

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES ⑪ NUMERO ⑫ A2
⑬ 766034
⑭ FECHA DE PRESENTACION
16-1-78

20 DIC. 1978

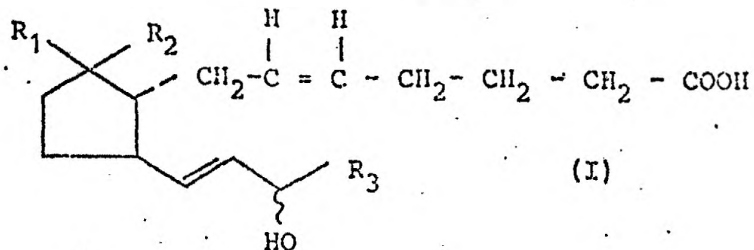
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

1er CERTIFICADO DE ADICION

⑤⑥ PRIORIDADES: ⑤① NUMERO			⑤② FECHA			⑤③ PAIS		
P 27 02 367.2			21-1-77			Rep. Federal Alemana		
⑤④ FECHA DE PUBLICIDAD			⑤⑤ CLASIFICACION INTERNACIONAL			⑤⑥ PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA		
			C07C;A61K			Nº 432.238		
⑤⑦ TITULO DE LA INVENCIÓN								
MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 432.238, presentada el 21 de Noviembre de 1.974, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza".								
⑤⑧ SOLICITANTE (ES)								
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT						(HOE 77/F 007)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana								
⑤⑨ INVENTOR (ES)								
Dr. Wilhelm Bartmann, Dr. Gerhard Beck, Dr. Ulrich Lerch, Dr. Hermann Teufel y Dr. Bernward Schölkens.								
⑤⑩ TITULAR (ES)								
⑤⑪ REPRESENTANTE								
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ						(P.- 67.837)		

1 Son objeto de la patente principal española nº
432.238 derivados de prostaglandinas de la fórmula general

I

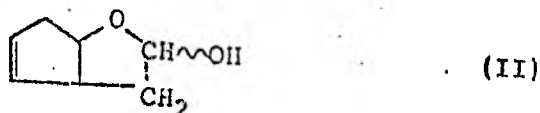


10 en la cual:

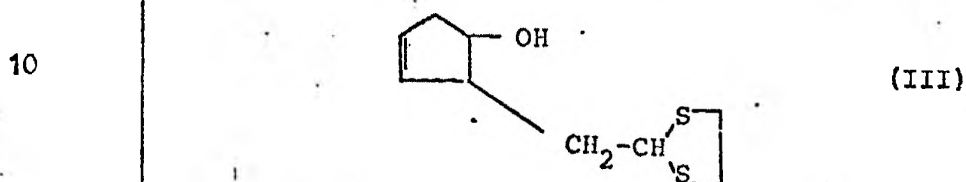
R_1 y R_2 significan, conjuntamente, oxígeno o, en cada caso, hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R_1 y R_2 diferentes, R_3 significa un radical alcohilo saturado, de cadena recta o ramificada, de 1 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar sustituido, por su parte, con un radical O-alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono en el alcohilo, o un radical cicloalcohilo saturado con 3 a 7 miembros en el anillo, o un radical arilo o furilo, los cuales, por su parte, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono, y sus sales con bases orgánicas e inorgánicas, fisiológicamente compatibles.

Además, es objeto de la patente principal, un procedimiento para la preparación de derivados de prostaglandinas de la fórmula I, el cual se caracteriza porque

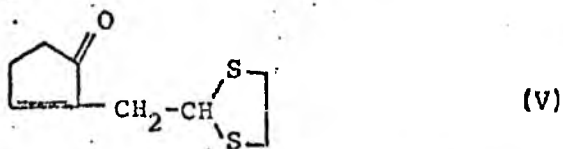
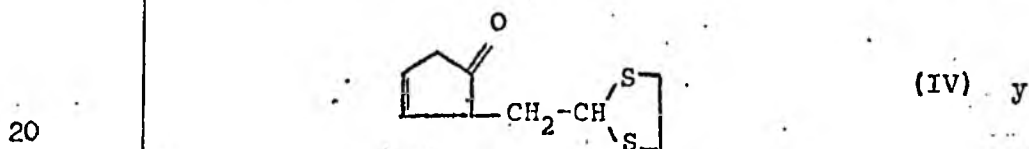
1 a) el lactol de la fórmula II



