

369990



369990

MEMORIA DESCRIPTIVA

por

una Patente de Invención,

por veinte años en España,

a favor de

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I.P.T.C.

CLASE C-07 A-61

SUBCLASE C H

THE UPJOHN COMPANY

(sociedad USA)

residente en

KALAMAZOO, Michigan (USA)

301 Henrietta Street

por:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO DE PROSTAGLANDINAS/"

— — — —

INVENTOR: John Edward Pike, de nacionalidad norteamericana.

— — — —

PRIORIDAD: Solicitud Patente USA Serial nº 748158 del día 29 de Julio de 1968.

— — — —



369990

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Esta invención se refiere a un grupo de prostaglandinas E<sub>1</sub>, F<sub>1</sub>, y A<sub>1</sub> que difiere de los compuestos naturales en que tienen substituyentes alquilo o flúor en configuración alfa o beta respecto a la función carboxilo y también cerca del extremo de la porción alquilo terminal. Estos compuestos son útiles para una variedad de propósitos farmacológicos, incluyendo efecto antiulceroso, inhibición de la aglutinación de plaquetas, aumento de la abertura nasal e inducción del parto a término.

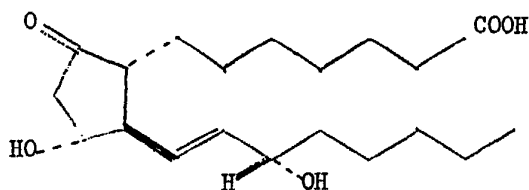


369990

Esta invención se refiere a composiciones de materia y a métodos e intermediarios para su producción. En particular, los diversos aspectos de esta invención se refieren a nuevos análogos de prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ ), a nuevos análogos de prostaglandina  $F_1$  ( $PGF_{1\alpha}$  y  $PGF_{1\beta}$ ), a nuevos análogos de prostaglandina  $A_1$  ( $PGA_1$ ), a nuevos métodos para producir  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$ ,  $PGA_1$  y los nuevos análogos de los mismos y a nuevos intermediarios químicos útiles en estos métodos.

El  $PGE_1$  tiene la siguiente estructura:

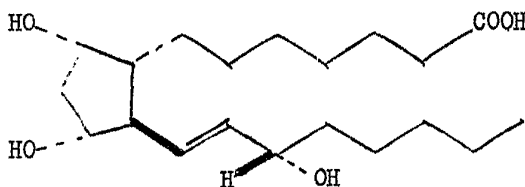
10



I

El  $PGF_{1\alpha}$  tiene la siguiente estructura:

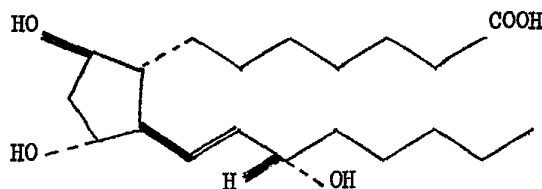
15



II

El  $PGF_{1\beta}$  tiene la siguiente estructura:

20



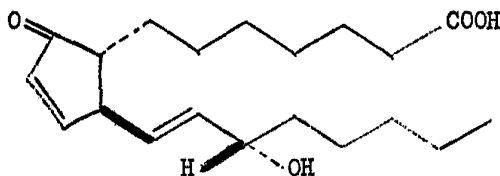
III

25



369990

El  $\text{PGA}_1$  tiene la siguiente estructura:



IV

5

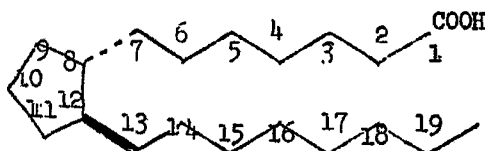
Para la discusión de la estereoquímica de  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{1\beta}$  y  $\text{PGA}_1$ , ver Nature 212, 38 (1966).

10

En las fórmulas I, II, III y IV, como también en las fórmulas que se indicarán más adelante, las uniones con líneas discontinuas al anillo ciclopentano indican sustituyentes en configuración alfa, es decir, debajo del plano del anillo ciclopentano. Las uniones con líneas gruesas al anillo ciclopentano indican sustituyentes de configuración beta, es decir, encima del plano del anillo ciclopentano,

15

El  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{1\beta}$  y  $\text{PGA}_1$  son derivados del ácido prostanóico el cual tiene la siguiente estructura y numeración de los átomos:



V

20

Un nombre sistemático para el ácido prostanóico es ácido 7-[(2 $\beta$ -octil)ciclopent-1 $\alpha$ -il]heptanóico.

25

Los compuestos similares a fórmula V pero con cadena lateral terminada en carboxilo unida al anillo ciclopentano en confi-

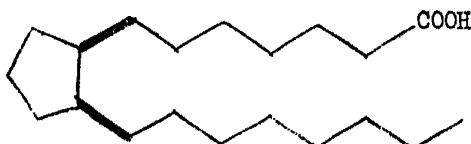
369990

-5-

29



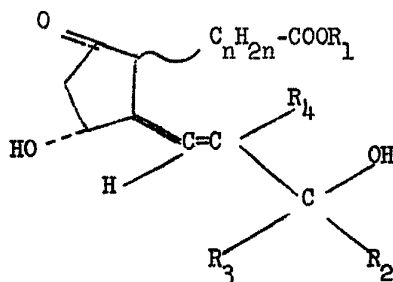
guración beta se designan ácidos 8-iso-prostanóico y tienen la siguiente estructura:



VI

Un nombre sistemático para el ácido iso-prostanóico es ácido 7-[(2β-octil)ciclopent-1β-il]heptanóico.

10 La prostaglandina E y sus análogos producidos de acuerdo con los nuevos métodos de esta invención se representan por la fórmula:



VII

20 en donde  $R_1$  es hidrógeno, alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, fenilo, fenilo sustituido con uno a 3 cloro o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive o etilo sustituido en la posición  $\beta$  con 3 cloro, 2 ó 3 bromo ó 1, 2 ó 3 iodo en donde  $R_2$  es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, sustituido con cero a 3 fluor; en donde  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive: en donde  $C_nH_{2n}$  es alquileno de uno a 8 átomos de carbono

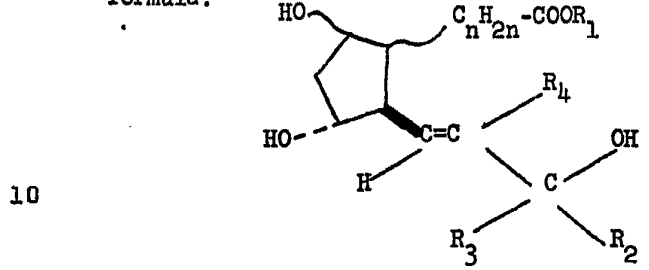
25



360090

1 inclusive, sustituido con cero a 2 fluor; y donde  $\sim$  indica unió  
 de la mitad  $-C_n H_{2n} -COOR_1$  al anillo en configuraci3n alfa o beta y  
 las sales farmacol3gicamente aceptables de los mismos cuando  $R_1$   
 es hidr3geno.

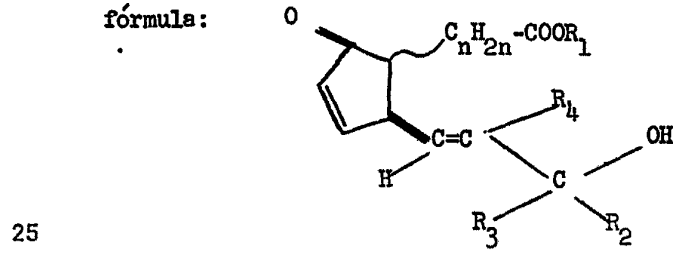
5 La Prostaglandina F y sus an3logos producidos de acuer-  
 do con los nuevos m3todos de esta invenci3n se representan por la  
 f3rmula:



VIII

en donde  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $C_n H_{2n}$  se definen como anteriormente pa-  
 ra la f3rmula VII y la  $\sim$  indica unió de las mitades hidr3xi y  
 $-C_n H_{2n} -COOR_1$  al anillo en configuraci3n alfa o beta y las sales  
 15 farmacol3gicamente aceptables de los mismos cuando  $R_1$  es hidr3geno.  
 Se encuentran incluídos en la f3rmula VIII los compuestos en donde  
 la configuraci3n de las mitades hidr3xi y  $-C_n H_{2n} -COOR_1$  son respec-  
 tivamente  $\alpha, \alpha, \alpha, \beta, \beta, \alpha$  y  $\beta, \beta$ .

