

20 JUL 1978

ES

11	NUMERO	466004	10	A2
21	FECHA DE PRESENTACION	16-1-78		

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



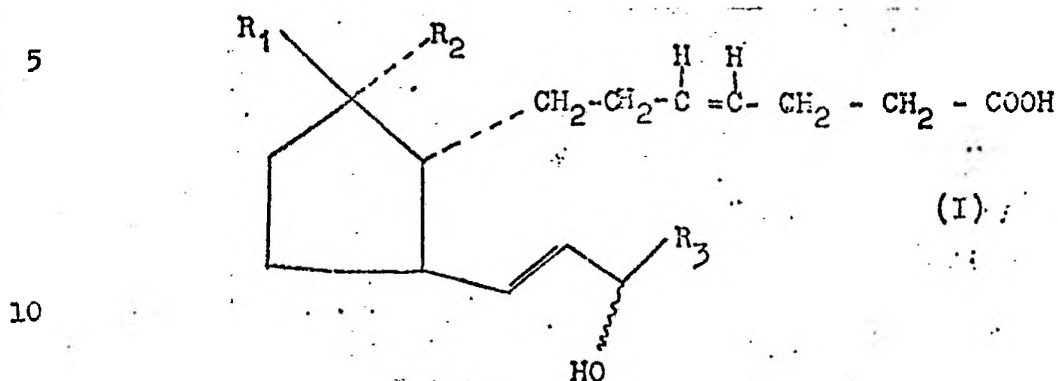
ESPAÑA

CERTIFICADO DE ADICION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 02 366.1	21-1-77	Rep.Fed.AL.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07C // A61K	Nº 434.590
64 TITULO DE LA INVENCIÓN		
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 434.590", presentada el 10 de Febrero de 1975, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos"		
71 SOLICITANTE (ES)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 77/F OOS
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck, Dr. Ulrich Lerch, Dr. Hermann Teufel y Dr. Bernward Schölkens		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		(P.- 67.836)

MCG.

1 Son objeto de la patente principal española nº
434.590, derivados de prostaglandinas de la fórmula gene
ral I



en la cual:

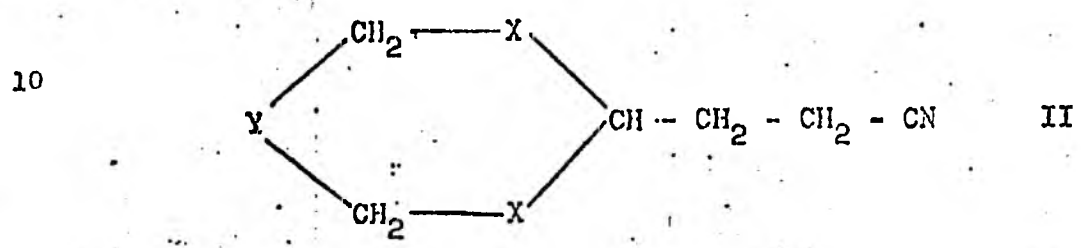
R_1 y R_2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso
hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R_1 y R_2 diferen-
tes.

15 R_3 significa un radical alcohilo saturado, de cadena
recta o ramificada, con 1 a 10 átomos de carbono, que
puede estar sustituido, por su parte, con un radical
o-alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono en el alcohilo,
20 con un radical o-arilo, con un radical o-furilo o con
un radical o-bencilo, que, por su parte, pueden estar
sustituídos, en cada caso, con uno o varios grupos
alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, o un radical ci-
cloalcohilo saturado con 3 a 7 miembros en el anillo
25 o un radical arilo o furilo, que por su parte pueden
estar sustituidos con uno o varios grupos alcohilo con

1 a 3 átomos de carbono, y sus sales, fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, y ésteres.