5 se transforma, en presencia de un catalizador ácido y etilentioglicol, en un disolvente aprótico, a temperaturas comprendidas entre 20 y 140°C, en atmósfera inerte, en el tiocetal de la fórmula III

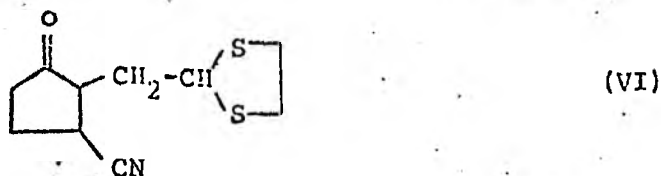


15 b) el tiocetal de la fórmula III se oxida en dimetil sulfóxido con una carbodiimida, en presencia de un catalizador ácido, para formar la mezcla de las cetonas insaturadas isómeras de las fórmulas IV y V,

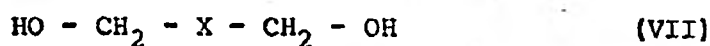


25 c) la mezcla de las cetonas IV y V se hace reaccionar, en

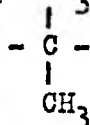
1 condiciones alcalinas, con iones cianuro, isomerizándose la cotona IV para formar la cotona V y formándose, simultáneamente, la cianocetona de la fórmula VI.



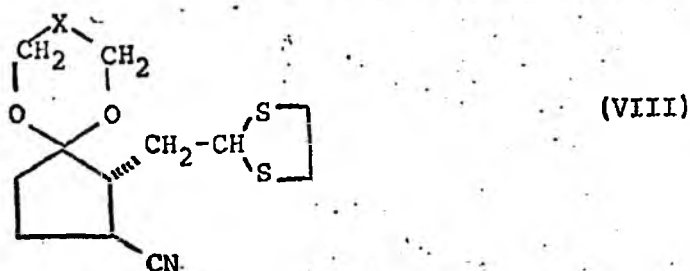
d) la cianocetona de la fórmula VI se calienta, de una manera en sí y de por sí conocida, con un diol de la fórmula general VII



en la que X significa un enlace simple o un grupo CH_2 - o un grupo CH_3 , en presencia de catalizadores ácidos, en un di-

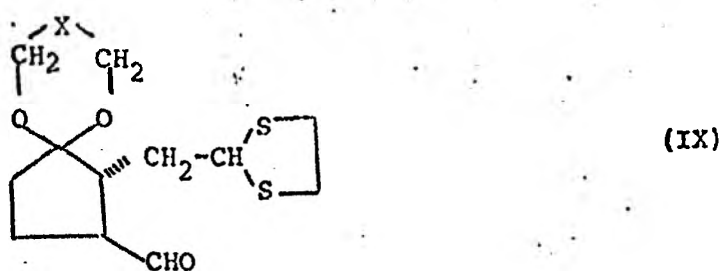


solvente aprótico, obteniéndose cianocetales de la fórmula general VIII

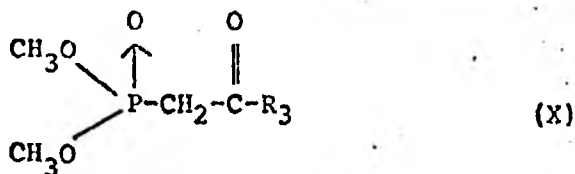


25 e) se reducen compuestos de la fórmula general VIII, de una

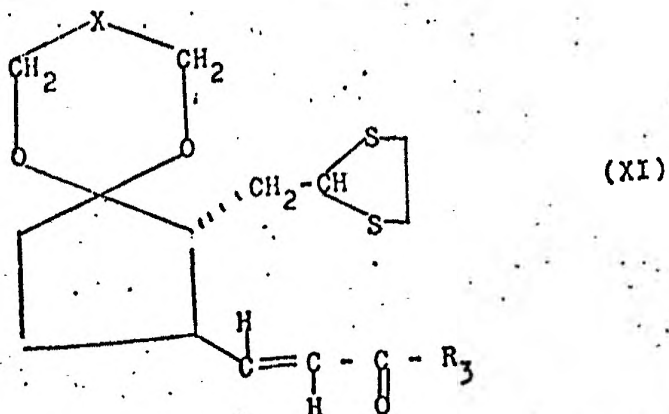
1 manera en sí y de por sí conocida, a temperaturas comprendi-
 das entre -40 y $+40^{\circ}\text{C}$, con 1 a 1,5 moles de un hidruro me-
 5 tállico complejo, en disolventes absolutos, apróticos, para
 formar compuestos de la fórmula general IX



