



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

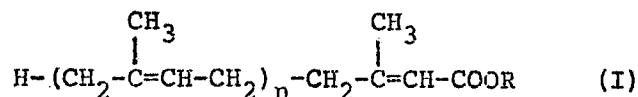
10 ES	11	NUMERO	459.186	10 A 1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION	26-5-77	

5 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

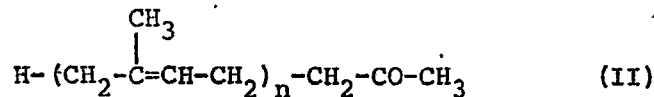
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
60583/76	27-5-76	JAPON
47 FECHA DE PUBLICIDAD	48 CLASIFICACION INTERNACIONAL	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C08F; A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE ACIDO POLIPRENILCARBOXILICO.		
71 SOLICITANTE (ES)		
EISAI CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
4-6-10, Koishikawa - Bunkyo-ku - Tokyo - Japon.		
72 INVENTOR (ES)		
SHIZUMASA KIJIMA; TOSHIJI IGARASHI; ISAO YAMATSU; KIMIO HAMAMURA; YOSHIKAGA NAKAJIMA; NORIO MINAMI; YOUJI YAMAGISHI Y YUITHI INAI, todos de nacionalidad japonesa.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

1 Esta invención se refiere a un nuevo compuesto de
ácido poliprenilcarboxílico representado por la siguiente
fórmula general (I):



donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueni-
lo, cicloalquilo o arilo y n es un número entero de 6 a 11
y a un agente hipotensor que contiene como ingrediente acti-
vo este compuesto de ácido poliprenilcarboxílico.

10 Los nuevos compuestos de ácido poliprenilcarboxílico
de esta invención pueden ser obtenidos, por ejemplo, por reac-
ción de una poliprenilacetona representada por la siguiente
fórmula química (II):



donde n es el definido anteriormente, con un reactivo de
Wittig derivado de un compuesto de ácido α-halogenoacético
representado por la siguiente fórmula general (III):



donde X es un átomo de halógeno y R es el definido anterior-
mente.

25 La poliprenilacetona (II) que se utiliza en esta in-
vención, por ejemplo la solanesilacetona (n = 9), se obtiene
por bromación del 3,7,11,15,19,23,27,31-octametil-dotriacont-
octan-1,6,10,14,18,22,26,30-ol-6, obtenido por extensión de
cadena puramente sintética de unidades de isopreno (véase,
por ejemplo, la publicación de patente japonesa n°17.514/64)
o solanesol, seguida de condensación con un éster de ácido
acetoacético. También puede obtenerse por bromación de sola-
30 nesol natural derivado de las hojas del tabaco o de la patata

1 por extracción y purificación, R.L. Rowland y colaboradores
(J.Am.Chem.Soc., 78, pág. 4680 (1956)), J.D. Grossman y cola-
boradores (Nature, 199, pág. 661 (1963)) y Toyoda y colabora-
dores (Journal of Japanese Society of Agricultural Chemistry
5 44, pág. 257 (1970)), seguido de condensación con un éster
de ácido acetoacético. Como reactivo de Wittig derivado de
un compuesto α -halogenoacético representado por la fórmula
general (III), que se utiliza en esta invención, podemos men-
cionar los derivados de los compuestos de ácidos α -halogeno-
acéticos y compuestos de fósforo tales como trifenilfosfina
10 $\{(C_6H_5)_3P\}$, fenildialcoxifosfinas $\{C_6H_5(AlqO)_2P\}$ y fosfitos
de trialquilo $\{P(OAlq)_3\}$ (en las fórmulas anteriores, Alq
representa un grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de car-
bono) o sales de metiltrifenilfosfonio 1-sustituído
15 $\{(C_6H_5)_3P^+.CH_2COOR.X^-\}$, fosfinatos de metilalquilfenilo 1-sus-
tituídos $\{C_6H_5.(AlqO).P(O).CH_2COOR\}$ y fosfonatos de metil-
dialquilo 1-sustituídos $\{(AlqO)_2.P(O).CH_2COOR\}$, preparados
por los métodos descritos por Wordworth y colaboradores (J.
Am.Chem.Soc., 83, pág. 1733 (1961)), Horner y colaboradores
20 (Ber., 95, pág. 581 (1962)) y Greenwald y colaboradores (J.
Org.Chem., 28, 1128 (1963)). La reacción entre la poliprenil-
acetona (II) y el reactivo de Wittig derivado del compuesto
de ácido α -halogenoacético (III) puede llevarse a cabo en
las condiciones acostumbradas de la reacción de Wittig (véan-
se las referencias bibliográficas antes mencionadas).

