



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

- 5 OCT. 1978

PATENTE DE INTRODUCCION

19 ES	11 21	NUMERO 467123	10 A3
22	FECHA DE PRESENTACION 20 FEB. 1978		

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K
------------------------	---

54 TITULO DE LA INVENCIÓN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE PROSTAGLANDINAS
--

56 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente Francesa nº 2.346.332
--

71 SOLICITANTE (ES) LABAZ

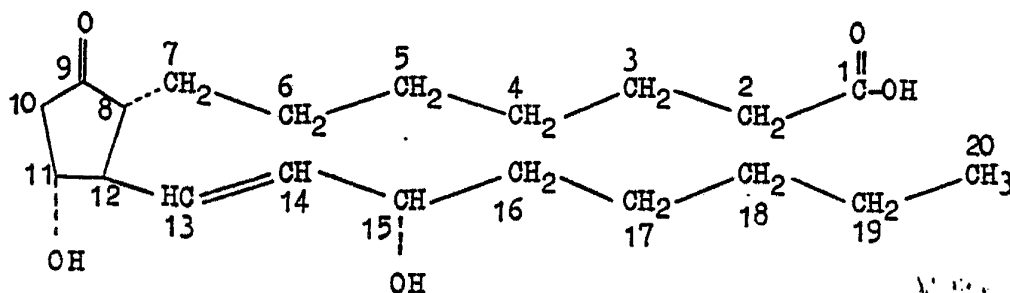
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenue Pierre ler de Serbie, 39, F-75008 Paris, Francia

72 INVENTOR (ES)

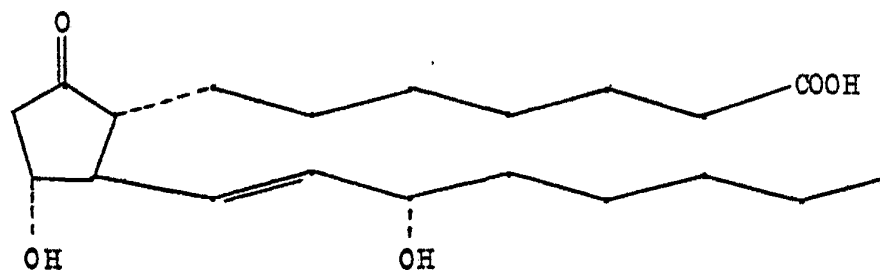
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

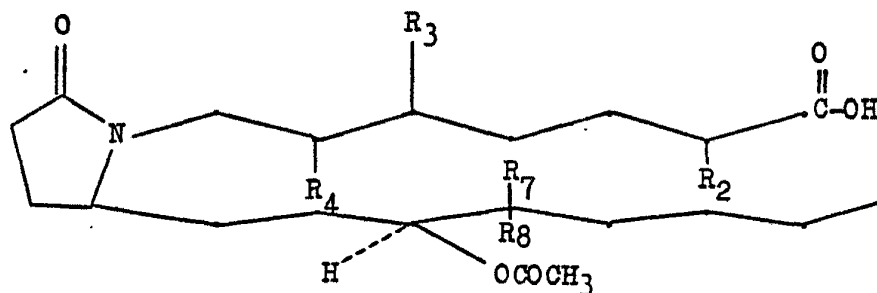
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar prostaglandinas y, en particular, para preparar nuevos compuestos relacionados en estructura con la prostaglandina E₁ que tiene la fórmula estructural:



La prostaglandina E₁ se abrevia normalmente como "PGE₁". De acuerdo con la práctica común, la fórmula de PGE₁ se puede escribir también como:



Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, son aquellos correspondientes a la fórmula general:



5 en la que R₂, R₃ y R₄, que son iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o metilo y R₇ y R₈, cuando son diferentes, representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, ó R₇ y R₈, cuando son iguales, representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono.

10 Una clase de compuestos que cae dentro de la definición de la fórmula I, consiste en los derivados de prostaglandinas representados por dicha fórmula I en donde R₂, R₃ y R₄, con cada uno hidrógeno o metilo y R₇ y R₈, cuando son diferentes, son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, o R₇ y R₈, cuando son idénticos, son cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de
15 que al menos uno de los grupos R₂, R₃ y R₄ sea metilo.