20 La Prostaglandina A y sus an3logos producidos de acuer-  
 do con los nuevos m3todos de esta invenci3n se representan por la  
 f3rmula:



IX

369930

-7-



1969

en donde  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $C_nH_{2n}$  se definen como anteriormente para la fórmula VII y  $\sim$  indica unión de la mitad  $-C_nH_{2n}-COOR_1$  al anillo en configuración alfa o beta y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos cuando  $R_1$  es hidrógeno.

5 También se encuentran incluidos entre las fórmulas VII, VIII y IX los isómeros separados en donde la configuración de la cadena lateral hidróxi se halla en la configuración R o S y también la forma racémica (dl) y los enantiómeros ópticamente activos separados (d y l).

10 La fórmula VII representa  $PGE_1$  cuando  $R_1, R_3, R_4$  son cada uno hidrógeno,  $R_2$  es pentilo,  $C_nH_{2n}$  es hexametileno, la unión de  $-C_nH_{2n}-COOR_1$  al anillo ciclopentano se encuentra en configuración alfa y la configuración de la cadena lateral hidroxí es S.

15 La fórmula VIII representa  $PGF_{1\alpha}$  cuando  $R_1, R_3$  y  $R_4$  son cada uno hidrógeno,  $R_2$  es pentilo,  $C_nH_{2n}$  es hexametileno, las uniones de hidróxi y  $-C_nH_{2n}-COOR_1$  al anillo están ambos en configuración alfa y la configuración de la cadena lateral hidróxi es S.

20 La fórmula VIII representa  $PGF_{1\beta}$  cuando  $R_1, R_3$  y  $R_4$  son cada uno hidrógeno,  $R_2$  es pentilo,  $C_nH_{2n}$  es hexametileno, la unión de hidróxi al anillo está en configuración beta, la unión de  $-C_nH_{2n}-COOR_1$  al anillo está en configuración alfa y la configuración de la cadena lateral hidróxi es S.

25 La fórmula IX representa  $PGA_1$  cuando  $R_1, R_3$  y  $R_4$  son cada uno hidrógeno,  $R_2$  es pentilo,  $C_nH_{2n}$  es hexametileno la unión de  $C_nH_{2n}-COOR_1$  al anillo está en configuración alfa y la configuración

369990

-8-



de la cadena lateral hidroxil es S.

Los compuestos abarcados por las fórmulas VII, VIII y IX tienen la cadena lateral  $-\text{CH}=\text{CR}_4\text{CR}_2\text{R}_3\text{OH}$  unida al anillo en configuración beta con una unión trans C=C, mostrándose ambas características en esas fórmulas.

En relación a las fórmulas VII, VIII y IX, ejemplos de alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, son metilo, etilo propilo, butilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, son aquellos indicados anteriormente y pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, que incluyen cicloalquilo alquil sustituido, son ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 2,3-dietilciclopropilo, 2-butilciclopropilo, ciclobutilo, 2-metilciclobutilo, 3-propilciclobutilo, 2,3,4-trietilciclobutilo, ciclopentilo, 2,2-dimetilciclopentilo, 3-pentilciclopentilo, 3-butil terciario-ciclopentilo, ciclohexilo, 4-butil terciario-ciclohexilo, 3-isopropilciclohexilo, 2,2-dimetilciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo y ciclodecilo. Ejemplos de aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, son bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 3-fenilbutilo, 2-(1-naftiletilo) y 1-(2-naftilmetilo). Ejemplos de fenilo sustituido por uno a 3 cloro o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, son p-clorofenilo, m-clorofenilo, o-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, p-tolilo, m-tolilo, o-tolilo, p-etilfenilo, p-butilfenilo terciario,

369990



1 2,5-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo y 2,4-dicloro-3-metilfenilo.

5 Ejemplos de alquileo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, son metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno. hexametileno, heptametileno, octametileno y las formas isómeras de cadena ramificada de los mismos.

10 Ejemplos de alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, sustituidos con uno a 3 flúor, son 2-fluoroetilo, 2-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-fluoropentilo, 4-fluoro-4-metilpentilo, 3-fluoroisheptilo, 8-fluorooctilo, 3,4-difluorobutilo, 4,4-difluoropentilo, 5,5-difluoropentilo y 5,5,5-trifluoropentilo.

15 Ejemplos de alquileo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, sustituidos con uno o 2 flúor, tienen las fórmulas  $-CH_2CHF-$ ,  $-CH_2CF_2-$ ,  $-CH_2CH_2CHFCH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CF_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CHF-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CHF-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CF_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CF_2CH_2CH_2-$ , y  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CF_2-$ .

20 El  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$  y  $PGA_1$  y sus ésteres y sales farmacológicamente aceptables son extremadamente potentes en provocar respuestas biológicas diversas. Por esta razón, estos compuestos son útiles en propósitos farmacológicos. Ver por ejemplo, Bergstrom y col., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) y las referencias allí citadas. Unas pocas de estas respuestas biológicas son disminución de la presión sanguínea arterial sistémica en caso de  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\beta}$  y  $PGA_1$  medido por ejemplo, en ratas anestesiadas (pentobarbital sódico) tratadas con pentolinio, teniendo insertadas cánulas en la aorta y

25



corazón derecho; actividad vasopresora, medidas en forma similar, para  $\text{PGF}_{1\alpha}$  estimulación del músculo liso como se demuestra, por ejemplo, por ensayos en segmentos de ileo de cobayo, duodeno de conejo y colon de gerbo; potencializa la acción de otros estimulantes del músculo liso; actividad antilipolítica demostrada por el antagonismo de la movilización inducida por epinefrina de los ácidos grasos libres o la inhibición de la liberación espontánea de glicerol de panículos de grasa de rata aislados; inhibición de la secreción gástrica en el caso de  $\text{PGE}_1$  y  $\text{PGA}_1$  como se demuestra en perros con secreción estimulada por alimentos o infusión de histamina; actividad sobre el sistema nervioso central; disminución de la adhesividad de las plaquetas sanguíneas demostradas por la adhesividad de las plaquetas a vidrio e inhibición de la aglutinación de plaquetas sanguíneas y formación de trombos inducidas por diversos estímulos físicos, por ejemplo, lesión arterial, y diversos estímulos bioquímicos, por ejemplo, Disfosfato de Adenosina, Trifosfato de Adenosina, serotonina, trombina y colágeno.

Como consecuencia de estas respuestas biológicas, estas prostaglandinas conocidas son útiles para estudiar, prevenir, controlar o aliviar una amplia variedad de enfermedades y afecciones fisiológicas indeseables en aves y mamíferos, incluyendo el hombre, animales domesticados útiles, animales domésticos y especies de zoológico y en animales de laboratorio, por ejemplo, ratones, ratas, conejos, y monos.

Estos compuestos y especialmente  $\text{PGE}_1$ , por ejemplo, son



útiles en mamíferos, incluyendo el hombre, como descongestionantes nasales. Para este propósito los compuestos se usan en una dosis que fluctúa de unos 10  $\mu$ g. a unos 10 mg. por ml. de un vehículo líquido farmacológicamente adecuado o un pulverizable en aerosol, ambos para aplicación tópica.

El  $\text{PGE}_1$  y  $\text{PGA}_1$  son útiles en mamíferos, incluyendo el hombre y ciertos animales útiles, por ejemplo, perros y puercos, para reducir y controlar la secreción gástrica excesiva, reduciendo o evitando así la formación de úlceras gastro-intestinal y acelerando la curación de las úlceras ya presentes en el tracto gastro-intestinal. Para este propósito, los compuestos se inyectan o se infunden por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular en una dosis de infusión que fluctúa de 0.1  $\mu$ g. a unos 50  $\mu$ g. por kg. de peso corporal por minuto o en una dosis diaria total por inyección o infusión que fluctúa de 0.1 a unos 20 mg. por kg. de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta en la edad, peso y afección del paciente o animal y de la frecuencia y vía de administración.