25 En general, para efectuar la reacción se agrega un
agente alcalino como butil-litio, sodamida, hidruro sódico,
metilato sódico, t-butóxido potásico, hidróxido potásico,
carbonato sódico, trialquilaminas o similares. La reacción
30 puede transcurrir en ausencia de un disolvente pero, como ha-

1 bitualmente se utiliza un disolvente para la reacción de
Wittig, como benceno, tolueno, xileno, hexano, éter de pe-
tróleo, ligroína, ciclohexano, éter etílico, éter isopro-
pílico, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, dime-
5 tilformamida o similares, si se utiliza en esta reacción
puede transcurrir más suavemente y puede facilitarse el tra-
tamiento posterior.

El radical R en la fórmula general de los compuestos
de ácido poliprenilcarboxílico representa hidrógeno o un
grupo alquilo, alqueniilo, cicloalquilo o arilo. Se prefie-
10 ren los grupos alquilo y alqueniilo de 1 a 5 átomos de carbo-
no y un grupo cicloalquilo de 6 átomos de carbono; el arilo
es preferiblemente fenilo. El compuesto de ácido α -haloge-
noacético a utilizar para la preparación de los reactivos
de Wittig contiene preferiblemente cloro, bromo o yodo como
15 radical X.

Los compuestos (I) formados de acuerdo con el proce-
dimiento descrito en esta invención incluyen isómeros esté-
ricos, un isómero cis y un isómero trans, pero pueden ser
separados fácilmente por cromatografía de adsorción.

20 Por ejemplo, cuando se someten a adsorción cromatográ-
fica, empleando 3 kg de gel de sílice en benceno, 30 g de
1-etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22-26,30,34,38-decametil-nona-
triacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37 ($n = 9$, $R = C_2H_5$,
contenido en forma trans = 76 %), que está incluido dentro
25 de los compuestos de esta invención, eluye primero la forma
cis y después eluye la forma trans para obtener 17,2 g de
1-etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nona-
triacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37 con un conteni-
do en forma trans del 98 % (siendo el rendimiento de forma
30 trans del 73 %).

1 Dentro de esta invención están incluidas las sales
de metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos, sa-
les amónicas, sales de trimetilamina, sales de dicitclohexil-
amina, anhídridos y derivados similares de los compuestos
5 (I) de esta invención, donde R representa un átomo de hidro-
geno.

 Hasta ahora se han utilizado diversos agentes hipoten-
sores para curar la hipertensión. Sin embargo, estos agentes
hipotensores presentan diversos efectos secundarios y la ad-
10 ministración de grandes cantidades o la administración con-
tinua durante largos periodos de tiempo de estos agentes hi-
potensores plantea diferentes problemas. Por ejemplo, en el
caso de los agentes hipotensores diuréticos representados
por los agentes del tipo de sulfonamida y los derivados de
15 tiazida, se presentan graves efectos secundarios que produ-
cen uratemia e hipokalemia, los agentes simpatolíticos repre-
sentados por los derivados de la reserpina y los agentes de
metildopa producen sed, pérdida de la consciencia y astemia
hipotensiva ortostática como efectos secundarios y los vaso-
20 dilatadores como los agentes apresolínicos producen dolor
de cabeza, taquicardia y angina de pecho como efectos secun-
darios. Hemos realizado trabajos de investigación con vis-
tas a desarrollar agentes hipotensores que no produzcan nin-
guno de estos efectos secundarios y como resultado de estos
25 trabajos hemos hallado los compuestos (I) de esta invención.

 La Figura 1 ilustra la actividad antihipertensora
del 1-etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-
nonatriacontadecaeno-1,5,9,13;17,21,25,29,33,37 (compuesto
A) de esta invención cuando se administra a ratas espontánea-
30 mente hipertensas. La marca "O" se refiere al control, "o"

1 significa que se han administrado 10 mg/kg del compuesto A
y "e" significa que se han administrado 50 mg/kg del compues
to A.

5 La actividad farmacológica y la toxicidad (aguda) de
los compuestos de esta invención reveladas en los experimen-
tos con animales son las siguientes:

Ensayos farmacológicos

10 Actividad antihipertensora en ratas espontáneamente
hipertensas de las variedades Okamoto y Aoki (denominadas
en adelante "REH").

Método

15 La actividad antihipertensora del compuesto de ensa-
yo fué determinada en REH de 10 semanas de edad. La presión
sanguínea sistólica era alrededor de 250 mm Hg. Se midió la
presión sanguínea mediante el método del manguito en la cola,
utilizando un monitor continuo de la presión sistólica (SCS-
301, Shimadzu Seisakusho K.K.).

20 El compuesto de ensayo se suspendió en solución de go-
ma arábica. Los animales experimentales se dividieron en tres
grupos constituidos respectivamente por 6 animales cada uno.