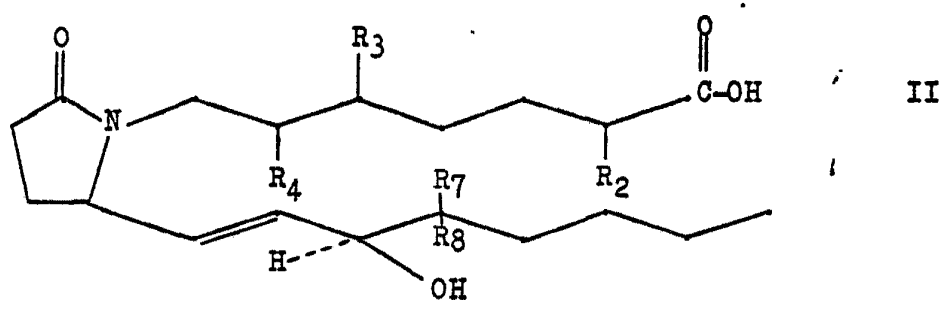
El compuesto preferido preparado por el proceso de la invención es el siguiente: DL-*W*-carboxi-1-hexil-5-(3'-acetoxi-1'-octen(E)-11)-2-pirrolidinona ó DL-8-aza-11-deoxi-15-O-acetil-PGE₁.

20 Los compuestos de fórmula I poseen centros isoméricos y, de este modo, se pueden producir como isómeros ópticos, isómeros de posición o mezclas de estos isómeros. Las mezclas de estos isómeros se pueden resolver, si se desea, en etapas adecuadas mediante métodos conocidos para los expertos en la
25 técnica, para obtener los respectivos isómeros individuales.

Debe entenderse que estos isómeros, así como sus mezclas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener por reflujo de un ácido de fórmula general:

5

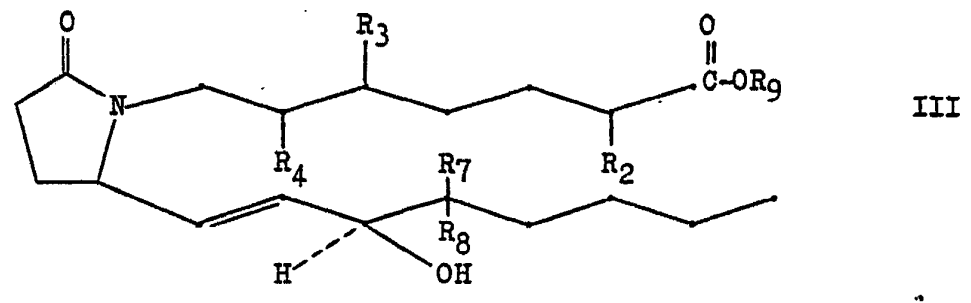


10

en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 se definen como en la fórmula I, con ácido acético acuoso, lo cual proporciona el compuesto requerido de fórmula I.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar por saponificación en un medio alcohólico, tal como metanol, de un éster de fórmula general:

15



20

en la que R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 se definen como anteriormente y R_9 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada C_{1-7} , efectuándose la saponificación por medio de un álcali, por ejemplo NaOH, seguido por hidrólisis de la sal de metal alcalino resultante del compuesto de fórmula III por medio de un ácido fuerte, tal como HCl, para formar el compuesto requerido.

25

Los compuestos de fórmula III, en donde R_2 , R_3 , R_4 , R_7 y R_8 representan cada uno hidrógeno, son compuestos conocidos que han sido descritos junto con su proceso de preparación en la Patente francesa No. 2.304.340. Los otros compuestos de

30

fórmula III se pueden preparar de acuerdo con el método indicado en dicha Patente francesa.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención han resultado poseer valiosas propiedades farmacológicas. La mayoría de estas propiedades son características de las prostaglandinas naturales en general y de la prostaglandina E₁, también conocida como PGE₁, en particular. Por ejemplo, los derivados de prostaglandina obtenidos por el procedimiento de la invención han demostrado que ejercen una acción de contracción sobre los músculos intestinal y uterino lisos, un efecto hipotensivo y vasodilatador, así como una acción inhibidora de la secreción gástrica y de la agregación de plaquetas. Igualmente, se ha encontrado que los derivados de prostaglandina obtenidos por el procedimiento de la invención tienen, además de sus otras propiedades, una actividad broncodilatadora capaz de utilizarse particularmente en el tratamiento de asma y estados patológicos que afectan al sistema respiratorio.