El  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  y  $\text{PGF}_{1\beta}$  son útiles siempre que se desee la aglutinación de plaqueta, reducir el carácter adhesivo de las mismas y quitar o prevenir la formación de trombos en mamíferos, incluyendo el hombre, conejos y ratas. Por ejemplo, estos compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de infartos del miocardio para tratar y prevenir trombosis postoperatoria, para promover que los injertos vasculares se mantengan abiertos



a continuación de la cirugía y para tratar afecciones tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, defectos de la coagulación sanguínea debidos a lipemia y otras afecciones clínicas en las cuales la etiología fundamental se encuentra asociada con desequilibrio lipídico o hiperlipidemia. Para estos propósitos, estos compuestos se administran en forma sistémica, es decir, por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular y para acción prolongada en la forma de implantaciones estériles. Para respuesta rápida, especialmente en situaciones de urgencia, la vía intravenosa de administración es la preferida. Se usan dosis que fluctúan de unos 0.004 a unos 20 mg. por kg. de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y afección del paciente o animal y de la frecuencia y vía de administración.

El  $PGE_1$ ,  $PGA_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$  y  $PGF_{1\beta}$  son especialmente útiles como aditivos a sangre, productos sanguíneos, sustitutos sanguíneos y otros líquidos que se usan en la circulación extracorporea artificial y perfusión de porciones aisladas del organismo, por ejemplo, extremidades y órganos, ya sea unidos al organismo original separados y siendo preservados o preparados para transplantes o unidos a un nuevo organismo. Durante estas circulaciones y perfusiones, las plaquetas aglutinadas tienden a bloquear a los vasos sanguíneos y porciones del aparato circulatorio. Este bloqueo se evita por la presencia de estos compuestos. Para este propósito, el compuesto se agrega gradualmente o en una sola o múltiples porciones a la sangre circulante a la sangre del animal donador, a la

369990<sup>-13-</sup>



porción de organismo perfusionada adherida o separada al recipiente  
o a dos o todos de ellos en una dosis estabilizada total de unos  
0.001 a 10 mg. por litro de líquido circulante. Estos compuestos  
son especialmente útiles para usar en animales de laboratorio, por  
5 ejemplo, gatos, perros, conejos, monos y ratas, para los propósitos  
mencionados con el fin de desarrollar nuevos métodos y técnicas  
para el transplante de órganos y extremidades.

El PGE<sub>1</sub> es extremadamente potente en provocar la esti-  
mulación del músculo liso y también es altamente activo en poten-  
10 cializar otros estimulantes de músculo liso conocidos, por ejemplo  
agentes oxitocínicos, por ejemplo oxitocina y los diversos alcaloi-  
des del cornezuelo del centeno incluyendo derivados y análogos de  
los mismos. Por lo tanto el PGE<sub>1</sub> es útil en lugar de o en combina-  
ción con cantidades menores que las usuales de estos estimulantes  
15 conocidos del músculo liso, por ejemplo, para controlar o prevenir  
el sangrado uterino atónico después del aborto o parto, para ayudar  
en la expulsión de la placenta y durante el puerperio. Para estos  
propósitos el PGE<sub>1</sub> se administra por infusión intravenosa inmediata-  
mente después del aborto o parto a una dosis que fluctúa de unos  
20 0.01 a unos 50 µg por kg. de peso corporal por minuto hasta obtener  
el efecto deseado. Las dosis subsiguientes se administran por  
inyección intravenosas, subcutáneas o intramuscular o por infusión  
durante el puerperio en los límites de 0.01 a 2 mg. por kg. de peso  
corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad peso y  
25 afección del paciente o animal.

369990 293



El PGE<sub>1</sub>, PGA y PGF<sub>1β</sub> son útiles como agentes hipotensores para reducir la presión sanguínea en mamíferos incluyendo el hombre. Para este propósito, los compuestos se administran por infusión intravenosa en la proporción de unos 0.01 a unos 50 µg. por kg. de peso corporal por minuto en una dosis única o múltiple en unos 5 25 a 500 µg por kg. de peso corporal total por día.

El PGF<sub>1α</sub> y PGF<sub>1β</sub> son útiles en lugar de la oxitocina para inducir la labor de parto en animales preñados, incluyendo la especie humana, vacas, ovejas y puercos o a término o cercano a ella 10 o en animales preñados con muerte intrauterina del feto desde unas 20 semanas hasta el término. Para este propósito el compuesto se administra por infusión intravenosa a una dosis de 0.01 a 50 µg. por kg. de peso corporal por minuto hasta o cerca de la terminación de la segunda etapa de la labor, es decir, la expulsión del 15 feto. Estos compuestos son especialmente útiles cuando la hembra se encuentra una o más semanas después del término y la labor natural del parto no ha comenzado ó 12 a 60 horas después que las membranas se han roto y la labor natural no ha comenzado aún.

Como se mencionó anteriormente, el PGE<sub>1</sub> es un potente 20 antagonista de la movilización inducida por la epinefrina de los ácidos grasos y libres. Por esta razón, el compuesto es útil en medicina experimental para estudios tanto in vitro como in vivo en mamíferos, incluyendo el hombre, conejos y ratas destinados a llegar al entendimiento, prevención, alivio de síntomas y cura de enfermedades que implican la movilización anormal de lípidos y concentra- 25



369990 -15-

ciones elevadas de ácidos grasos libres, por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedades vasculares e hipertiroidismo.

Los compuestos abarcados por las fórmulas VII, VIII y IX distintos que  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$  y  $PGA_1$  también producen una o más de las respuestas biológicas anteriores. Sin embargo, las prostaglandinas naturales  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$  y  $PGA_1$  y el producto de la reducción de  $PGE_1$   $PGF_{1\beta}$ , producen uniformemente respuestas múltiples a una baja dosis. Por ejemplo, el  $PGE_1$  produce vasodepresión y estimulación del músculo liso al mismo tiempo que ejerce su actividad antiipolítica. En contraste sorprendente, los compuestos de fórmula VII, VIII y IX distintos que las prostaglandinas naturales son mucho más específicas en provocar respuestas biológicas tipo prostaglandina. Cada uno de los compuestos de fórmula VII, VIII y IX distintos que  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$  y  $PGE_1$  se usan en lugar de uno de los últimos por lo menos para uno de los propósitos farmacológicos indicados para estos últimos y es sorpresiva e inesperadamente más útil para este propósito debido a que tiene un espectro diferente y más estrecho de actividad que la prostaglandina natural. Por lo tanto es más específico en su actividad y produce menores y más escasos efectos secundarios indeseables que la prostaglandina natural. Además algunas de estas prostaglandinas no naturales tienen mayor potencia en producir uno o más de las respuestas biológicas anteriormente descritas que el correspondiente compuesto natural dentro del alcance de la misma fórmula genérica VII, VIII o IX.



Para ilustrar en el  $\text{PGE}_1$ , la unión de la mitad  $-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$  al anillo ciclopentano de fórmula VII está en configuración alfa. El compuesto correspondiente en donde dicha mitad se encuentra en configuración beta, es decir 8-iso- $\text{PGE}_1$ , tiene solamente una pequeña fracción de la actividad de  $\text{PGE}_1$  en estimular el músculo liso y en disminuir la presión sanguínea, mientras que tiene aún acción inhibitoria sustancial con respecto a la aglutinación de plaquetas y la movilización inducida por la epinefrina de los ácidos grasos libres.

Además en el  $\text{PGE}_1$  la configuración de la cadena lateral hidroxil es S. Cuando la cadena lateral hidroxil está en configuración R, es decir, 15(R)- $\text{PGE}_1$ , el compuesto tiene solamente una pequeña fracción de la actividad de  $\text{PGE}_1$  en disminuir la presión sanguínea y en ser antagonista respecto a la movilización inducida por epinefrina de los ácidos grasos libres, mientras que tiene aún actividad sustancial sobre la estimulación del músculo liso.

La sustitución en la posición 3 de  $\text{PGE}_1$  (ver fórmula V) por flúor da un compuesto con aproximadamente la misma actividad sobre el músculo liso que el  $\text{PGE}_1$  pero con menos que la tercera parte de la actividad de  $\text{PGE}_1$  en disminuir la presión sanguínea.