25 Los animales de dos de los grupos recibieron por vía
oral 10 o 50 mg/kg del compuesto de ensayo, una vez al día
durante 3 días consecutivos. Los animales de otro grupo se
trataron con solución de goma arábica y sirvieron como grupo
de control.

Compuesto de ensayo

30 I-Etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-
nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37 (denominado
en adelante "Compuesto A").

1

Resultados

En el grupo de SHR tratado con el Compuesto A durante 3 días, a una dosis diaria de 10 a 50 mg/kg, la presión sanguínea se redujo definitivamente mientras que la presión sanguínea en el grupo de control permanecía inalterada a un nivel medio de 253 mm Hg, como muestra la Figura 1.

5

El nivel de tensión sanguínea se redujo a 239 o 222 mm Hg 6 horas después de la primera administración de 10 o 50 mg/kg de Compuesto A. La tensión sanguínea reducida bajo el efecto del Compuesto A permanecía en el nivel rebajado incluso 24 horas después de la administración de 10 o 50 mg/kg de Compuesto A. Estos hechos demuestran que el efecto hipotensor del Compuesto A es de larga duración.

10

Ensayo toxicológico (toxicidad aguda)

15

Método

Se utilizaron ratas Sprague Dawley de 7 semanas de edad, machos y hembras. El Compuesto A fué administrado por vía oral, habiéndolo preparado en forma de suspensión en goma arábica. Se estudiaron el peso corporal, el consumo de alimento y los cambios de conducta de los animales experimentales durante 7 días después de la administración del Compuesto A.

20

Resultados

Ni el aumento de peso ni el consumo de alimento fueron influenciados por la administración del Compuesto A. Ninguna de las 10 ratas macho y 10 ratas hembra que recibieron 10 g/kg de Compuesto A murió ni presentó cambios tóxicos de la conducta.

25

Consideración de los resultados de los ensayos farmacológicos y toxicológicos

30

1 Se ha sugerido que la actividad antihipertensora del
Compuesto A es relativamente moderada pero de larga duración.
Parece notable que el Compuesto A presente actividad antihi-
5 pertensora en los ensayos que se realizaron sobre RHEH, debi-
do a que estos animales se consideran el modelo experimental
más adecuado para la hipertensión esencial en los seres huma-
nos, tanto en el aspecto de la etiología de la hipertensión
como en las reacciones de este animal a las drogas hipoten-
soras. De los resultados de los ensayos de la toxicidad agu-
10 da se deduce que el Compuesto A es notablemente poco tóxico.

 De los resultados de los ensayos farmacológicos y to-
xicológicos antes descritos, se deduce que los compuestos (I)
de esta invención, representados por el Compuesto A, son agen-
tes hipotensores interesantes, especialmente debido a la lar-
15 ga duración de su efecto y a su pequeña toxicidad. Por lo
tanto, se espera que los compuestos (I) de esta invención sean
eficaces en la prevención y curación de la hipertensión renal,
hipertensión nerviosa, hipertensión esencial y otras hiperten-
siones. La administración y dosis del compuesto (I) de esta
20 invención puede ser seleccionada y ajustada apropiadamente
de acuerdo con la enfermedad y factores similares. En el caso
de la administración oral a personas adultas, en general se
prefiere que el compuesto (I) de esta invención sea adminis-
trado en una proporción de 10 a 200 mg, especialmente de 50 a
25 100 mg al día.

 Los compuestos (I) de esta invención pueden formar pre-
parados medicinales de acuerdo con las técnicas habituales.

 Por consiguiente, esta invención comprende una composi-
ción medicinal adecuada para el tratamiento médico del hombre
30 que contiene como mínimo un miembro seleccionado entre los com-

1 puestos representados por la fórmula general (I) anterior y
sus sales farmacéuticamente aceptables. Esta composición se
administra junto con un vehículo o excipiente farmacéutico
opcional, de acuerdo con el método acostumbrado.

5 Se prefiere administrar esta composición en una forma
y estado adecuados para su absorción por el estómago y los
intestinos. Por ejemplo, las dosis unitarias constituidas por
tabletas y cápsulas para administración oral pueden contener
ligantes como jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tra-
10 gacanto y polivinilpirrolidona; excipientes como lactosa,
azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol y glicina;
lubricantes como estearato magnésico, talco, polietilenglicol y sílice; agentes desintegrantes como almidón de papa-
15 ta; agentes humectantes aceptables como laurilsulfato sódico
y otros diluyentes acostumbrados. Además, las tabletas pueden
ser recubiertas por los métodos conocidos en este campo. Los
preparados líquidos para administración oral pueden ser sus-
pensiones o soluciones acuosas u oleosas, jarabes, elixires
y similares. También pueden ser productos secos para ser di-
20 sueltos en agua o en otro vehículo adecuado antes de su ad-
ministración. Estos preparados líquidos pueden contener los
aditivos acostumbrados, por ejemplo agentes suspensores como
jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar,
25 gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de
estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas;
emulgentes como lecitina, monooleato de sorbitol y goma ará-
biga; vehículos no acuosos como aceite de almendras, aceite
de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alco-
30 hol etílico y antisépticos como p-hidroxibenzoato de metilo,
p-hidroxibenzoato de propilo y ácido sórbico.