Durante varios años, las prostaglandinas han despertado un interés particular a niveles farmacológicos y terapéuticos. Las mismas son de hecho compuestos naturales que están muy ampliamente distribuidos en los tejidos de mamíferos y de las cuales se han aislado varias a partir de líquidos seminales humanos.

Las prostaglandinas tienen una gama de actividad muy amplia, que parece resultar de su influencia sobre la síntesis de monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (AMP cíclico).

De acuerdo con su configuración química, tienen diversas acciones farmacológicas, tales como hipertensiva, hipotensiva o anti-ulcerogénica o, en función de la parte del cuer

po relacionado, tienen un efecto estimulante o relajante sobre el músculo liso, llegando a ser evidentes todas estas acciones a dosis muy estrechamente relacionadas.

Esta falta de especificidad sobre la parte de prostaglandinas naturales es en adición responsable de la mayoría de los efectos secundarios que las mismas pueden producir.

De las prostaglandinas naturales, la prostaglandina referida anteriormente y conocida como PGE₁, parece encontrarse entre las más activas, como ha sido demostrado en *Chimie Therapeutique* 1, 34 (1969). La PGE₁ es, por ejemplo, capaz de estimular al músculo liso intestinal y uterino, causar vasodilatación y broncodilatación, reducir la secreción gástrica e inhibir la agregación de plaquetas a dosis infinitesimales, del orden de un nanogramo.

Sin embargo, la PGE₁ tiene ciertas desventajas que son inherentes en las prostaglandinas naturales, debido a su falta de especificidad.

Por ejemplo, la PGE₁, por su acción espasmogénica sobre el canal alimentario, producirá ciertos efectos secundarios tales como náuseas, vómitos y diarrea.

Por consiguiente, es deseable disponer de una prostaglandina sintética que muestra una mayor especificidad con respecto a la acción terapéutica, eliminando con ello ciertas desventajas de la PGE₁, especialmente las indicadas anteriormente.

Los compuestos obtenidos por el proceso de la invención consiguen este objetivo. De hecho, los ensayos farmacológicos realizados con estos compuestos y con fines comparativos con PGE₁, han demostrado que los compuestos de fórmula I, del mismo modo que PGE₁, contraen los músculos lisos intestinal y uterino, dilatan los vasos sanguíneos así como los bronquios,

disminuyen la presión arterial e inhiben la secreción gástrica. Sin embargo, los compuestos de la invención funcionan de un modo mucho más específico que la PGE₁, a nivel bronquial y son generalmente más activos, como agentes broncodilatadores, que la PGE₁.

5

Los compuestos obtenidos por la invención son capaces también de utilizarse terapéuticamente en el tratamiento de estados patológicos que afectan al sistema respiratorio, especialmente asma, con prácticamente ninguno de los efectos secundarios indicados anteriormente en relación a la PGE₁.

10

Los derivados de prostaglandina E₁ que tienen un átomo de nitrógeno en la posición 8, son ya conocidos.

En la Patente francesa No. 2.304.340 se describe DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ y sus ésteres, que se presentan como teniendo una acción de contracción sobre los músculos lisos intestinales y uterinos, un efecto vasodilatador así como una acción inhibidora de la secreción gástrica.

15

En adición, la DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ y sus ésteres, resultan poseer una acción broncodilatadora que es mucho más específica que la de PGE₁.

20

Sin embargo, se descubrió sorprendentemente que los compuestos de la invención son en general más activos que DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

En adición, se ha encontrado también que la acción broncodilatadora de los compuestos de la invención es todavía más específica que la de DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

25

En consecuencia, cuando se utilizan terapéuticamente en el tratamiento de estados patológicos que afectan al sistema respiratorio, los compuestos de la invención presentarán probablemente menos efectos secundarios que DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

30

Independientemente de su utilidad farmacológica, los derivados de 2-pirrolidinona de la invención tienen además ciertas ventajas con respecto a la PGE₁, particularmente con respecto a la PGE₁, particularmente con respecto a su preparación.