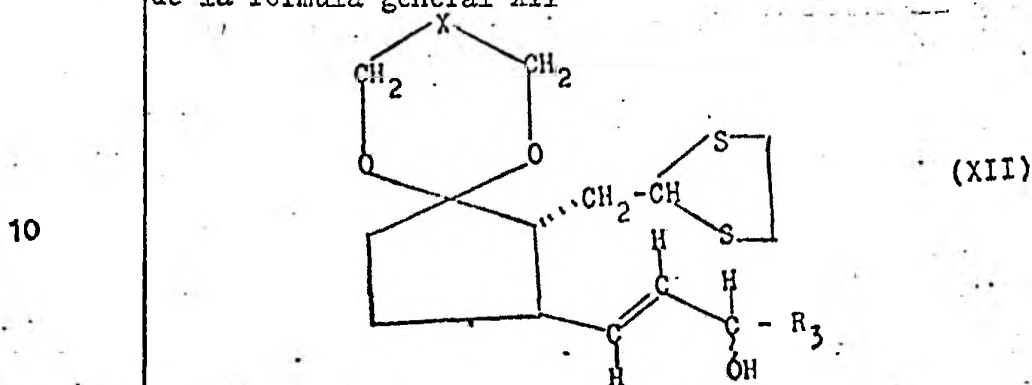
10 en la que X tiene el mismo significado que en la fórmula VII,
 f) se hacen reaccionar los aldehidos de la fórmula general
 IX de una manera en sí y de por sí conocida, con un fosfato
 de la fórmula general X



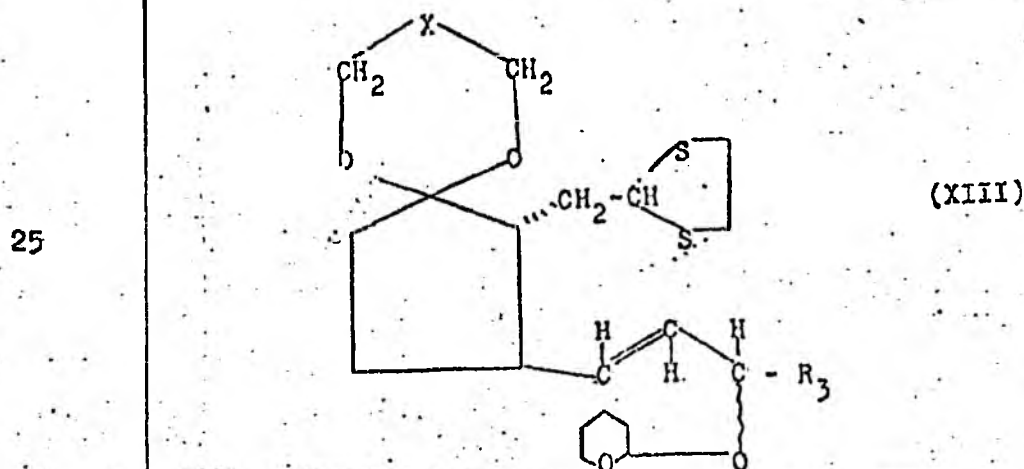
20 en la que R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula I,
 para formar las cetonas insaturadas de la fórmula general XI



- 1 en la que X tiene el mismo significado que en la fórmula VII,
 y R_3 tiene el mismo significado que en la fórmula I,
 g) se reducen las cetonas de la fórmula general XI, de una
 manera en sí y de por sí conocida, con un hidruro metálico
 5 complejo, para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes
 de la fórmula general XII