1 Las composiciones para inyección se presentan en for-
ma de ampollás de dosis unitarias o envases de grandes can-
tidades junto con un antiséptico. Las composiciones para
3 inyección pueden ser suspensiones, soluciones y emulsiones
en vehículos acuosos y oleosos. Pueden contener algunos
coadyuvantes como agentes suspensores, estabilizantes y es-
pesantes. El ingrediente activo puede ser un polvo que ha
de disolverse en un vehículo adecuado, por ejemplo agua es-
téril exenta de pirógenos, antes de su aplicación.

10 Esta invención será descrita ahora mediante los si-
guientes ejemplos.

EJEMPLO 1

1-Etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26-heptametil-heptacosaher-
taeno-1,5,9,13,17,21,25

15 (a) Síntesis

En 200 ml de n-hexano se suspende el etóxido sódico
en polvo obtenido a partir de 4,5 g de sodio metálico y 100
ml de etanol y se añaden gota a gota a la suspensión por
debajo de 10°C, con agitación, 45 g de fosfonoacetato de
20 trietilo. Se continúa agitando durante 20 minutos y después
se agregan a la mezcla con agitación, por debajo de 10°C,
47 g de trans-6,10,14,18,22,26-hexametil-heptacosahexaen-
5,9,13,17,21,25-ona-2 (hexaprenilacetona o farnesilfarnesil-
25 acetona). La reacción se lleva a cabo a la misma temperatura
durante 2 horas y después se agrega agua a la mezcla de reac-
ción y se separa la capa de n-hexano. Esta última se lava
con agua y se seca con sal de Glauber. Por destilación del
disolvente se obtienen 52 g de 1-etoxicarbonil-2,6,10,14,18,
30 26-heptametil-heptacosahexaeno-1,5,9,13,17,21,25.

Rendimiento: 96,2 %.

1 Análisis elemental para $C_{37}H_{60}O_2$:

Calculado : C, 82,75; H, 11,29 %

Encontrado: C, 82,77; H, 11,27 %

5 (b) Medida de la relación de forma cis a forma trans

Se depositan 10 g del producto sobre una capa fina {Kiesel Gel 60F254 fabricado por Merck Co. (20 cm x 20 cm, 0,25 mm de espesor)} y se desarrolla a lo largo de 15 cm utilizando una mezcla disolvente de 5 % de éter isopropílico en n-hexano como disolvente desarrollador. La medida se realiza utilizando un densitómetro (Chromatoscanner CS-900 fabricado por Shimazu Seisakusho K.K.), de acuerdo con el método de reflexión UV, adoptando una λ_{max} de 410 m μ como longitud de onda de referencia y una λ_{max} de 230 m μ como longitud de onda de la muestra. Se utilizó exploración lineal para explorar y la ranura tenía 9,3 mm de altura y 0,5 mm de anchura.

15 Como resultado de la medida, se halló que la relación de forma cis a forma trans era de 17:83.

(c) Diversas observaciones espectrales

20 El peso molecular (M^+ 536) fué confirmado por el espectro de masas. Se observó una vibración estirada del carbonilo a 1710 cm^{-1} en el espectro infrarrojo. En el espectro de RMN se observó una absorción debida al grupo etilo.

(d) Separación de las formas cis y trans

25 En 150 ml de n-hexano se disuelven 50 g del 1-etoxicarbonil-2,6,10,14,18,26-heptametil-heptacosahexaeno-1,5,9,13,17,21,25 obtenido en (a) y se realiza la absorción cromatográfica utilizando una columna de vidrio (11 cm de diámetro y 80 cm de altura) rellena con 3 kg de gel de sílice en n-hexano. Se hacen pasar a través de la columna los disolventes desarrolladores por SVI. Primero pasa 1 litro de hexano y después

30

1 0,5 litros de benceno al 10 % en n-hexano, 0,5 litros de
benceno al 20 % en n-hexano, 0,5 litros de benceno al 30 %
5 en n-hexano y 20 litros de benceno al 50 % en n-hexano, su-
cesivamente. Después se hacen pasar 3 litros de benceno al
50 % en n-hexano para eluir 2,8 g de la forma cis pura; des-
pués se eluyen 18,1 g de una mezcla de las formas cis y
trans mediante 10 litros de benceno al 50 % en n-hexano y a
continuación se obtienen 29 g de la forma trans pura median-
te 8 litros de benceno al 50 % en n-hexano y 12 litros de
10 benceno.