La PGE₁, al ser un producto natural, se puede obtener, por ejemplo, mediante extracción de materiales naturales, especialmente de glándulas vesiculares de abejas, bofes de cerdos e incluso de plasma seminal humano. Es evidente que tales fuentes de suministro permitirán solamente la obtención de este producto en cantidades limitadas y con el empleo de instalaciones costosas, que tendrán el efecto de aumentar el costo del producto en un grado sustancial.

Adicionalmente, la producción de PGE₁ por una vía sintética no puede conseguirse sin considerables dificultades debido a los varios centros de asimetría presentes en la molécula, con el resultado de que se multiplica el número de etapas en la preparación del compuesto, con el consecuente aumento del costo de fabricación.

La síntesis de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, evita prácticamente estas dificultades.

Su estructura química más simple que, de hecho, elimina la asimetría en las posiciones de átomos de carbono 8 y 11 de PGE₁, tiene el resultado de facilitar la síntesis química. Por otra parte, los productos de partida requeridos para la preparación de los compuestos de la invención se pueden obtener fácilmente y, por consiguiente, será posible preparar los compuestos de la invención en cantidades mucho mayores que las que son posibles a partir de tejidos naturales como en el caso de PGE₁.

Estas importantes ventajas inherentes en la preparación de los compuestos según la invención, contribuirán a su demostrada preferencia con respecto a PGE_1 .

5 A continuación se ofrecen los resultados de un número de ensayos farmacológicos realizados con el siguiente compuesto obtenido por el procedimiento de la invención: DL-8-aza-11-deoxi-15-O-acetil- PGE_1 .

Este compuesto se denomina a continuación El Compuesto.

10 Estos ensayos farmacológicos, realizados en comparación con PGE_1 y DL-8-aza-11-deoxi- PGE_1 , muestran la naturaleza marcadamente específica de la acción de los compuestos de fórmula I sobre los tubos bronquiales.

15 En cada uno de estos experimentos, el compuesto ensayado se utilizó en forma de soluciones etanólicas diluidas con agua destilada.

I. Acción espasmogénica sobre intestinos o úteros aislados

Para esta finalidad se utiliza la técnica de MAGNUS [Arch. Ges. Physiol. 102, 123 (1904)].

20 Se encuentra que, en el íleo de un cobayo, El Compuesto no produce espasmo alguno a una dosis de 10^{-3} g/ml de baño, mientras que al utilizar PGE_1 y DL-8-aza-11-deoxi- PGE_1 las dosis de 10^{-6} g/ml y 5×10^{-3} g/ml respectivamente son suficientes para obtener espasmos de igual intensidad.

25 Esto significa que las propiedades espasmogénicas del compuesto de la invención son extremadamente débiles y son al menos de 1.000 veces más débiles que las de PGE_1 y al menos 5 veces más débiles que las de DL-8-aza-11-deoxi- PGE_1 .

30 Utilizando en el útero de una rata, que había sido bloqueado previamente al ciclo estral por medio de estilboestrol,

se encontró que PGE₁ contraía este órgano de una manera intensa y regular a una dosis de $0,3 \times 10^{-5}$ g/ml, mientras que es necesario introducir en el baño una dosis 200 veces mayor, es decir $0,6 \times 10^{-3}$ g/ml de DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ con el fin de obtener un espasmo equivalente. Por el contrario, El Compuesto es totalmente inactivo a una dosis de 10^{-3} g/ml como agentes espasmogénicos.

II. Acción cardiovascular

Se investiga, de forma convencional, en perros, el efecto de distintas dosis del compuesto de la invención, de PGE₁ y de DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ sobre la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca.

Administrado intravenosamente, a una dosis de 0,5 a 1 μ g/kg, PGE₁ causa inmediatamente una hipotensión arterial sistémica que tiene un efecto tanto sobre la presión sistólica como diastólica.

La presión media se reduce, en función del animal, entre 5 y 21 % de su valor inicial, mientras que llega a ser aparente una moderada taquicardia sinusal.

Con respecto a DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁, se observa que, administrada intravenosamente y en dosis comprendidas entre 5 y 50 μ g/kg, este compuesto produce los mismos efectos que la PGE₁ sobre el sistema cardiovascular,

Con respecto al Compuesto, se observa que a dosis por debajo de 300 μ g/kg no aparece efecto inhibitorio alguno sobre la frecuencia cardíaca y presión arterial.