Es objeto de la patente principal, además, un procedimiento para la preparación de derivados de prostaglandinas de la fórmula I, que se caracteriza porque

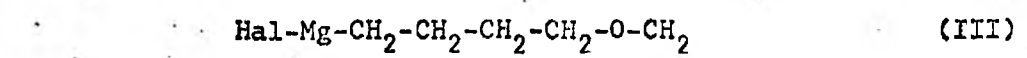
a) se hace reaccionar un acetal de la fórmula II



en la cual X significa oxígeno o azufre e Y significa un grupo $-\text{CH}_2-$ o un grupo

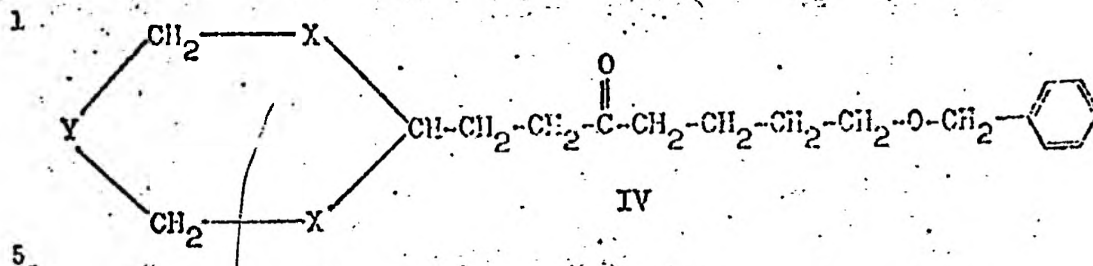


o un enlace simple, con un compuesto de Grignard de la fórmula III



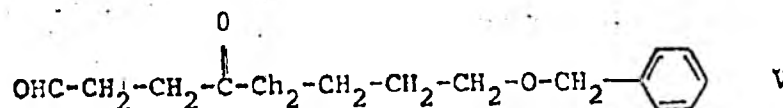
en la cual Hal significa cloro o bromo, para formar una acetal-cetona de la fórmula IV

25

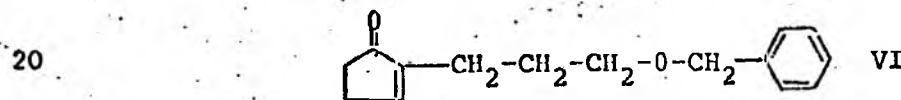


en la cual X e Y tienen los mismos significados que en la fórmula II,

10 b) la acetal-cetona de la fórmula IV, obtenida, se transforma de una manera usual para acetales o tioacetales, en la aldehido-cetona de la fórmula V



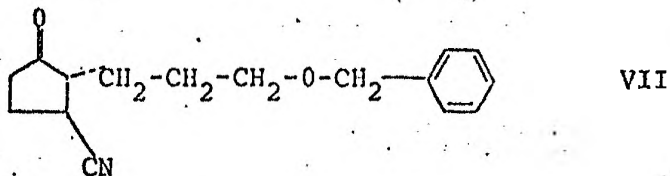
15 c) la aldehido-cetona de la fórmula V, obtenida, se somete a una condensación aldólica catalizada por ácido o por álcali, formándose la cetona insaturada de la fórmula VI



d) la cetona insaturada de la fórmula VI, obtenida, se hace reaccionar, en condiciones alcalinas, con iones cianuro, obteniéndose la cianocetona de la fórmula VII

25

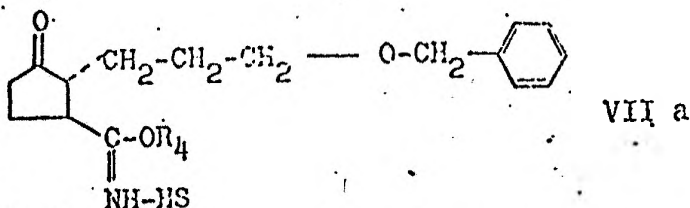
1



5

e) la cianocetona de la fórmula VII obtenida, se transforma con ácido alcohólico anhidro, pasando por la sal de iminoéter de la fórmula VIIa

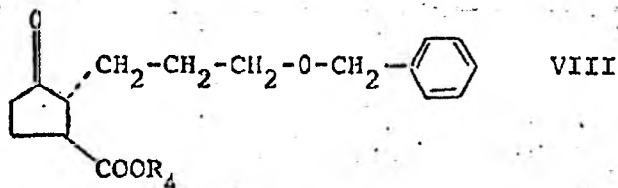
10



15

en la que S significa un radical de ácido inorgánico y R_4 significa un radical alcohilo inferior con 1 a 5 átomos de carbono, y por subsiguiente hidrólisis, en el éster de la fórmula VIII