EJEMPLO 2

1-Etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30-octametil-hentriacon-
taoctaeno-5,9,13,17,21,25,29

15 (a) Síntesis

En la forma descrita en el Ejemplo 1 (a), se hacen
reaccionar 45 g de fosfonoacetato de trietilo y 54 g de trans-
6,10,14,18,22,26,30-heptametil-hentriacontaeptaen-5,9,13,-
17,21,25,29-ona-2 (normalmente denominada farnesilgeranilace-
tona) y se tratan para obtener 59,3 g del compuesto deseado.

20 Rendimiento: 97,1 %.

Análisis elemental para $C_{42}H_{68}O_2$:

Calculado : C, 83,41; H, 11,27 %

Encontrado: C, 83,38; H, 11,33 %

25 (b) Medida de la relación entre la forma cis y la forma trans

En la forma descrita en el Ejemplo 1 (b) se mide la
relación cis/trans en el producto. Como resultado de la me-
dida se halla que la relación cis/trans es de 18:82.

30 (c) Diversas observaciones espectrales

El peso molecular (M^+ 604) fué confirmado por el es-
pectro de masas. En el espectro infrarrojo, se observó una

1 vibración estirada del carbonilo a 1710 cm^{-1} .

En el espectro de RMN, se observó una absorción debida a un grupo etilo.

(d) Separación de las formas cis y trans

5 En la forma descrita en el Ejemplo 1 (d) se trataron 28 g del producto obtenido en (a) de este ejemplo para efectuar la separación de las formas cis y trans obteniéndose 1,4 g de forma cis y 18,2 g de forma trans. El isómero trans obtenido solidifica al mantenerlo en un frigorífico y el sólido tiene un punto de fusión de 15°C .

EJEMPLO 3

1-Etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34-nonametil-pentatria-
contanonaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33

(a) Síntesis

15 En la forma descrita en el Ejemplo 1 (a), se hacen reaccionar 23 g de fosfonoacetato de trietilo y 30 g de trans-6,10,14,18,22,26,30,34-octametil-pentatriacontaoctaen-5,9,13,17,21,25,29,33-ona-2 (normalmente denominada farnesilfarnesilgeranilacetona) y se tratan para obtener 32,7 g del compuesto deseado.

Rendimiento: 97,6 %

Análisis elemental para $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{O}_2$:

Calculado: C, 83,75; H, 11,43 %

Encontrado: C, 83,86; H, 11,38 %.

25 (b) Medida de la relación de forma cis a forma trans

Relación de forma cis a forma trans = 18:82.

(c) Diversas observaciones espectrales

Espectro de masas: M^+ 672

Espectro infrarrojo: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1}

30 Espectro de RMN : aparición de absorción debida a

1 un grupo etilo.

EJEMPLO 4

1-Metoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nona-
triacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37

5 (a) Síntesis

Se agita a 160-170°C, durante 20 horas, una mezcla de 20,0 g de carbometoximetilentrifenilfosforano y 2,0 g de solanesilacetona. Después de enfriar, se añaden a la mezcla de reacción 80 ml de benceno y la solución se lava con agua. La mezcla se seca con sulfato sódico. Por destilación del disolvente se obtienen 21,3 g de 1-metoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37.

15 Análisis elemental para $C_{51}H_{82}O_2$:

Calculado : C, 84,23; H, 11,37 %

Encontrado: C, 84,36; H, 11,33 %

(b) Medida de la relación de forma cis a forma trans

Relación de forma cis a forma trans = 40:60.

20 (c) Diversas observaciones espectrales

Espectro de masas: M^+ 727

Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

Espectro de RMN : aparece absorción debida a un grupo metilo.

25 EJEMPLO 5

1-Etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nona-
triacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37

(a) Síntesis

30 Se suspenden 1,9 g de étóxido sódico en 50 ml de benceno y a la suspensión a 20°C se añade gota a gota, agitando durante un periodo de 10 minutos, 6,3 g de fosfonoacetato

1 de trietilo. Se continúa agitando durante 20 minutos más.
Después se añaden a la mezcla a 20°C, con agitación, 13,4 g
de solanesilacetona y se continúa agitando a la misma tempe-
5 ratura durante 5 horas. Se agrega agua a la mezcla de reac-
ción y la capa bencénica se separa y se seca con sulfato só-
dico. Por destilación del disolvente se obtienen 14,5 g de
1-etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nona-
triacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37. El rendimiento
es del 98,0 %. En la cromatografía en capa fina del éster
10 de ácido carboxílico así obtenido, la mancha del compuesto
de partida ha desaparecido por completo.