El aumento de la cadena alquílica de  $\text{PGE}_1$  ( $\text{R}_2$  en fórmula VII) de pentilo a hexilo da un compuesto con más de cuatro veces la actividad de  $\text{PGE}_1$  en inhibir la aglutinación de plaquetas inducida por difosfato de adenosina, alrededor del 25% más de actividad en estimular el músculo liso pero menos actividad que el  $\text{PGE}_1$

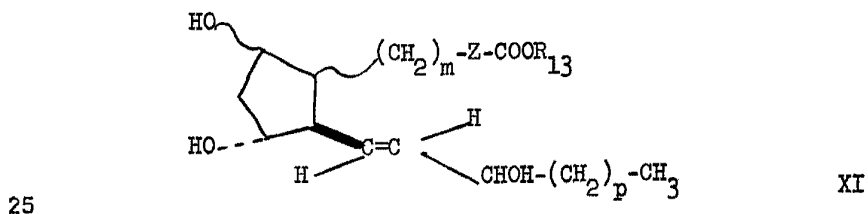
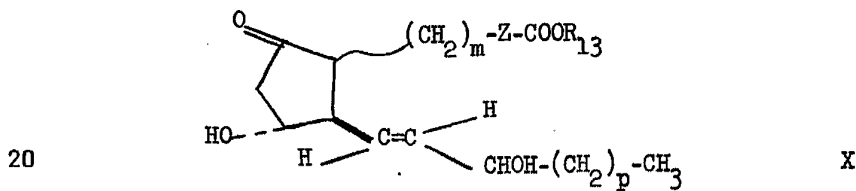


360090

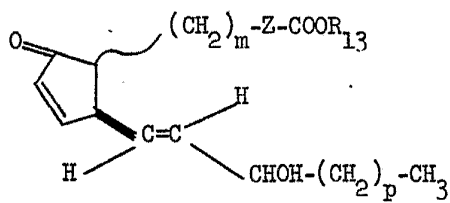
en disminuir la presión sanguínea.

Aunque todos los compuestos abarcados por las fórmulas VII, VIII y IX son útiles para uno o más de los propósitos indicados anteriormente para  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$  y  $PGA_1$ , algunos de esos compuestos son especialmente útiles debido a que tienen una duración de actividad sustancialmente mayor que otros compuestos dentro de las fórmulas genéricas incluyendo  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$  y  $PGA_1$  y debido a que pueden administrarse por vía oral, sublingual, intravaginal o rectal, en vez de la usual inyección o infusión intravenosa, intramuscular o subcutánea como se indicó anteriormente para los usos de esas conocidas prostaglandinas y otros compuestos abarcados por las fórmulas VII, VIII y IX. Estas cualidades son ventajosas porque facilitan el mantener concentraciones uniformes de estos compuestos en el organismo con dosis menos frecuentes, de menor duración o menores y hacen posible la auto administración por el paciente.

Estos compuestos especiales tienen las siguientes fórmulas:

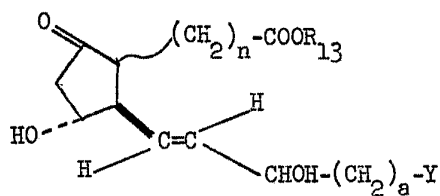


369990



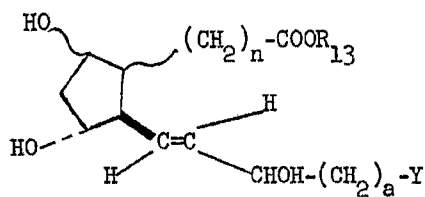
XII

5



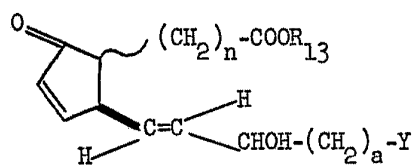
XIII

10



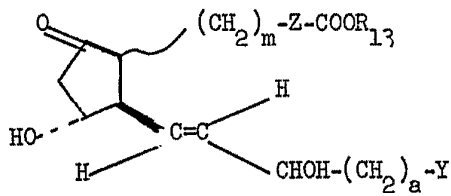
XIV

15



XV

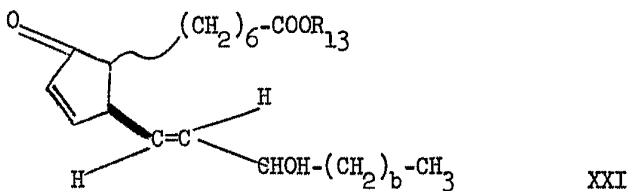
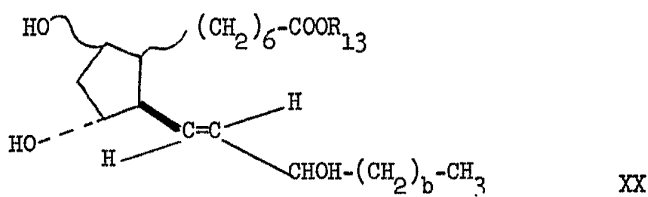
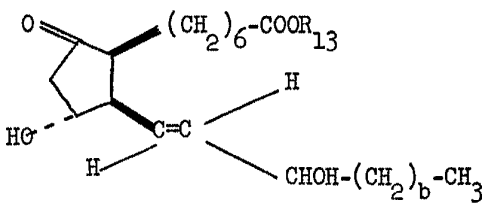
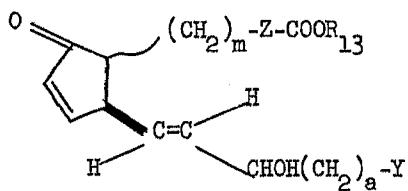
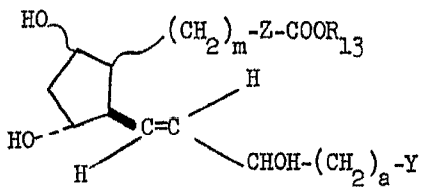
20



XVI

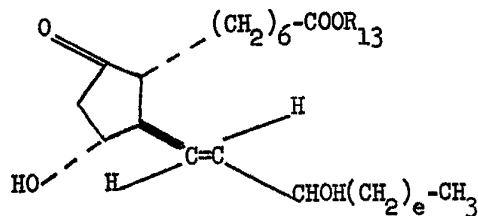
25

369990





369990



XXII

5

en donde m es uno a 6, p es cero a 7, n es uno a 8, a es cero a 4, b es 5 a 7 y e es 6 ó 7 en donde R<sub>13</sub> es hidrógeno, alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, o un catión farmacológicamente aceptable; en donde Z es etileno sustituido por uno ó 2 flúor, metilo o etilo o por un alquilo de 3 a 4 átomos de carbono; en donde Y es isobutilo, butilo terciario, 3,3-difluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, ó 4,4,4-trifluorobutilo; y en donde ~ indica uniones del grupo hidroxil, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sub>13</sub>, ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z-COOR<sub>13</sub>, al anillo en posición alfa o beta. Cada fórmula incluye compuestos en donde la cadena lateral hidroxil está en configuración R ó S.

10

15

Ejemplos de alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive son metilo, etilo, propilo, butilo y formas isómeras de los mismos.

20

Cationes farmacológicamente aceptables dentro del alcance de R<sub>13</sub> en las fórmulas X a XXII son iones de amonio cuaternario o la forma catiónica de un metal, amoníaco o una amina.

Cationes metálicos especialmente preferidos son aquellos

25

369990

-21-



5 derivados de los metales alcalinos, por ejemplo, litio, sodio y potasio y de los metales alcalino térreos, por ejemplo, magnesio y calcio, aunque entran dentro del alcance de esta invención las formas catiónicas de otros metales, por ejemplo, aluminio, zinc y hierro.

Los cationes amina farmacológicamente aceptables dentro del alcance de  $R_{13}$  en las fórmulas X a XXII son aquellos derivados de aminas primarias, secundarias o terciarias. Ejemplos de aminas adecuadas son metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, 10 dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, diciticlohexilamina, bencilamina, dibencilamina,  $\alpha$ -feniletilamina,  $\beta$ -feniletilamina, etilendiamina, dietilentriamina y semejantes aminas alifáticas, cicloalifáticas y aralifáticas que contienen hasta e 15 incluyendo unos 18 átomos de carbono, como también aminas heterocíclicas, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina y derivados alquilo-inferior de los mismos, por ejemplo, 1-metilpiperidina, 4-etilmorfolina, 1-isopropilpirrolidina, 2-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, 2-metilpiperidina y semejantes 20 como también aminas que contienen grupos hidro-solubilizantes o hidrófilos, por ejemplo, mono-, di- y trietanolamina, etildietanolamina, N-butiletanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, tris(hidroximetil)-aminometano, N-feniletanolamina, N-(p-amilfenil-terciario)-dietanolamina, 25 galactamina, N-metilglucamina, N-metil-glucosamina, efedrina, fenil-



efrina, epinefrina, procaína y semejantes.