20

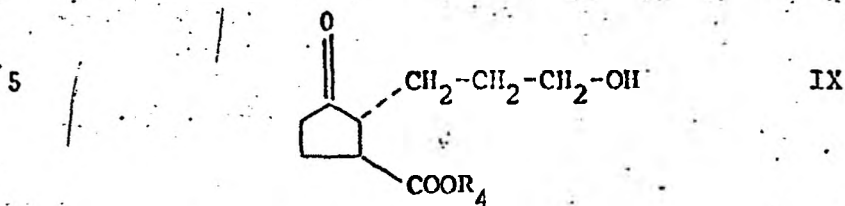


en la que R_4 tiene el significado mencionado para la fórmula VIIa,

25

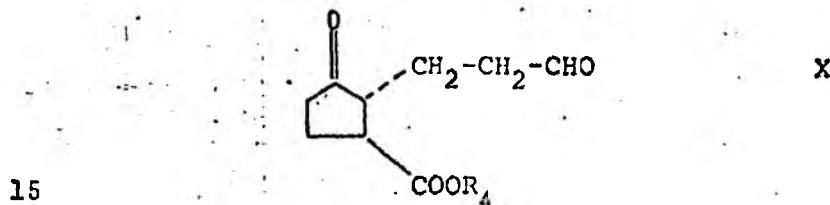
f) el éster de la fórmula VIII obtenido, se hidrogena

1 en presencia de catalizadores, para la separación de la agrupación benciléter, obteniéndose un éster-alcohol de la fórmula IX



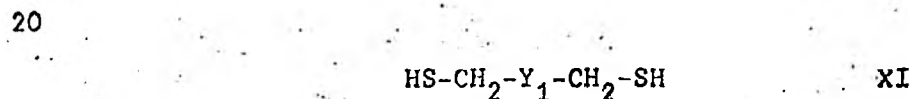
en la que R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula VIII,

10 g) el éster-alcohol de la fórmula IX, obtenido, se oxida para formar un aldehído de la fórmula X



en la que R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula VIII,

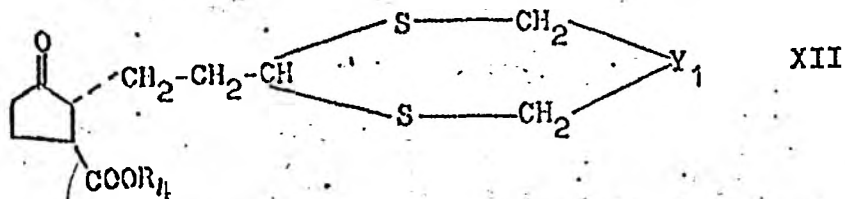
h) el aldehído de la fórmula X, obtenido, se hace reaccionar selectivamente con un ditiol de la fórmula XI



en la que Y_1 significa $\text{-CH}_2\text{-}$ o un grupo $\text{-C-(CH}_3)_2\text{-}$ o un enlace simple, en presencia de catalizadores ácidos, para formar un tioacetal de la fórmula XII

25

1



5

en la que R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula X,

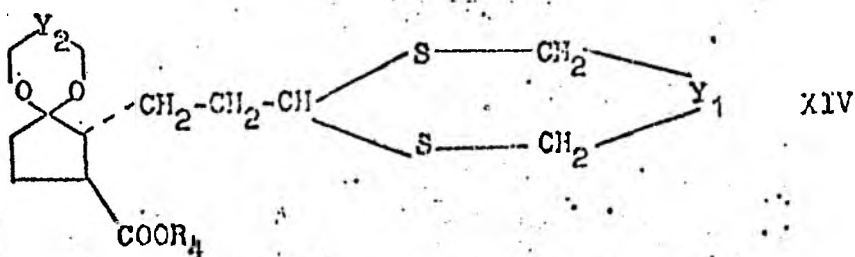
i) el tioacetal de la fórmula XII obtenido, se transforma, por cetalización catalizada por ácido, con un glicol de la fórmula XIII

10



en la que Y_2 tiene el mismo significado que el radical Y_1 mencionado para la fórmula XII, en un cetal-tioacetal de la fórmula XIV