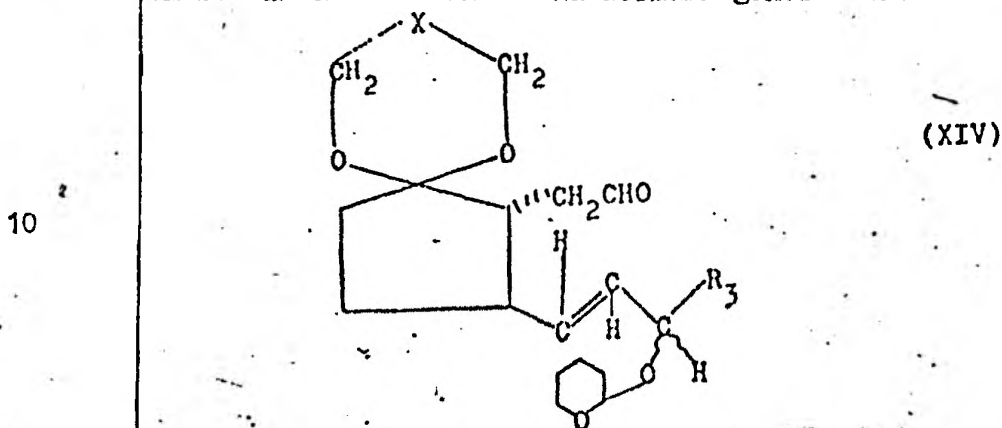


- en la que X y R_3 tienen los mismos significados que en las
 fórmulas VII ó I,
 15 h) se transforman los alcoholes de la fórmula general XII,
 en forma de mezclas de epímeros o después de desdoblamiento
 de los epímeros, mediante reacción por adición catalizada por
 ácido de 2,3-dihidropirano, de una manera en sí y de por sí
 conocida, en los tetrahidropiraniléteres de la fórmula gene-
 20 ral XIII



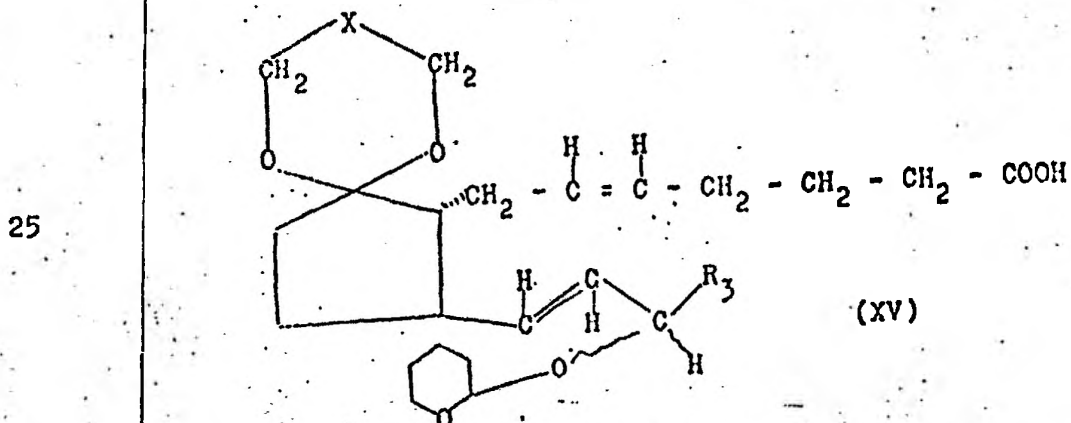
1 en la que X y R₃ tienen los mismos significados que en las fórmulas VII ó I,

5 i) se transforman los éteres de la fórmula general XIII, por calentamiento con yoduro de metilo en acetona o en dimetilformamida, en presencia de un agente de fijación de ácidos, en los aldehídoéteres de la fórmula general XIV



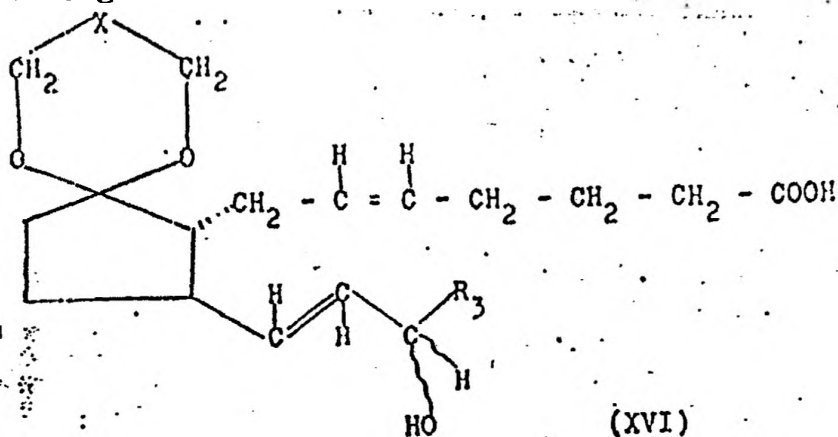
15 en la que X y R₃ tienen los mismos significados que en las fórmulas VII ó I,