Ejemplos de cationes de amonio cuaternario farmacológicamente aceptables dentro del alcance de  $R_{13}$  en las fórmulas X a XXII son tetrametilamonio, tetraetilamonio, bencil-trimetilamonio, feniltrietilamonio y semejantes.

En el caso de Z el grupo etileno divalente,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , es sustituido en cualquiera de los átomos de carbono, es decir alfa o beta con la función carboxilato. Por ejemplo, Z es  $-\text{CH}_2-\text{CHF}-$ ,  $-\text{CHF}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ ,  $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHF}-\text{CHF}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ , y forma similar por etilo y por un flúor y un metilo, un fluor y un etilo y un metilo y un etilo. Z es alternativamente etileno sustituido en cada átomo de carbono por propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario.

A pesar de que todos los compuestos abarcados por las fórmulas X a XXII tienen las ventajas especiales de larga duración y vías de administración oral, sublingual, intravaginal y rectal, hay todavía un grupo más limitado de compuestos abarcados por esas fórmulas que tienen esas cualidades en un grado particularmente elevado. Estos son los compuestos que tienen una cadena de siete carbonos con terminación carboxilo, es decir  $m=4$  y  $n=6$ , especialmente aquellos con un total de 20 átomos de carbono exceptuando las ramificaciones, es decir,  $p=4$  y  $a=1$  cuando Y es difluorobutilo o trifluoro butilo, 2 cuando la Y es isobutilo y 3 cuando Y es butilo terciario. También en relación a las posibles variaciones

369990

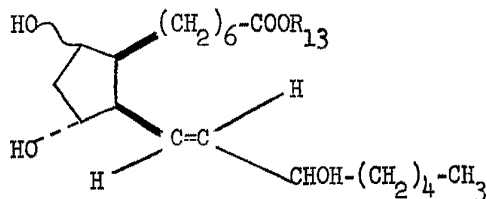
-23-



en Z, aquellos que dan las mayores ventajas para los usos anteriores son aquellos con un un flúor o metilo, con 2 flúor o 2 metilos, en el mismo átomo de carbono, o con butilo, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario en el átomo de carbono alfa (adyacente a la función carboxilato.

También de particular valor, importancia y utilidad entre los compuestos abarcados por la fórmula VIII están los compuestos de la fórmula

10



XXIII

en donde  $R_{13}$  y  $\sim$  son como se definen anteriormente. Estos compuestos son útiles para los propósitos asignados anteriormente a  $PGF_{1\alpha}$ , pero son sorpresiva e inesperadamente más útiles que  $PGF_{1\alpha}$  para dichos propósitos. Es conocido que el  $PGF_{1\alpha}$  tiene actividad sustancial en elevar la presión sanguínea. El isómero alfa-hidroxi abarcado por la fórmula XXIII, 8-iso- $PGF_{1\alpha}$ , tiene solamente una pequeña fracción de la actividad vasopresora de  $PGF_{1\alpha}$ . El isómero beta-hidroxi abarcado por la fórmula XXIII es también un agente vaso-presor moderado en contraste sorprendente con el  $PGF_{1\beta}$  que es un agente depresor. Al mismo tiempo, estos nuevos compuestos, 8-iso- $PGF_{1\alpha}$  y 8-iso- $PGF_{1\beta}$  y sus sales y ésteres tienen una actividad --

25

369990

-24-



sustancial como descongestionantes nasales, como inhibidores de la aglutinación de plaquetas sanguíneas y como oxitócicos para inducir la labor de parto. De este modo, estos nuevos compuestos de fórmula XXIII se usan para esos propósitos en lugar del  $\text{PGF}_{1\alpha}$  con ventajas inesperadas en vista de que sus efectos cardiovasculares son similares pero sustancialmente menores que los del  $\text{PGF}_{1\alpha}$ .

El  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{1\beta}$  y  $\text{PGA}_1$  y los otros compuestos abarcados por las fórmulas VII, VIII y IX incluyendo los compuestos especiales de fórmulas X a XXIII se usan para los propósitos anteriores en la forma ácido libre, es decir cuando  $R_1$  ó  $R_{13}$  es hidrógeno en la forma de éster o en la forma de sal farmacológicamente aceptable. Cuando se usa la forma éster, el éster puede ser cualquiera de aquellos dentro de la definición anterior de  $R_1$  en fórmulas VII, VIII y IX. Sin embargo se prefiere que el éster sea alquilo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive. De estos alquilos, son especialmente preferidos, metilo y etilo por la absorción óptima del compuesto por el organismo o animal experimental.

Las sales farmacológicamente aceptables de estos compuestos de fórmula VII a XXIII útiles para los propósitos anteriormente descritos son aquellos formados con los cationes antes enumerados en la definición de  $R_{13}$ .

Como se expuso antes, los compuestos de fórmulas VII a XXIII se administran por diversas vías para los diferentes propósitos, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral,

369990

-25-



intravaginal, rectal, sublingual, tópica y para acción prolongada en la forma de implantaciones estériles.

Para inyección o infusión intravenosa, se prefieren soluciones isotónicas acuosas estériles. Para este propósito se prefiere, debido a que aumenta la solubilidad en agua, que  $R_1$  en el compuesto de fórmula VII, VIII ó IX y  $R_{13}$  en los compuestos de fórmulas X a XXIII sea hidrógeno o un catión farmacológicamente aceptable. Para inyección subcutánea o intramuscular se usan soluciones o suspensiones estériles de la forma ácido, sal o éster en medios acuosos o no acuosos. Se usan para la administración oral o sublingual, tabletas, cápsulas y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y soluciones simples, con los vehículos farmacéuticos usuales. Para la administración rectal o vaginal se usan supositorios preparados en una manera conocida en la materia. Para implantaciones en el tejido, se usa una tableta estéril o cápsula de caucho de silicona u otro objeto que contenga o esté impregnado con la substancia.

Los compuestos de fórmula VII, incluyendo  $PGE_1$  y los nuevos compuestos de fórmulas X, XIII, XVI, XIX y XXII y los compuestos de fórmula IX incluyendo  $PGA_1$  y los nuevos compuestos de fórmulas XII, XV, XVIII y XXI, se producen por nuevas reacciones y procedimientos que se describen y ejemplifican más adelante.

Los compuestos de fórmula VIII incluyendo  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$  y los nuevos compuestos de fórmulas XI, XIV, XVII, XX y XXIII, se preparan por reducción del carbonilo de los compuestos hidroxí --



correspondientes abarcados por la fórmula VII, incluyendo  $PGE_1$  y los nuevos compuestos de fórmulas X, XIII, XVI, XIX y XXII. En el caso de la transformación del  $PGE_1$  a una mezcla de  $PGF_{1\alpha}$  y  $PGF_{1\beta}$  este proceso de reducción es conocido. Ver por ejemplo, 5 Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962) y J. Biol. Chem. 239, 4101 (1964). Los otros compuestos abarcados por la fórmula VII, incluyendo los nuevos compuestos de fórmulas X, XIII, XVI, XIX y XXII se reducen con borohidruro de sodio por el mismo procedimiento para dar los correspondientes compuestos alfa y beta de fórmula VIII incluyendo 10 los nuevos compuestos de fórmulas XI, XIV, XVII, XX y XXIII.

Los compuestos de fórmula IX incluyendo  $PGA_1$  y los nuevos compuestos de fórmulas XII, XV, XVIII y XXI se preparan por deshidratación de los correspondientes compuestos hidróxi de fórmula VII, incluyendo  $PGE_1$  y los nuevos compuestos de fórmulas 15 X, XIII, XVI, XIX y XXII. En el caso de la transformación de  $PGE_1$  a  $PGA_1$ , este proceso es conocido. Ver, por ejemplo, Biochem. Biophys. Res. Commun. 21, 413 (1965) y Pike y col., Proc. Nobel Symposium II, Estocolmo (1966) Interscience Publishers, New York, páginas 162-163 (1967). Los otros compuestos abarcados por la 20 fórmula VII incluyendo los nuevos compuestos de fórmulas X, XIII, XVI, XIX y XXII se deshidratan, por ejemplo con ácido acético acuoso para dar los compuestos correspondientes de fórmula IX incluyendo los nuevos compuestos de fórmulas XII, XV, XVIII y XXI.