15



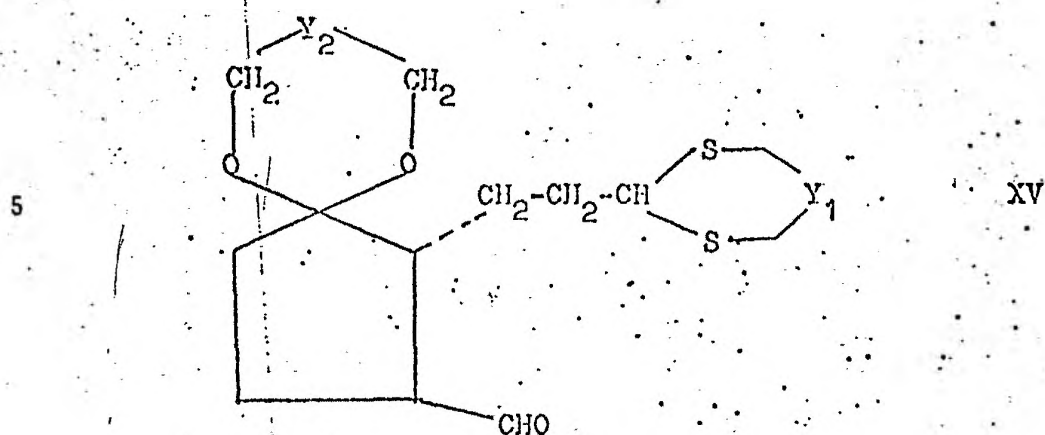
20

en la que Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes, y R_4 tiene el mismo significado que en la fórmula X,

j) el cetal-tioacetal de la fórmula XIV, obtenido, se reduce con un hidruro metálico complejo, en disolventes -

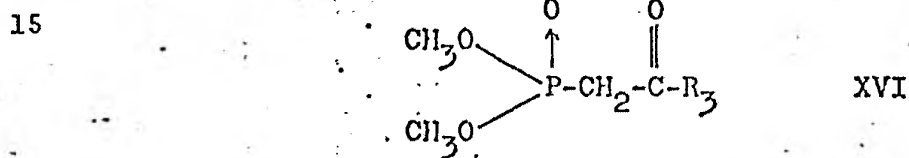
25

1 apróticos, para formar un aldehido de la fórmula XV



10 en la que Y_1 e Y_2 tienen los mismos significados que en la fórmula XIV,

k) el aldehido de la fórmula XV obtenido, se hace reaccionar con un fosfonato de la fórmula XVI

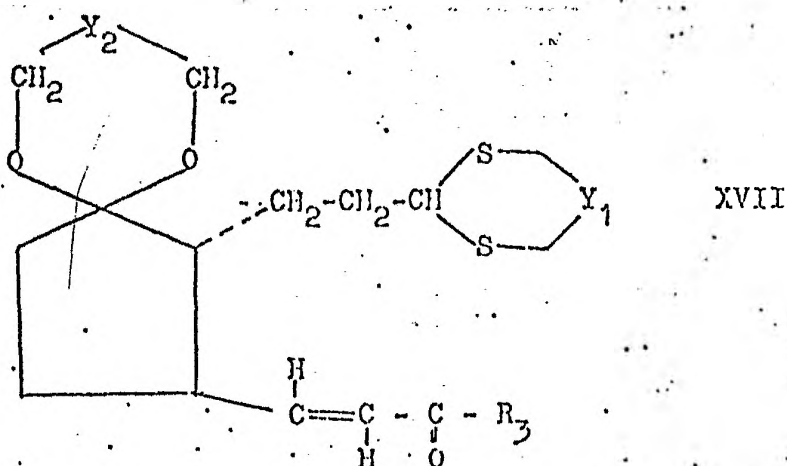


20 en la que R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula XVII

25

1

5



10

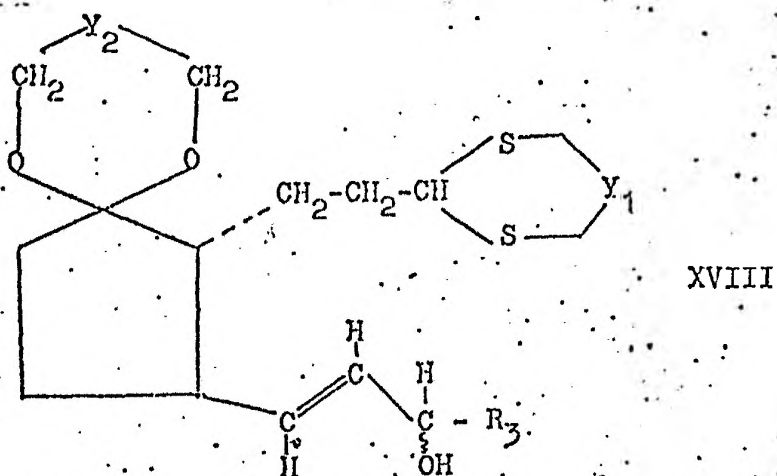
en la que Y_1 e Y_2 tienen los mismos significados que en la fórmula XIV, y R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula I,