Cuando se administra en la arteria femoral de perros en una dosis de 0,01 μ g/kg, la PGE₁ aumenta el flujo arterial en +173 %, mientras que 1 μ g/kg de DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ causa una variación de +115 % del flujo inicial.

Con respecto al Compuesto de la invención, se observa que no ocurre variación alguna del flujo arterial después de la administración, por la misma vía, de 50 μ /kg del Compuesto

5 A dosis de 100 μ /kg del Compuesto, se registra una ligera variación del flujo arterial pero sin ningún significado estadístico.

Estos resultados demuestran que el compuesto de la invención es mucho menos activo sobre el sistema cardiovascular que PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

10 III. Actividad broncodilatadora sobre el cobayo

Para esta finalidad se utiliza la técnica desarrollada por KONZETT & ROSSLER (Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1940, 195, 71-74), siendo acetilcolina el agente promotor del espasmo.

15 Los resultados obtenidos con El Compuesto en comparación con PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁, se ofrecen en la siguiente Tabla.

Los porcentajes de reducción del broncoespasmo se calculan en tiempos diferentes después de la administración intravenosa de 10 μ g/kg del compuesto bajo estudio.

T A B L A

Compuesto	% de reducción del broncoespasmo después de:
	<u>5 minutos</u>
El Compuesto	51
DL-8-aza-11-deoxi-PGE ₁	43
PGE ₁	37

30

TABLA (Continuación)

Compuesto	% de reducción del broncoespasmo después de:
	<u>10 minutos</u>
El Compuesto	34
DL-8-aza-11-deoxi-PGE ₁	28
PGE ₁	6
	<u>15 minutos</u>
El Compuesto	6
DL-8-aza-11-deoxi-PGE ₁	0
PGE ₁	0

15 Estos resultados demuestran que los compuestos son más activos que PGE₁ y generalmente más activos que DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

20 En adición, y juzgando los resultados farmacológicos globales, parece ser que la acción broncodilatadora del compuesto de la invención es más específica que la de PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁.

 Igualmente, se observará que los compuestos son todavía activos como agentes broncodilatadores después de que PGE₁ y DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ han cesado de ejercer su efecto.

25 Las composiciones farmacéuticas y veterinarias pueden prepararse en cualquier forma que sea adecuada para su administración en terapia humana y veterinaria. Para facilitar la administración, la composición se preparará normalmente en una forma de unidad de dosificación adecuada al modo deseado de administración, por ejemplo, una tableta comprimida para

30

administración perlingual, una píldora, un polvo, una cápsula, un jarabe para administración oral, una suspensión para administración oral o aerosol, un supositorio para administración rectal, una crema o unguento para aplicación local o una solución o suspensión estéril para administración parenteral.

Las composiciones terapéuticas se preparan de acuerdo con las técnicas conocidas asociando al menos un compuesto de la invención con un diluyente o excipiente adecuado y, si se requiere, conformando la mezcla resultante en la forma de unidad de dosificación deseada. Ejemplos de diluyentes y excipientes adecuados son agua destilada, etanol, talco, estearato de magnesio, almidón y manteca de cacao.

La gama de sustancia activa utilizada puede ser, por ejemplo, de 0,5 a 3.000 μ g diariamente en 1 a 60 inhalaciones de aerosol para asma u otras afecciones del sistema respiratorio.

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de un compuesto de la invención.

En este ejemplo, los resultados analíticos obtenidos del espectro de resonancia magnética nuclear (N.M.R.) comprende las siguientes abreviaturas, que indican:

δ o desplazamiento químico indica la diferencia entre las fuerzas de campo en las cuales se obtienen señales para los núcleos del mismo tipo, tal como el protón, pero situados en un ambiente molecular diferente; ppm, representa partes por millón;

$CDCl_3$, representa cloroformo conteniendo deuterio, utilizado como referencia y como disolvente.

En adición, los valores R_f indicados en el siguiente ejemplo fueron determinados por cromatografía de capa fina uti

lizando una mezcla 20/80 de acetona/cloruro de metileno como disolvente.