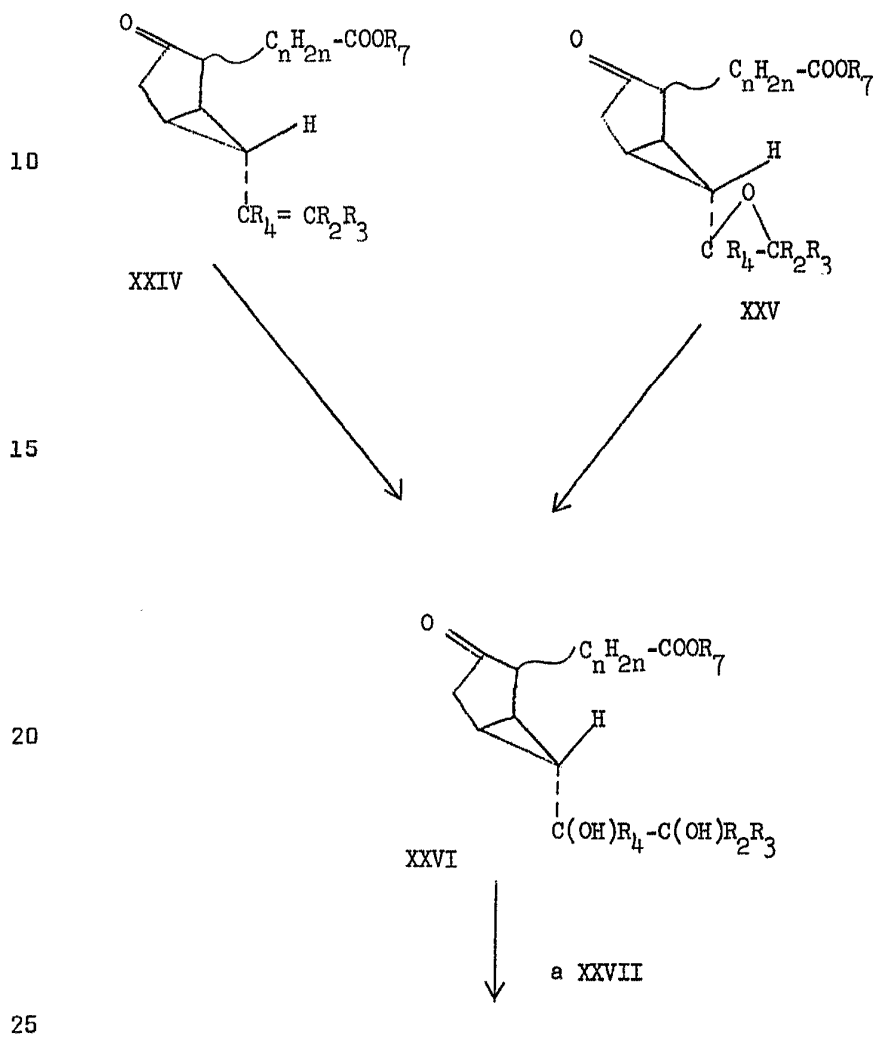
De acuerdo a un aspecto de esta invención los compuestos 25 de la serie  $E_1$ , es decir, compuestos de fórmula VII en donde  $R_1$  no



incluye hidrógeno (en adelante  $R_7$  en vez de  $R_1$ ) y compuestos de la serie  $A_1$ , es decir compuestos de la fórmula VII en donde  $R_1$  no incluye hidrógeno (en adelante  $R_7$  en vez de  $R_1$ ) se preparan por la nueva secuencia de reacción del Cuadro A.

5

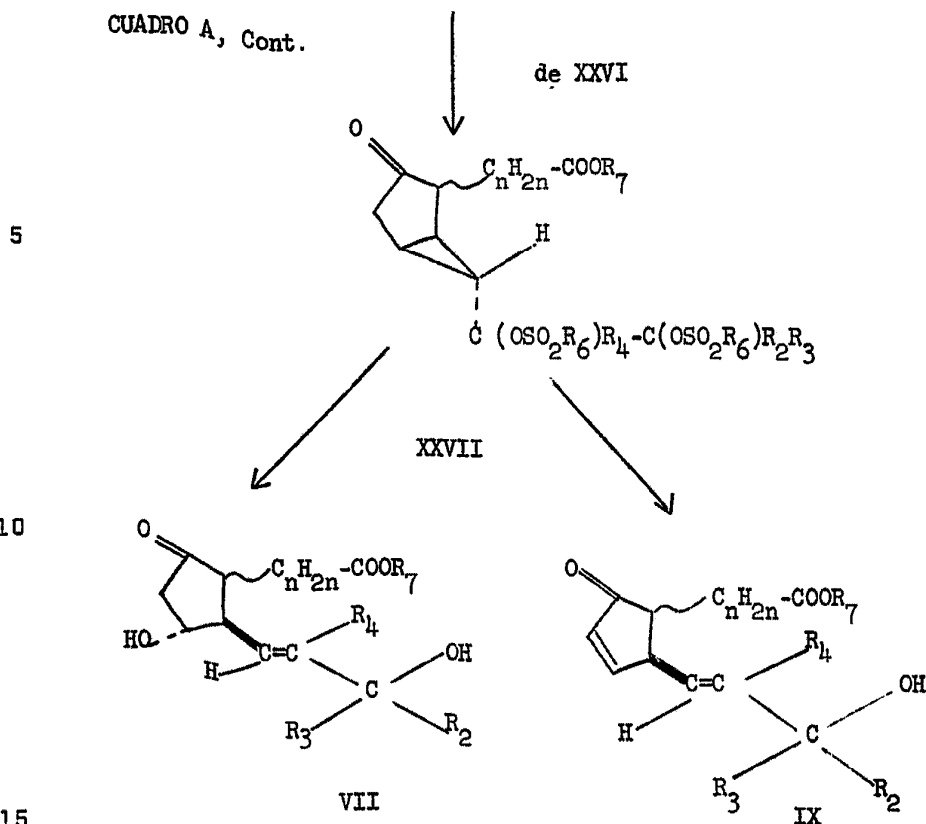
## CUADRO A





CUADRO A, Cont.

de XXVI



En el Cuadro A,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $C_nH_{2n}$  y  $\sim$  se definen como anteriormente.  $R_7$  tiene la misma definición que  $R_1$  anterior excepto que no se incluye hidrógeno.  $R_6$  es alquilo de uno a 5 átomos de carbono inclusive. Los reactivos XXIV, XXV, XXVI y XXVII están

20 todos en la configuración exo respecto a las mitades  $-CR_4=CR_2R_3$ ,  $-CR_4-CR_2R_3$ ,  $-C(OH)R_4-C(OH)R_2R_3$  y  $-C(OSO_2R_6)R_4-C(OSO_2R_6)R_2R_3$ .

El cuadro A también muestra la transformación de los productos finales de fórmula VII a los productos finales de fórmula IX. Como se mencionó anteriormente esta transformación en el caso

25 de  $PGE_1$  (VII) y  $PGA_1$  (IX) es conocida y no es parte de este aspecto

369990

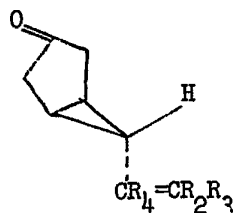
-29-



de la invención

Los materiales de partida, es decir, olefina XXIV y epóxido XXV, son conocidas en la materia. Ver patente Belga No. 702,477; reimpreso en Farmdoc Complete Specifications, libro 714, No. 30,905, página 313, 12 de marzo de 1968.

En esta patente belga, la secuencia de reacción que lleva a la olefina XXIV es como sigue: El hidróxi de 3-ciclopentenol se protege, por ejemplo con un grupo tetrahidropiraniilo. Luego se agrega al doble enlace un éster del ácido diazoacético para dar una mezcla exo-endo de un biciclo [3.1.0]hexano sustituido en 3 con el hidroxilo protegido y en 6 con un carboxilo esterificado. La mezcla exo-endo se trata con una base para isomerizar el isómero endo de la mezcla a más del isómero exo. A continuación, el grupo éster carboxilato 6 se transforma en un grupo aldehído o grupo cetona, -CHO ó  $\overset{R_4}{\text{C}}=\text{O}$ , en donde  $R_4$  es como se define anteriormente. Luego, dicho grupo aldehído o dicho grupo cetona se transforma por la reacción de Wittig en una mitad de la fórmula  $-\text{CR}_4=\text{CR}_2\text{R}_3$  que se encuentra en configuración exo respecto a la estructura del anillo biciclo y es la misma que se muestra en la fórmula XXIV anterior. A continuación, el grupo protector se separa para regenerar el 3-hidroxi que luego se oxida, por ejemplo, por el reactivo de Jones, para dar un compuesto de la fórmula:



XXVIII

25



en donde  $R_2$ ,  $R_3$ , y  $R_4$  son como se definen anteriormente, en configuración exo respecto a  $-CR_4=CR_2R_3$ . Finalmente, el compuesto XXVIII se alquila con un omega-haloéster de la fórmula

$Br-C_nH_{2n}-COOR_7$  ó  $I-C_nH_{2n}-COOR_7$ -, para dar la olefina XXIV, en donde

5  $C_nH_{2n}$  es como se define anteriormente y la mitad  $-C_nH_{2n}-COOR_7$  se une al anillo ciclopentano en configuración alfa o beta.

Hay cuatro isómeros de olefina XXIV, excluyendo las formas enantiomeras que doblan este número. Existen formas cis y trans respecto a la mitad  $-CR_4=CR_2R_3$  y cada una de ellas puede ser alfa o beta con respecto a la mitad  $-C_nH_{2n}-COOR_7$ . La patente Belga No. 702,477 mencionada describe la preparación de cada isómero. Los isómeros cis y trans de la cetona XXVIII sin alquilar se separan en esta etapa y los isómeros cis y trans separados se alquilan cada uno a una mezcla alfa y beta de la olefina XXIV, de la cual se separan los isómeros alfa y beta. Alternativamente, la mezcla cis-trans de fórmula XXVIII se alquila a una mezcla de cuatro isómeros de olefina XXIV, alfa-cis, alfa-trans, beta-cis y beta-trans, y los componentes isómeros de esta mezcla se separan una de la otra o la mezcla se usa como tal.

20 Cuando se desea transformar olefina XXIV en ésteres de  $PGE_1$  ó ésteres de  $PGA_1$  de acuerdo con el Cuadro A por los nuevos métodos de esta invención, en la olefina XXIV,  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno,  $R_2$  es pentilo,  $C_nH_{2n}$  es hexametileno y la mitad  $-C_nH_{2n}-COOR_7$  se une en configuración alfa. Los ésteres  $\delta$ -iso- $PGE_1$  ó ésteres  $\delta$ -iso- $PGA_1$  se preparan a partir de las mismas olefinas con la --

25



-31- 36000

excepción de que la mitad  $-C_nH_{2n}-COOR_7$  se une en configuración beta. Para preparar esos grupos de ésteres olefina se requiere  $Br-(CH_2)_6-COOR_7$  ó  $I-(CH_2)_6-COOR_7$  para la alquilación de XXVI a XXIV y se requiere bromuro de hexilo para preparar el necesario  
5 reactivo de Wittig, por ejemplo bromuro de hexiltrifenilfosfonio. Estos intermediarios son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Los otros reactivos de Wittig necesarios para generar la mitad genérica  $-CR_4=CR_2R_3$  en donde  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se definen en forma genérica antes, se  
10 preparan a partir de compuestos conocidos en la materia, o los cuales a su vez se preparan por métodos conocidos en la materia. También los otros diversos omega-halo ésteres necesarios para generar la mitad genérica  $-C_nH_{2n}-COOR_7$  en donde  $C_nH_{2n}$  se define en forma genérica anteriormente se conocen en la materia o pueden prepararse por métodos conocidos en ella.  
15

Para ilustrar la disponibilidad de estos intermediarios a un perito en esta materia, se consideran los compuestos especiales de fórmulas X a XXII. Las olefinas de fórmula XXIV necesarias como reactivos para producir compuestos de aquellas  
20 fórmulas requiere como reactivo los siguientes aluros necesarios para preparar los requeridos reactivos de Wittig,  $CH_3-(CH_2)_p-CH_2-X$  e  $Y-(CH_2)_a-CH_2-X$ , en donde X, Y, a y p son como se definen anteriormente. Los aluros de  $CH_3-(CH_2)_p-CH_2-X$  se preparan haciendo reaccionar los correspondientes alcoholes primarios todos los cuales  
25 son conocidos con  $PBr_3$  ó  $PCl_3$ . Los compuestos  $Y-(CH_2)_a-CH_2-X$  en

'369990' -32-



donde Y es  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$  ó  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}-$  se preparan a partir de los  
alcoholes correspondientes de la misma manera. Los alcoholes de  
peso molecular inferior, por ejemplo,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  y ---  
 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  son conocidos. El resto de los alcoholes se  
5 preparan haciendo reaccionar los bromuros correspondientes a  
aquellos alcoholes conocidos con cianuro de sodio, los nitrilos  
resultantes se hidrolizan en los correspondientes ácidos carboxí-  
licos y luego se reducen esos ácidos en los correspondientes  
alcoholes primarios con hidruro de aluminio y litio extendiendo  
10 de este modo la cadena  $(\text{CH}_2)_p$  en un átomo de carbono por vez hasta  
que se preparan todos los bromuros. Los compuestos  $\text{Y}-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_2-\text{X}$   
en donde Y es 3,3-difluorobutilo se preparan a partir de ácidos  
cetocarboxílicos  $\text{CH}_3-\text{CO}-(\text{CH}_2)_d-\text{COOH}$  en donde d es 2,3,4,5, ó 6.  
Todos estos cetoácidos son conocidos. Los ésteres metílicos se  
15 preparan y se hacen reaccionar con tetrafluoruro de azufre para  
producir los correspondientes compuestos  $\text{CH}_3-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_d-\text{COOCH}_3$ ,  
los cuales se reducen entonces con hidruro de aluminio y litio a  
 $\text{CH}_3-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}_2\text{OH}$  y luego se transforman a  $\text{CH}_3-\text{CF}_2-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}_2\text{X}$   
con  $\text{PBr}_3$  ó  $\text{PCl}_3$ . Los compuestos  $\text{Y}-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_2-\text{X}$  en donde Y es  
20 4-4-difluorobutilo se preparan a partir de los conocidos ácidos  
carboxílicos  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_f-\text{COOH}$  en donde f es 3, 4, 5, 6 ó 7. Es-  
tos ácidos dicarboxílicos se esterifican a  $\text{CH}_3\text{OOC}-(\text{CH}_2)_f-\text{COOCH}_3$   
y luego se semisaponifican, por ejemplo con hidroxido de bario para  
dar  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_f-\text{COOCH}_3$ . El grupo carboxilo libre se transforma  
25 primero en el cloruro de ácido con cloruro de tionilo y luego en

369990

-33-



un aldehído por la reducción de Rosenmund. La reacción del aldehído con tetrafloruro de azufre da luego  $\text{CHF}_2-(\text{CH}_2)_f-\text{COOCH}_3$  el cual por tratamiento sucesivo con hidruro de aluminio y litio y  $\text{PBr}_3$  ó  $\text{PCl}_3$  da  $\text{CHF}_2-(\text{CH}_2)_f-\text{CH}_2-\text{X}$ , necesario. Los compuestos  $\text{Y}-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_2-\text{X}$  en donde Y es 4,4,4-trifluorobutilo se preparan a partir de los aldehídos  $\text{CH}_3\text{OOC}-(\text{CH}_2)_f-\text{CHO}$  preparados como anteriormente. La reducción del aldehído con borohidruro de sodio da el alcohol  $\text{CH}_3\text{OOC}-(\text{CH}_2)_f-\text{CH}_2\text{OH}$ . La reacción con  $\text{PBr}_3$  o  $\text{PCl}_3$  da luego  $\text{CH}_3\text{OOC}-(\text{CH}_2)_f-\text{CH}_2-\text{X}$ . La saponificación de este éster da el ácido carboxílico el cual por reacción por tetrafluoruro de azufre da el  $\text{CF}_3-(\text{CH}_2)_f-\text{CH}_2-\text{X}$  necesario. Para estas reacciones de  $\text{SF}_4$ , ver patente de E.U.A. 3,211,723 y J. Org. Chem. 27, 3164 (1962).