15

- 1) la cetona de la fórmula XVII, obtenida, se reduce con un hidruro metálico complejo, para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula XVIII

20

25



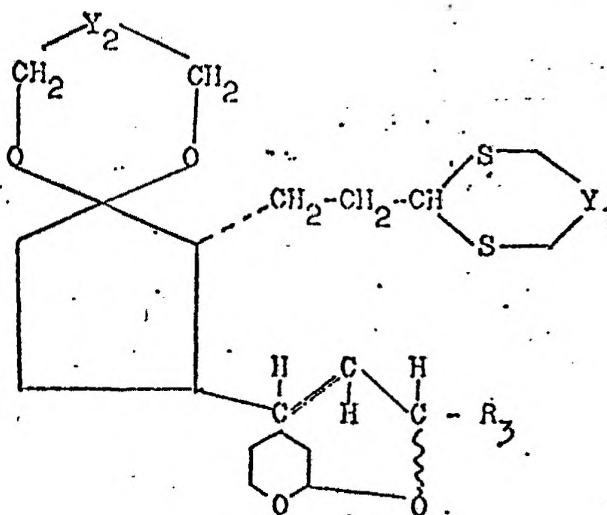
1

en la que Y_1 e Y_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula XVII,

5

m) el alcohol de la fórmula XVIII, obtenido, se transforma, como mezcla de epímeros o después de separar los epímeros, mediante reacción por adición de 2,3-dihidropirano catalizada por ácido, en un tetrahidropiranoléter de la fórmula XIX

10



XIX

15

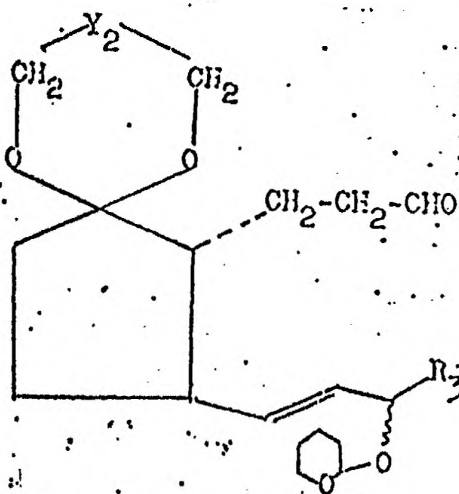
en la que Y_1 e Y_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula XVII,

20

n) el éter de la fórmula XIX, obtenido, se transforma, por calentamiento con un yoduro de alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono en un disolvente aprótico polar, en presencia de un agente de fijación de ácidos, en un aldehídoéter de la fórmula XX

25

1



5

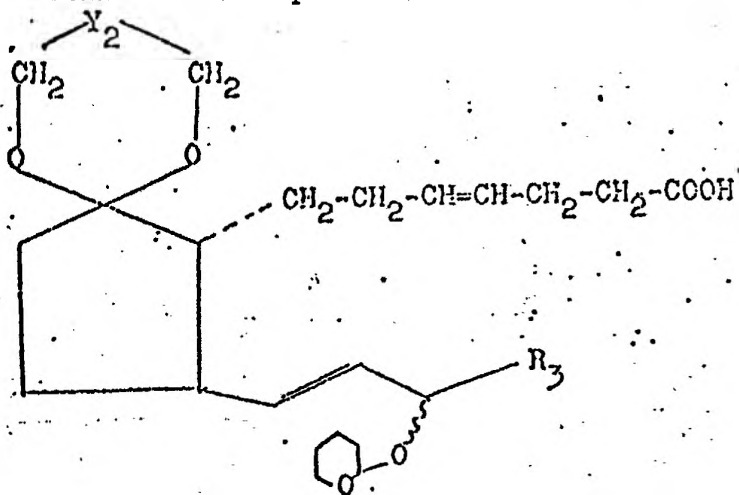
XX

10

en la que Y_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula XVII,

c) el aldehído-éter de la fórmula XX, obtenido, se hace reaccionar con la ílida de bromuro de 4-carboxipropil-trifenilfosfonio, en una solución de hidruro sódico en dimetil sulfóxido para formar un ácido de la fórmula XXI