EJEMPLO

Preparación de DL-W-carboxi-1-hexil-5-(3'-acetoxi-1'-octen(E)-pil)-2-pirrolidinona ó DL-8-aza-11-deoxi-15-O-acetil-PGE₁

Una mezcla de 0,169 g (0,0005 moles) de DL-W-carboxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-11)-2-pirrolidinona, 10 ml de ácido acético y 10 ml de agua destilada; se calienta bajo reflujo durante 24 horas. El agua y ácido acético se eliminan bajo vacío en presencia de benceno. Esta operación se repite varias veces. A continuación, el residuo se lava varias veces con hexano y las trazas de hexano se eliminan bajo vacío. De esta modo, se obtienen 0,150 g de DL-8-aza-11-deoxi-15-O-acetil-PGE₁.

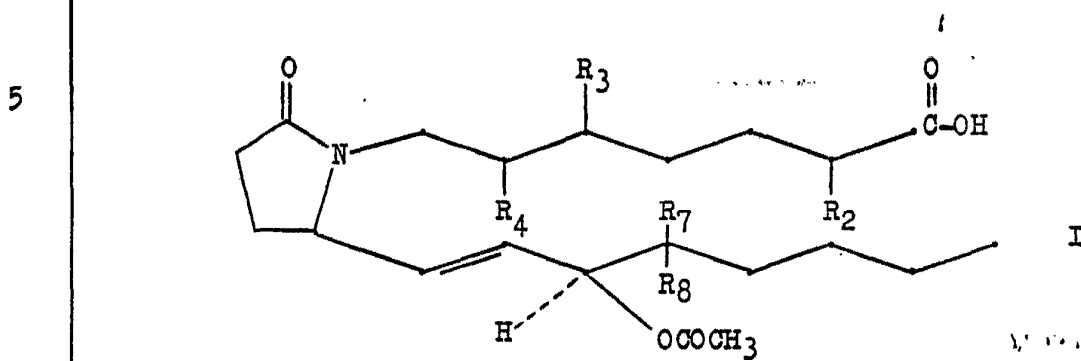
Espectro I.R. (película) : CH₃COO a 1250 cm⁻¹
CO (amida) a 1670 cm⁻¹
CO (ácido) a 1715 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (CDCl₃) δ: = 2,0 ppm (CH₃CO)
= 5,6 ppm (CH=CH)
= 7,4 ppm (COOH)

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

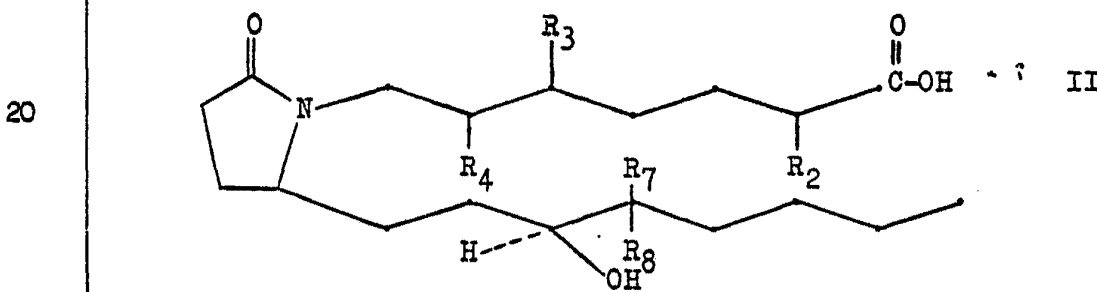
REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento para preparar derivados de prostaglandinas, de fórmula general:



15

en la que R₂, R₃ y R₄, que son iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o metilo y R₇ y R₈, cuando son diferentes, representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, o R₇ y R₈, cuando son iguales, representan cada uno hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono; caracterizado porque se refluje un ácido de fórmula general:



25

en la que R₂, R₃, R₄, R₇ y R₈ se definen como anteriormente, con ácido acético acuoso, para proporcionar el compuesto requerido de fórmula I.

30

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R₂, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno o metilo y R₇ y R₈, cuando son diferentes, son cada uno hidrógeno o un

grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, o R_7 y R_8 , cuando son iguales, son cada uno, hidrógeno o un grupo alquilo de cadena recta con 1 a 3 átomos de carbono, con la condición de que al menos uno de los grupos R_2^1 , R_3 y R_4 sea metilo.

5

3ª.- Procedimiento para preparar derivados de prostaglandinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid 20 FEB. 1978

LABAZ.

J. M. GOMEZ ACEBO Y ROMERO
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz