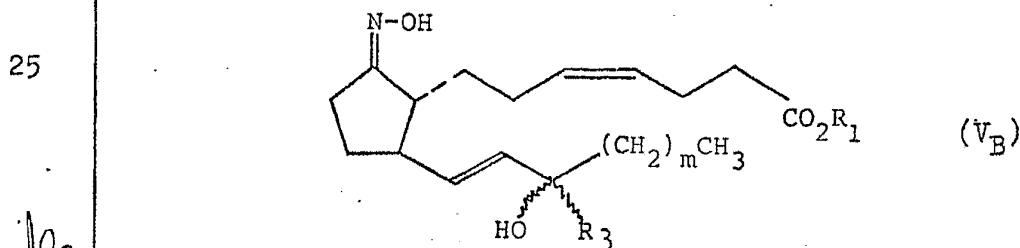
10 que se trata con un reactivo de oxidación, para obtener un producto de fórmula IV:



que se trata con un derivado organomagnésico de fórmula:



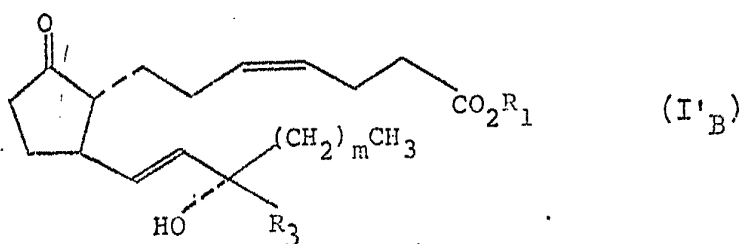
20 en la cual X representa un átomo de halógeno y R_3 representa un radical alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y que presenta un triple enlace, para obtener una mezcla de productos que tienen la fórmula general V_B :



mezcla que se separa, llegado el caso, en cada uno de los productos que la constituyen, después de lo cual se trata

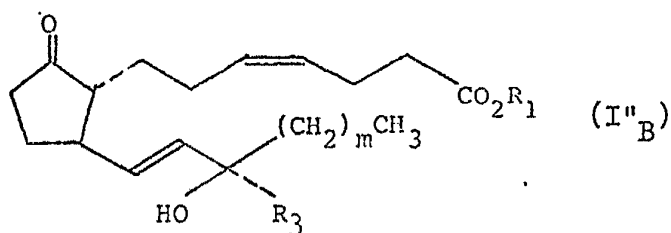
1 - la mezcla anterior de los productos de fórmula V_B o uno cualquiera de estos productos con un ácido, para obtener una mezcla de productos que tienen las fórmulas generales I'_B y I''_B :

5



10

y



15

o para obtener uno de estos productos, separándose a continuación la mezcla, si se desea, en cada uno de los productos que la constituyen, mezcla o productos que se reducen con hidrógeno en presencia de un catalizador y que se esterifican o salifican, si se desea, cuando R_1 representa un átomo de hidrógeno.

20

2ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido prostanoico.

25

30

Reg

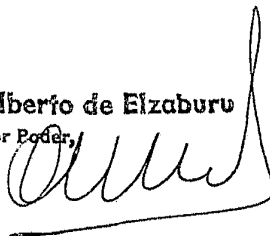
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 26. ENE 1978

P.A.

Alberfo de Elizaburu
Por Poder,



123