15



20

XXI

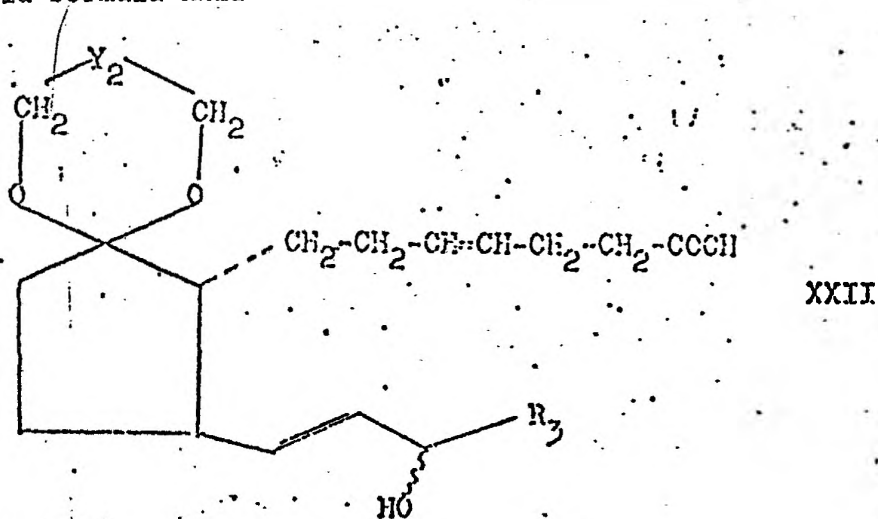
25

en la que Y_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula XVII, y

1

p) el grupo protector tetrahidropiranyléter en el compuesto de la fórmula XXI, obtenido, se separa mediante hidrólisis ácida moderada, obteniéndose un alcohol de la fórmula XXII

5



10

15

20

25

en la que Y_2 y R_3 tienen los mismos significados que en la fórmula XVII y, después, se elimina la agrupación cetal en el alcohol de la fórmula XXII, mediante hidrólisis moderada catalizada por ácido, o por trans cetalización en presencia de un gran exceso de una cetona, o se realiza la separación de ambos grupos protectores, mediante hidrólisis ácida moderada en una sola etapa y, eventualmente, el compuesto de la fórmula I, así obtenido, en que R_1 y R_2 significan conjuntamente oxígeno, se reduce con un hidruro metálico complejo, para formar un compuesto de la fórmula I, en la que R_1 y R_2 significan hidrógeno o hidroxilo, y los compuestos de la fórmula I, en caso de que se

1

desea, se transforman en las sales fisiológicamente compatibles, o en sus ésteres.

5

Los compuestos de acuerdo con la invención, descritos, se distinguen por propiedades espasmógenas, broncodilatadoras, hipotensoras, inhibidoras de la secreción de jugos gástricos, luteolíticas y abortivas, y por lo tanto pueden ser utilizados como medicamentos.

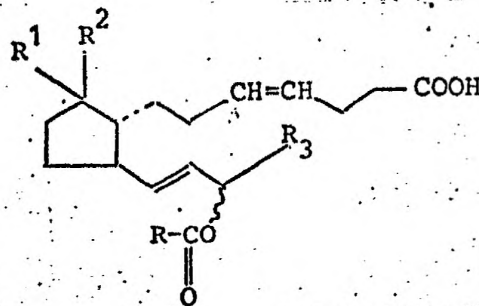
10

En una forma de realización adicional de la invención, se ha encontrado ahora que se puede llegar a compuestos con efecto farmacológico reforzado y más diferenciado, esterificando el grupo hidroxilo alílico en el átomo de carbono 15 de los compuestos I, con ácidos carboxílicos inferiores. La sorprendente influencia diferenciadora y reforzadora del efecto, que tiene la esterificación, es especialmente pronunciada en los preparados con efecto hipotensor.

15

Por ello, son objeto de la invención compuestos análogos de las prostaglandinas de la fórmula general XXIII . .

20



XXIII

25

1 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados menciona
dos para la fórmula I de la patente principal, y R
significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol
de cadena recta o ramificada, con hasta 10 átomos de
5 carbono,

y sus sales fisiológicamente compatibles con bases or-
gánicas e inorgánicas, así como sus ésteres fisiológi-
camente compatibles.

10 Para R^3 se prefieren los radicales menciona
dos en la patente principal como preferentes. Para R
se prefieren grupos alcohol de cadena recta o ramifi-
cada con hasta 4 átomos de carbono.

15 Como sales y ésteres se prefieren, asimis-
mo, los mencionados especialmente en la patente prin-
cipal.

20 El procedimiento para la preparación de los
compuestos de acuerdo con la invención se caracteriza
porque los compuestos de la fórmula I, cuyos radicales
 R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, se transfor-
man por reacción con agentes de acilación adecuados, en
compuestos de la fórmula XXIII, cuyos radicales R^1 y R^2
significan conjuntamente oxígeno, y estos compuestos se
reducen eventualmente para formar compuestos de la fórmu-
la XXIII, en la que uno de los radicales R^1 y R^2 signi-
25 fica un grupo hidroxilo y el otro significa un átomo de

1

hidrógeno.

5

10

Como agente de acilación se consideran los ácidos carboxílicos libres así como sus derivados reactivos. En el caso de utilizarse el ácido carboxílico, la reacción se realiza, preferentemente, en este ácido como disolvente, a temperaturas comprendidas entre 0 y 70°C. En algunos casos, es ventajoso tamponar la solución de reacción para evitar reacciones secundarias. (Véase J.E. Pike, F.H. Lincoln, W.P. Schneider, J. Org. Chem. 34, 3553 (1969)).

15

20

Para la acilación se pueden utilizar, además, los correspondientes halogenuros de ácidos carboxílicos o anhídridos de ácidos carboxílicos. Entonces, la reacción se realiza, preferentemente, en disolventes apróticos, en presencia de una base, a temperaturas comprendidas entre 0 y 80°C. Para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, se considera, además, la reacción de los alcoholes con las correspondientes cetonas. Esta reacción se realiza, igualmente, en disolventes apróticos, a la temperatura ambiente.

25

Para la preparación de los compuestos de la fórmula XXIII, en los que uno de los radicales R^1 y R^2 significa un grupo hidroxilo y el otro significa hidrógeno, se reducen los derivados de ácidos 9-ceto-15-acil

1 oxi-prostadienicos, preparados según el procedimiento
anterior. Como agentes reductores se consideran para
ello, sobre todo, hidruros complejos, que son capaces
5 de reducir un grupo cetónico, sin atacar a grupos éster
o carboxílicos. En tal caso, se ha acreditado especial-
mente la utilización de borohidruro sódico en metanol/
agua como disolvente.

Los ácidos libres de la fórmula XXIII pueden
eventualmente ser transformados según los procedimien-
10 tos usuales, en las correspondientes sales o ésteres.

Los compuestos, obtenidos por este procedimien-
to, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Se ca-
racterizan, especialmente, por un efecto hipotensor,
que es claramente superior al de los compuestos de par-
15 tida no acilados. Los efectos secundarios sobre la mus-
culatura lisa, indeseables para el efecto hipotensor,
no se observaron hasta ahora en estos casos. A causa de
los efectos farmacológicos, los compuestos de acuerdo
con la invención pueden ser utilizados como medicamen-
20 tos.

Pueden pasar a utilizarse en forma de sus
soluciones o suspensiones acuosas o también disueltos
o suspendidos en disolventes orgánicos farmacológica-
mente inocuos, tales como alcoholes monovalentes o
25 polivalentes, por ejemplo, etanol, etilenglicol o

1 glicerina; aceites, como, por ejemplo, aceite de girasol
o aceite de hígado de bacalao; éteres, como por ejemplo,
diethylenglicoldimetiléter; o también poliéteres, tales
como, por ejemplo, polietilenglicoles; o, también, en
5 presencia de otros vehículos o excipientes polímeros
farmacológicamente inocuos, tales como, por ejemplo, po
livinilpirrolidona.

Como preparados, pueden considerarse las solu-
ciones galénicamente para infusión o para inyección usua
10 les y tabletas, así como preparados administrables por
vía local tales como cremas, emulsiones, supositorios,
y especialmente también aerosoles.