(b) Medida de la relación de forma cis a forma trans

Relación de forma cis a forma trans = 18:82.

(c) Diversas observaciones espectrales

15

Espectro de masas: M^+ 740.

Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

Espectro de RMN : aparece absorción debida a un
grupo etilo.

EJEMPLOS 6 a 10

20

1-Etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatria-
contadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37

25

En la forma descrita en el Ejemplo 1 se hacen reaccio-
nar fosfonoacetato de trietilo o solanesilacetona y se trata
en ausencia de disolvente o utilizando el disolvente indica-
do a continuación, para obtener los resultados mostrados en
la siguiente tabla.

30

1

TABLA

Ej. n°	Disolvente	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento (%)	Forma trans (%)	
5	6	Dimetilformamida	60	7	97,2	76
	7	No se utiliza	50	5	95,5	77
	8	Dioxano	20	6	93,7	78
	9	Tetrahidrofurano	20	5	96,7	78
	10	Acetato de etilo	25	5	96,8	79

10

La medida del contenido en forma cis y en forma trans se realizó en la forma descrita en el Ejemplo 1 (b). Se observaron diversos espectros en la forma descrita en el Ejemplo 1 (c).

EJEMPLO 11

15

1-t-Butoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37

(a) Síntesis

20

Se suspenden 1,0 g de etóxido sódico en 50 ml de n-hexano y a la suspensión agitada, a 15-20°C, se añaden gota a gota 3,8 g de dietilfosfonoacetato de t-butilo. Después se añaden a la mezcla 6,7 g de solanesilacetona. A continuación la reacción y el tratamiento posterior se realizan en la forma descrita en el Ejemplo 1 (a) para obtener 7,4 g de 1-t-butoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37.

25

Rendimiento: 96,4 %

Análisis elemental para C₅₄H₈₈O₂:

Calculado: C, 84,31; H, 11,53 %

Encontrado: C, 84,20; H, 11,61 %

30

(b) Medida de la relación de forma cis a forma trans

1 Relación de forma cis a forma trans = 19:81.

(c) Diversas observaciones espectrales

Espectro de masas: M^+ 768

Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

5 Espectro de RMN : aparece absorción debida a un grupo t-butilo.

EJEMPLO 12

1-Ciclohexiloxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametilnatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37

10 (a) Síntesis

En la forma descrita en el Ejemplo 1 (a), se hacen reaccionar 4,2 g de dietilfosfonoacetato de ciclohexilo y 4,2 g de solanesilacetona y se tratan para obtener 7,4 g de 1-ciclohexiloxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametilnatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37.

Rendimiento: 94,4 %

Análisis elemental como $C_{56}H_{90}O_2$:

Calculado : C, 84,57; H, 11,41 %

Encontrado: C, 84,64; H, 11,38 %.

20 (b) Medida de la relación de forma cis a forma trans

Relación de forma cis a forma trans = 41:59

(c) Diversas observaciones espectrales

Espectro de masas: M^+ 784

Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

25 Espectro de RMN : aparece absorción debida a un grupo ciclohexilo.

EJEMPLO 13

1-n-Butoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametilnatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37

30

1 (a) Síntesis

En la forma descrita en el Ejemplo 1 (a), se hacen reaccionar 7,6 g de dietilfosfonoacetato de n-butilo y 6,7 g de solanesilacetona y se tratan para obtener 14,7 g de 1-n-butoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37.

Rendimiento: 99,5 %

Análisis elemental para $C_{54}H_{88}O_2$

Calculado : C, 84,31; H, 11,53 %

Encontrado: C, 84,07; H, 11,59 %

5 (b) Medida de la relación de forma cis a forma trans:

Relación de forma cis a forma trans = 17/83.

10 (c) Diversas observaciones espectrales

Espectro de masas: M^+ 770

Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

Espectro de RMN : aparece absorción debida a un grupo n-butilo.

EJEMPLO 14

1-Viniloxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37

20 (a) Síntesis

En la forma descrita en el Ejemplo 1 (a), se hacen reaccionar 7,0 g de dietilfosfonoacetato de vinilo y 6,7 g de solanesilacetona y se tratan para dar 14,5 g de 1-viniloxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37.

Rendimiento: 98,1 %

Análisis elemental para $C_{52}H_{82}O_2$:

Calculado : C, 84,49; H, 11,18 %

Encontrado: C, 84,31; H, 11,25 %.

1 (b) Medida de la relación de forma cis a forma trans

Relación de forma cis a forma trans = 17/83

(c) Diversas observaciones espectrales

Espectro de masas: M^+ 739

5 Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

Espectro de RMN: aparece absorción debida a un grupo vinilo.