20 j) se hacen reaccionar los aldehídoéteres de la fórmula general XIV, de una manera en sí y de por sí conocida, con la sal de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio, en una solución de hidruro sódico en dimetilsulfóxido, para formar los ácidos de la fórmula general XV



1 en la que X y R₃ tienen los mismos significados que en las fórmulas VII ó I,

5 k) se separan los grupos protectores tetrahidropiranyléter de una manera en sí y de por sí conocida, mediante hidrólisis, ácida moderada, obteniéndose de este modo alcoholes de la fórmula general XVI



15 en la que X y R₃ tienen los mismos significados que en las fórmulas VII ó I, y

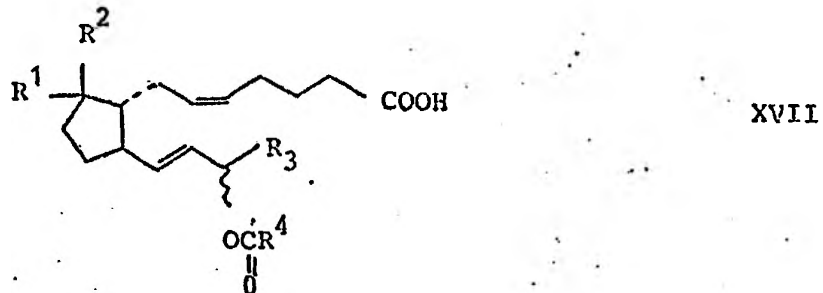
20 l) se elimina, de una manera en sí y de por sí conocida, el grupo cetálico en los alcoholes de la fórmula general XVI, mediante hidrólisis moderada catalizada por ácido, o por transcetalización en presencia de un gran exceso de una cetona y, eventualmente, se reducen los compuestos así obtenidos de la fórmula I, en la que R₁ y R₂ significan conjuntamente oxígeno, para formar compuestos de la fórmula I, en la que R₁ y R₂ significan hidrógeno o un grupo hidroxilo, con un hidruro metálico complejo y, en caso de que se desee, se transforman en las sales fisiológicamente compatibles.

25

1 Los compuestos de acuerdo con la invención, descri-
 2 tos, se distinguen por propiedades espasmógenas, broncodi-
 3 latadoras, hipotensoras, inhibidoras de la secreción de ju-
 4 gos gástricos, luteolíticas y abortivas, y pueden ser em-
 5 pleados, por lo tanto como medicamentos.

6 En otra forma de realización de la invención, se ha
 7 encontrado ahora que se pueden llegar a compuestos con un
 8 efecto farmacológico reforzado y más diferenciado, esterifi-
 9 cando el grupo hidroxilo alílico junto al átomo de carbono
 10 15 de los compuestos de la fórmula I de la patente princi-
 11 pal, con ácidos carboxílicos inferiores. La sorprendente
 12 influencia diferenciadora y reforzadora del efecto, que tie-
 13 ne la esterificación, es especialmente pronunciada en los
 14 preparados con efecto hipotensor.

15 Por ello, son objeto de la presente invención com-
 16 puestos análogos de prostaglandinas de la fórmula general



17 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados menciona-
 18 dos para la fórmula I de la patente principal, y R⁴ sig-
 19 nifica un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol de ca-
 20 dena recta o ramificada con hasta 10 átomos de carbono, y
 21
 22
 23
 24
 25

1 las sales fisiológicamente compatibles de los ácidos libres
y sus ésteres con alcoholes de cadena recta o ramificada
con hasta 4 átomos de carbono en la parte de alcohol.

5 Para R^3 sirven los radicales mencionados como
preferentes en la patente principal. Para R^4 se prefieren
grupos alcohilo de cadena recta o ramificada con hasta 4
átomos de carbono:

10 El procedimiento para la preparación de los com
puestos de acuerdo con la invención se caracteriza porque
los compuestos de la fórmula I de la patente principal,
cuyos radicales R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno,
se hacen reaccionar con agentes de acilación, y los com
puestos obtenidos se reducen eventualmente para formar com
puestos de la fórmula XVII, en la que uno de los radicales
15 R^1 y R^2 significa un grupo hidroxilo y el otro significa un
átomo de hidrógeno.

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

25 Para la acilación se pueden emplear, además, los

1 correspondientes halogenuros de ácidos carboxílicos o anhídri-
dos de ácidos carboxílicos. La reacción se realiza entonces,
preferentemente, en disolventes apróticos, en presencia de
una base, a temperaturas entre 0 y 80°C. Para la preparación
5 de los compuestos de acuerdo con la invención, se considera
además la reacción de los alcoholes con las correspondientes
cetenas. Esta reacción se realiza igualmente en disolventes
apróticos, a la temperatura ambiente.

10 Para la preparación de los compuestos de la fórmula
la XVII, en los que uno de los radicales R^1 y R^2 significa
un grupo hidroxilo y el otro significa hidrógeno, se redu-
cen los derivados de ácido 9-ceto-15-aciloxi-prostadienoico
preparados según el procedimiento anterior. Como agentes re-
ductores se consideran, para ello, sobre todo, hidruros com-
15 plejos que son capaces de reducir un grupo cetónico, sin
atacar a grupos éster o carboxílicos. En tal caso se ha acre-
ditado especialmente la utilización de borohidruro sódico
en metanol/agua como disolvente.

20 Los ácidos libres de la fórmula XVII pueden ser
transformados, eventualmente, según el procedimiento usual,
en las correspondientes sales o ésteres.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen
propiedades farmacológicas valiosas. Se distinguen por un
efecto broncodilatador, inhibidor de la secreción de jugos
gástricos, luteolítico, abortivo y, especialmente, por un

1 efecto hipotensor, que es claramente superior al de los com-
puestos de partida no acilados. Los efectos secundarios so-
bre la musculatura lisa, indeseables para el efecto hipoten-
sor, no se habían observado hasta ahora en estos casos. De-
5 bido a los efectos farmacológicos, los compuestos de acuer-
do con la invención pueden ser empleados como medicamentos.

Pueden pasar a utilizarse en forma de sus solucio-
nes o suspensiones acuosas o, también, disueltos o suspendi-
dos en disolventes orgánicos farmacológicamente inocuos, ta-
les como alcoholes monovalentes o polivalentes, por ejemplo,
10 etanol, etilenglicol o glicerina, aceites, tales como, por
ejemplo, aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao,
éteres, tales como por ejemplo, dietilenglicol dimetiléter
o, también, poliéteres, como, tales por ejemplo, polietilen-
15 glicol o, también, en presencia de otros vehículos políme-
ros farmacológicamente inocuos, como por ejemplo, polivinil-
pirrolidona.

Como preparados pueden considerarse las soluciones
para infusión o para inyección y las tabletas, galénicas
20 usuales, así como preparados administrables por vía local,
tales como cremas, emulsiones, supositorios, y especialmen-
te también aerosoles.

Una utilización adicional de los nuevos compuestos
reside en la combinación con otras sustancias activas. Junto
25 a otras sustancias adecuadas, pertenecen a éstas, sobre todo

1 diuréticos, tales como, por ejemplo, Furosemida; antidiabé-
ticos, tales como, por ejemplo, Glicodiazina, Tolbutamida,
Glibenclamida, Fenformina, Buformina, Metformina; agentes
5 circulatorios en el más amplio sentido, por ejemplo dilata-
dores de la coronaria, tales como Chromonar o Pronilamina;
sustancias hipotensoras tales, como reserpina, α -metil-do-
pa o Clonidina; o antiarrítmicos; agentes hipolipidémicos;
geriátricos y otros preparados activos sobre el metabolismo;
psicofármacos, tales como, por ejemplo, Clordiazepóxido,
10 Diazepam o Meprobramato, así como vitaminas, o prostaglan-
dinas o compuestos similares a prostaglandinas, así como
también antagonistas de prostaglandinas e inhibidores de la
biosíntesis de prostaglandinas, tales como, por ejemplo, an-
tiflogísticos no estereoidales.

15

Ejemplo 1

Acido 9-ceto-15 α -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-5,13-
-dienoico

20

210 mg de ácido 9-ceto-15 α -hidroxi-16,16-dimetil-
-18-oxa-prosta-5,13-dienoico se disuelven en 10 ml de piri-
dina 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 vierte la solución enfriada en una mez-
cla de hielo e hidrogenofosfato de sodio. La mezcla así ob-
tenida se extrae varias veces con éter. Las fases etéreas

25

1 reunidas se secan y se concentran por evaporación. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo/ácido glacial 80/20/1 como eluyente. Se obtienen 115 mg del producto deseado.

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

Rf \sim 0,25

RMN (60 MHz, CDCl₃)

10 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
 15 1,1 ppm, Triplete
 0,8 y 0,9 ppm, Singuletes

Ejemplo 2

Ester metílico de ácido 9-ceto-15 α -acetoxi-16,16-dimetil-18-oxa-prosta-5,13-dienoico

20 35 mg del compuesto del ejemplo 1 se disuelven en 10 ml de éter absoluto y, hasta la primera coloración de amarillo de la solución se mezcla gota a gota, a 0°C, diazometano etéreo. Se deja en reposo durante una hora más a la temperatura ambiente, se descompone luego el exceso de diazometano mediante adición de algo de ácido acético glacial

25

1 y se concentra finalmente por evaporación en vacío. Se obtienen 32 mg del éster deseado.

CD (gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60/40/1).

5 Rf ~ 0,60

RMN (CDCl₃, 60 MHz

5,8 - 5,0 ppm, 5 H, Multiplete

4,7 ppm, 3 H, Singulete

3,4 ppm, 2 H, Cuartete

10 3,1 ppm, 2 H, Singulete

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

2,1 ppm, Singulete

1,2 ppm, Triplete

1,0 y 0,9 ppm, Singuletes

15

20

25

1

5

REIVINDICACIONES

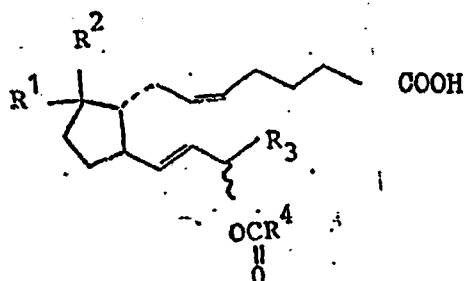
10

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:

15

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 432.238, presentada el 21 de Noviembre de 1974, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no se presentan en la naturaleza", teniendo estos compuestos la fórmula XVII

20



25

XVII

30
22098

en la que R¹, R² y R³ tienen los significados mencionados para la fórmula I de la patente principal, y R⁴ significa

1 un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo de cadena recta
o ramificada con hasta 10 átomos de carbono, así como de
sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas
e inorgánicas, y sus ésteres con alcoholes de cadena recta
5 o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, caracterizadas
porque, según las etapas de procedimiento a) hasta k) de
la reivindicación 1ª de la patente principal, se prepara un
compuesto de la fórmula XVI de dicha patente principal,
también según la patente principal se separa el grupo cetá-
10 lico en un compuesto de la fórmula XVI mencionada, median-
te hidrólisis moderada catalizada por ácido o por transe-
talización, en presencia de un gran exceso de una cetona,
de una manera en sí y de por sí conocida, y el compuesto
de fórmula I, así obtenido, en que R_3 tiene el significado
15 mencionado para la fórmula I, y R_1 y R_2 significan conjun-
tamente oxígeno, se hace reaccionar con un agente de acila-
ción, y el compuesto de la fórmula XVII obtenido se redu-
ce eventualmente para formar un compuesto de la fórmula
XVII, en la que uno de los radicales R_1 y R_2 significa un
20 grupo hidroxilo y el otro significa hidrógeno, y, en caso
de que se desee, un ácido libre de la fórmula XVII se trans-
forma, según procedimientos conocidos, en una sal o un és-
ter fisiológicamente compatible.

25 2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-
tente principal nº 432.238, presentada el 21 de Noviembre
de 1974, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos
compuestos análogos de ácidos protanoicos que no se presen-
tan en la naturaleza".

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

1

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

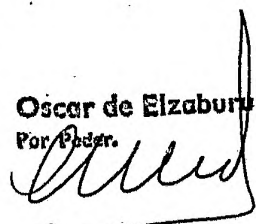
5

Madrid, 27. SET. 1978

P.A.

10

Oscar de Elzaburu
Por Poder.



15

20

25

30
220978

JGA