Una utilización adicional de los nuevos com-
puestos reside en la combinación con otras sustancias
15 activas. Además de otras sustancias adecuadas, perte-
necen a ellas, sobre todo:

Diuréticos, tales como, por ejemplo, Furosemi
da, antidiabéticos, como, por ejemplo, Glicodiazina,
Tolbutamida, Glibenclamida, Fenformina, Buformina, Met-
20 formina, agentes circulatorios en el más amplio sentido,
por ejemplo, dilatadores de la coronaria, tales como -
Chromonar o Prenilamina, sustancias hipotensoras tales
como reserpina, α -metil-dopa o Clonidina, o agentes
antiarrítmicos, hipolipidémicos, geriátricos y otros
25 preparados activos sobre el metabolismo psicofármacos,

1 tales como, por ejemplo, Clorodiazepóxido, Diazepam
o Meprobramato así como vitaminas, o prostaglandinas
o compuestos similares a prostaglandinas, así como
5 también antagonistas de prostaglandinas e inhibido-
res de la biosíntesis de prostaglandinas, tales como
por ejemplo agentes antiflogísticos no esteroideos.

Ejemplo 1:

Ácido 9-ceto-15 α -acetoxi-16, 16-dimetil-18-oxa-
-prosta-4,13-dienoico

10 200 mg de ácido 9-ceto-15 α -hidroxi-16,
16-dimetil-18-oxa-prosta-4,13-dienoico se disuelven
en 10 ml de piridina absoluta, se mezclan con 0,2 ml
de anhídrido de ácido acético y se agitan durante 8
horas a 65°C. Seguidamente, se deja enfriar, se vier
15 te la solución enfriada en una mezcla de hielo e hi-
drógeno-fosfato de sodio. La mezcla así obtenida se
extrae varias veces con éter. Las fases etéreas reu-
nidas se secan y se concentran por evaporación. El re
20 siduo se cromatografía sobre una columna de gel de sí-
lice con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético
glacial 80/20/1 como eluyente. Se obtienen 110 mg.
del producto deseado.

25 CD (= cromatografía en capa delgada) (gel
de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo/ácido
acético glacial 60/40/1).

1 Rf ~ 0,22

RMN (60 MHz, CDCl₃)

5 δ 5,7 - 4,9 ppm, Multiplete 5 H
3,3 ppm, Cuartete 2 H
3,0 ppm, Singulete 2 H
2,5 - 0,6 ppm, Protones restantes con
2,0 ppm, Singulete
1,1 ppm, Triplete
10 0,8 y.0,9 ppm, Singulete

Ejemplo 2:

Ester metílico de ácido 9-ceto-15- α -acetoxi-16, 16-
-dimetil-18-oxa-prosta-4,13-dienoico

15 28 mg del compuesto del ejemplo 1 se disuelven
en 10 ml de éter absoluto y hasta aparecer la primera
coloración de amarillo de la solución se mezcla gota a
gota a 0° con diazometano etéreo. Se deja en reposo
durante una hora más a la temperatura ambiente, se des-
20 compone después el exceso de diazometano mediante adi-
ción de algo de ácido acético glacial y, finalmente,
se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen
29 mg del éster deseado.

25 CD (gel de sílice, eluyente, ciclohexano/ace-
tato de etilo/ácido acético glacial 60/40/1)..

1

Rf \sim 0,62

RMN (CDCl₃, 60 MHz)

5

\mathcal{S} 5,8 - 5,0 ppm, 5 H, Multiplete

4,7 ppm, 3 H, Singulete

3,4 ppm, 2 H, Cuartete

3,1 ppm, 2 H, Singulete

2,8 - 0,8 ppm, protones restantes, entre ellos

10

2,1 ppm, Singulete

1,2 ppm, Triplete

1,0 y.0,9 ppm, Singulete

15

20

25

1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 434.590, presentada el 10 de febrero de 1975 por: "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos", caracteri-

15

zadas porque se prepara un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, según las etapas de procedimiento a) hasta p) de la reivindicación 1ª de la patente principal nº 434.590, se hace reaccionar el compuesto obtenido con un agente de acilación, y, eventualmente, se reduce el compuesto obtenido para

20

formar un compuesto de la fórmula XXIII, en la que uno de los radicales R^1 y R^2 significa un grupo hidroxilo y el otro significa hidrógeno y, eventualmente, se transforma un ácido libre de la fórmula XXIII, según un procedimiento usual, en una sal fisiológicamente compatible o en

25

un éster fisiológicamente compatible.

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 434.590, presentada el 10 de febrero de 1975, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos".

5

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

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

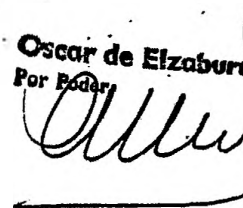
10

Madrid, 07. MAR 1978

P.A.

15

Oscar de Elizaburu
Por Poder



20

25