EJEMPLO 15

10 1-Fenoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nona-
triacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37

(a) Síntesis

15 En la forma descrita en (a) del Ejemplo 1, se hacen reaccionar 8,2 g de fenilfosfonoacetato de dietilo y 6,7 g de solanesilacetona y se tratan para obtener 14,8 g de 1-fenoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37.

Rendimiento: 93,8 %

Análisis elemental para $C_{56}H_{84}O_2$:

20 Calculado : C, 85,22; H, 10,73 %

Encontrado: C, 85,18; H, 10,79 %

(b) Medida de la relación de forma cis a forma trans

Relación de forma cis a forma trans = 16/84

(c) Diversas observaciones espectrales

25 Espectro de masas: M^+ 789

Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

Espectro de RMN: aparece absorción debida a un grupo fenilo.

EJEMPLO 16

30 1-Etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38,42-undecametil-
tritetracontaendecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37,41

1 (a) Síntesis

5 En la forma descrita en el Ejemplo 1 (a), se hacen reaccionar 21,3 g de fosfonoacetato de trietilo y 50 g de 6,10,14,18,22,26,30,34,38,42-decametil-tritetracontadecaen-5,9,13,17,21,25,29,33,37,41-ona-2 (normalmente denominada farnesil-farnesil-geranil-geranil-acetona) y se tratan para obtener el compuesto deseado.

10 En la 6,10,14,18,22,26,30,34,38,40-decametil-tritetracontadecaen-5,9,13,17,21,25,29,33,37,41-ona-2 utilizada en la reacción anterior, el contenido en forma trans es del 82 % con respecto al doble enlace en la posición 5 más próxima al grupo carbonilo, pero todos los otros enlaces se encuentran totalmente en la forma trans. Se trata de cristales blancos con un punto de fusión de 39-40°C. Se disuelven 54,8 g del producto resultante en 100 ml de n-hexano y se purifica mediante una columna de vidrio rellena con 1 kg de gel de sílice en n-hexano, por adsorción cromatográfica (como disolvente eluyente se utiliza una mezcla de benceno al 20 % en n-hexano) para obtener 51,5 g del compuesto deseado en forma de producto puro.

15 Rendimiento: 94,1 %

Punto de fusión: 38°C (cristales blancos)

20 Análisis elemental para $C_{57}H_{92}O_2$:

Calculado : C, 84,62; H, 11,39 %

25 Encontrado: C, 84,59; H, 11,46 %

(b) Diversas observaciones espectrales

Espectro de masas: M^+ 808

Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

30 Espectro de RMN: aparece absorción debida a un grupo etilo.

1

EJEMPLO 17

1-Etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38,42,46-dodecamedecimil-heptatetracontadodecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37,41,45

(a) Síntesis

5

En la forma descrita en el Ejemplo 1 (a), se hacen reaccionar 2,9 g de fosfonoacetato de trietilo y 7,5 g de 6,10,14,18,22,26,30,34,38,42,46-undecametil-heptatetracontadodecaeno-5,9,13,17,21,25,29,33,37,41,45-ona-2 (normalmente llamada farnesil-farnesil-farnesil-geranil-acetona) y se tratan para obtener el compuesto deseado.

10

En la 6,10,14,18,22,26,30,34,38,42,46-undecametil-heptatetracontadodecaeno-5,9,13,17,21,25,29,33,37,41,45-ona-2 utilizada en la reacción anterior, el contenido en forma trans es del 82 % con respecto al doble enlace de la posición 5 más próxima al grupo carbonilo pero todos los demás enlaces se encuentran totalmente en la forma trans. Se trata de cristales blancos con un punto de fusión de 41°C.

15

En 15 ml de n-hexano se disuelven 7,7 g del producto resultante y se purifica utilizando una columna de vidrio rellena con 300 g de gel de sílice en n-hexano, por adsorción cromatográfica (como eluyente se utiliza una mezcla disolvente de benceno al 20 % en n-hexano) para obtener 7,1 g del compuesto deseado en forma de producto puro.

20

Rendimiento: 87,1 %.

25

Punto de fusión: 39°C (cristales blancos).

Análisis elemental para $C_{62}H_{100}O_2$:

Calculado : C, 84,83; H, 11,52 %

Encontrado: C, 84,86; H, 11,49 %

30

(b) Diversas observaciones espectrales

Espectro de masas: M^+ 876.

1

Espectro infrarrojo: $\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1}

Espectro de RMN : aparece absorción debida a un grupo etilo.

5

En los siguientes ejemplos se describirán las recetas que utilizan uno de los compuestos de esta invención, 1-etoxicarbonil-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decametil-nonatriacontadecaeno-1,5,9,13,17,21,25,29,33,37 (denominado en lo que sigue "decaprenoato de etilo").

EJEMPLO 18 (Cápsulas)

10

Decaprenoato de etilo	5 g
Celulosa cristalina fina	80 g
Almidón de maíz	20 g
Lactosa	22 g
Polivinilpirrolidona	<u>3 g</u>
Total	130 g

15

Los componentes anteriores se granulan por el método habitual y se introducen en 1000 cápsulas de gelatina dura. Cada cápsula contiene 5 mg de decaprenoato de etilo.

EJEMPLO 19 (polvo)

20

Decaprenoato de etilo	50 g
Celulosa cristalina fina	400 g
Almidón de maíz	<u>550 g</u>
Total	1000 g

25

El decaprenoato de etilo se disuelve en acetona y se adsorbe en celulosa cristalina fina seguido de secado. El producto seco se mezcla con almidón de maíz y se forma un preparado en polvo por el método acostumbrado para obtener un polvo que contiene 5 % de decaprenoato de etilo.

30

1

EJEMPLO 20 (Tabletas)

Decaprenoato de etilo	5 g
Almidón de maíz	10 g
Azúcar purificada	20 g
Carboximetilcelulosa cálcica	10 g
Celulosa cristalina fina	40 g
Polivinilpirrolidona	5 g
Talco	<u>10 g</u>
Total	100 g

5

10

El decaprenoato de etilo se disuelve en acetona y se adsorbe en celulosa cristalina fina, seguido de secado. El producto seco se mezcla con almidón de maíz, azúcar purificada y carboximetilcelulosa cálcica. A la mezcla se agrega una solución acuosa de polivinilpirrolidona como ligante y se realiza la granulación por un método habitual. Después se agrega talco como lubricante de los gránulos y estos últimos se configuran en tabletas, cada una de ellas con un peso de 100 mg y un contenido en decaprenoato de etilo de 5 mg.

15

20

EJEMPLO 21 (inyección)

Decaprenoato de etilo	10 g
Nikkol HCO-60	37 g
Aceite de sésamo	2 g
Cloruro sódico	9 g
Propilenglicol	40 g
Solución tampón de ácido fosfórico (0,1M, pH 6,0)	100 ml
Agua destilada	<u>el resto</u>
Total	1000 ml

25

30

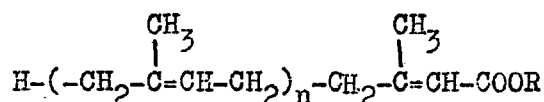
Se mezcla el decaprenoato de etilo con el Nikkol HCO-60,

1 el aceite de sésamo y la mitad del propilenglicol y la mez-
cla se calienta a unos 80°C para formar una solución. Des-
pués se agrega a la solución anterior una solución del tam-
pón de ácido fosfórico, cloruro sódico y el resto del pro-
5 pilenglicol en agua destilada a unos 80°C, para formar 1000
ml de una solución acuosa. Esta última se introduce en ampollas con una capacidad de 2 ml. Las ampollas se cierran por fusión y se esterilizan por calefacción. Cada ampolla contiene 20 mg.

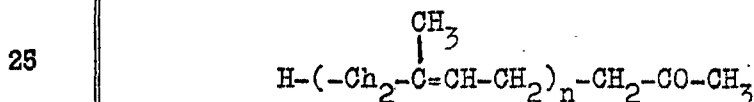
10 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

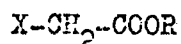
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de ácido poliprenilcarboxílico útil como ingrediente activo de agentes hipotensores representado por la
15 siguiente fórmula general:



20 donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o arilo y n es un número entero de 6 a 11, cuyo procedimiento se caracteriza porque consiste en hacer reaccionar una poliprenilacetona representada por la siguiente fórmula química:



donde n es el definido anteriormente, con un reactivo de wittig obtenido por reacción de un ácido α -halogenoacético representado por la siguiente fórmula general:



30 donde X es un átomo de halógeno y R es el definido anterior-

1 mente, con un compuesto de fósforo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 6 y R es un grupo etilo.

5 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 7 y R es un grupo etilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 8 y R es un grupo etilo.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 9 y R es un grupo metilo.

10 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 9 y R es un grupo etilo.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 9 y R es un grupo n-butilo.

15 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 9 y R es un grupo t-butilo.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 9 y R es un grupo vinilo.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 9 y R es un grupo ciclohexilo.

20 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 9 y R es un grupo fenilo.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 10 y R es un grupo etilo.

25 13. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde n es 11 y R es un grupo etilo.

14. 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 UN COMPUESTO DE ACIDO POLIFRENILCARBOXILICO.



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

5 Madrid 26 de mayo de 1977
 BERNARDO UNGRIA
 P.P.



10

15

20

25

~~30~~