También son necesarios para hacer olefinas de fórmula XXIV para preparar los compuestos especiales de fórmulas X a XXII los omega bromuros e ioduros de las fórmulas  $\text{Q}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{COOR}_{14}$  y  $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_{14}$  en donde Q es Br ó I,  $\text{R}_{14}$  es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive y Z, m, y n son como se definieron anteriormente. Los compuestos  $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}_{14}$  son conocidos en la materia o se preparan a partir de monoésteres de ácidos dicarboxílicos transformando el grupo carboxilo en un cloruro de ácido con cloruro de tionilo, luego en un alcohol con borohidruro de sodio y luego en el bromuro con  $\text{PBr}_3$ . El ioduro se prepara tratando el bromuro con ioduro de sodio en acetona. Los compuestos  $\text{Q}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-\text{COOR}_{14}$  se preparan comenzando con el ácido succínico apropiado  $\text{HOOC}-\text{Z}-\text{COOH}$ , en donde Z es como se define anteriormente



todos los cuales son conocidos. Estos se transforman en los anhídridos y se hacen reaccionar con un alcohol  $R_{14}OH$  el cual da lugar a ambos isómeros  $HOOC-Z-COOR_{14}$  y  $R_{14}OOC-Z-COOH$ . Luego el carboxilo libre se transforma en cloruro de ácido con cloruro de tionilo a aldehído por reducción de Rosenmund a alcohol con borohidruro de sodio y a bromuro con  $PBr_3$ , dando  $Br-CH_2-Z-COOR_{14}$  ó  $R_{14}OOC-Z-CH_2-Br$ . Esto coloca a los necesarios sustituyentes en Z en relación apropiada con la mitad  $-COOR_{14}$ . Luego el  $-CH_2-$  se multiplica tan a menudo como sea necesario reemplazando  $-Br$  con  $-CN$  (cianuro de sodio), hidrolizando  $-CN$  a  $-COOH$  y transformando  $-COOH$  a  $-CH_2Br$  como se describió anteriormente. Finalmente  $-Br$  se reemplaza con  $-I$  si se desea por reacción del bromoéster con ioduro de sodio en acetona.

Por métodos similares, todos conocidos en la materia, todos los haloésteres y reactivos de Wittig necesarios para preparar todas las olefinas dentro de la esfera de la fórmula XXIV se encuentran disponibles a los peritos en esta materia.

El cuadro A también muestra la transformación de olefina XXIV a epóxido XXV. Esto se describe en la patente Belga No. -- 702,477, mencionada y se lleva a cabo haciendo reaccionar la olefina XXIV con peróxido de hidrógeno o un ácido percarboxílico, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzóico o ácido perláurico. Esta etapa no es una parte de este aspecto de la invención presentada en el Cuadro A.

La transformación de olefina XXIV a glicol XXVI se lleva

369990<sup>-35-</sup>



a cabo haciendo reaccionar dicha olefina con un agente hidroxilante. Los agentes hidroxilantes y los procedimientos para este propósito son conocidos en la materia. Ver, por ejemplo, Gunstone, Advances in Organic Chemistry, Vol. 1, páginas 103-147 (1960),  
5 Interscience Publishers, New York. Con la forma cis alfa de olefina XXIV, se obtienen con un agente hidroxilante cis, dos glicoles isómeros alfa eritro de fórmula XXVI, por ejemplo, tetróxido de osmio y con la forma trans alfa de la olefina XXIV se obtienen con el mismo agente hidroxilante cis dos glicoles isómeros alfa  
10 treo de fórmula XXVI. En forma similar, la forma cis beta de la olefina XXIV da dos glicoles isómeros eritro beta de fórmula XXVI con el mismo agente hidroxilante cis y la forma trans beta de olefina XXIV da dos glicoles isómeros beta treo de fórmula XXVI. Estos pares de isómeros de glicoles alfa eritro, alfa treo, beta  
15 eritro, y beta treo se separan en isómeros individuales, un isómero más polar y un isómero menos polar por cromatografía sobre sílica gel.

La transformación del epóxido fórmula XXV a glicol XXVI (ver Cuadro A) se lleva a cabo haciendo reaccionar dicho epóxido  
20 con un ácido de pK menor de 4. Ejemplos de tales ácidos son ácido fórmico, ácido cloroacético, ácido tricloroacético, ácido fluoroacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido maléico y semejantes. El ácido fórmico es especialmente preferido. En general es suficiente mantener simplemente la mezcla de reacción epóxido-  
25 ácido a unos 25°C durante 10 a 100 minutos. El éster glicol que

369090

-36-



resulta se hidroliza luego a glicol XXVI, ventajosamente con una base débil, por ejemplo bicarbonato de sodio.

Haciendo referencia de nuevo al Cuadro A, el glicol XXVI se transforma en el correspondiente éster de ácido bis-alcano-sulfónico de fórmula XXVII haciendo reaccionar XXVI con un cloruro o bromuro de alquilsulfonilo o con un anhídrido de ácido alcano-sulfónico, conteniendo el alquilo en cada uno de uno a 5 átomos de carbono inclusive. Se prefieren para esta reacción los cloruros de alquilsulfonilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base para neutralizar el subproducto ácido. Las bases especialmente adecuadas son aminas terciarias, por ejemplo, dimetil-anilina o piridina. En general, es suficiente mezclar simplemente los dos reactivos y la base y mantener la mezcla en la zona de 0° a 25°C durante varias horas. El éster del ácido bis-sulfónico de fórmula XXVII se aísla entonces por procedimientos conocidos en la materia.

Haciendo referencia de nuevo al Cuadro A, el éster del ácido bis-sulfónico de fórmula XXVII se transforma en el producto final VII haciendo reaccionar XXVII con agua. Esta reacción se lleva a cabo mezclando el compuesto XXVII con agua de unos 0° a unos 60°C. Al preparar PGE<sub>1</sub> u 8-iso-PGE<sub>1</sub>, en general, 25°C es una temperatura de reacción adecuada, prosiguiendo entonces la reacción hasta completarse en unas 5 a 10 horas. Es ventajoso tener una mezcla de reacción homogénea. Esto se consigue agregando suficiente de un diluyente orgánico hidrosoluble que no reaccione.

369090

-37-

29



Un diluyente adecuado es la acetona. El producto deseado se ais-  
la por evaporación del exceso de agua y del diluyente si se llega-  
ra a usar. El residuo contiene una mezcla de los isómeros de fór-  
mula VII que difieren en la configuración de la cadena lateral hi-  
droxi, siendo R ó S. Estos se separan de los subproductos y de  
5 cada uno por cromatografía sobre sílica gel. Un subproducto usual  
es un éster del ácido monosulfónico similar al éster del ácido  
bis-sulfónico de fórmula XXVII con la excepción de que la mitad  
-OSO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> sobre el carbono adyacente al anillo ciclopropano en esta  
10 fórmula se reemplaza por -OH. Este éster del ácido mono-sulfóni-  
co se esterifica a éster del ácido bis-sulfónico de fórmula XXVII  
de la misma manera descrita anteriormente para la transformación  
del glicol XXVI a bis-éster XXVII y de este modo se recicla otra  
vez en producto final de fórmula VII adicional.

15                   Para la transformación de bis-éster XXVII a producto  
final VII, se prefiere usar el éster bis-mesilo, es decir, com-  
puesto XXVII donde R<sub>6</sub> es metilo.

La configuración de la mitad -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-COOR<sub>7</sub> en bis-éster  
XXVII no cambia durante la transformación de XXVII a VII. Por lo  
20 tanto, en el caso en donde en fórmula XXVII, R<sub>2</sub> es pentilo, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>  
son hidrógeno y C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> es hexametileno, los ésteres de PGE<sub>1</sub> se  
obtienen cuando la mitad -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>COOR<sub>7</sub> se encuentra inicialmente  
unido en configuración alfa y los ésteres de 8-iso-PGE<sub>1</sub> se obtie-  
nen cuando la mitad -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>COOR<sub>7</sub> se encuentra inicialmente unida  
25 en configuración beta. Sin embargo, ambos isómeros eritro y ambos

369990

-38-



isómeros treo de los bis ésteres alfa de fórmula XXVII dan el mismo producto alfa de fórmula VII en sustancialmente el mismo rendimiento y lo mismo es cierto en el caso de beta. Por lo tanto, haciendo referencia al Cuadro A, el compuesto de partida de fórmula XXIV no debe separarse de los isómeros cis y trans y no hay necesidad de separar los diversos isómeros eritro y treo producidos por la hidroxilación de XXIV en el glicol XXVI. En otras palabras, todas las mezclas de isómeros eritro y treo de fórmula XXVII son igualmente útiles y tan útiles como cualquiera de los isómeros individuales en producir el producto final VII.

Haciendo referencia de nuevo al Cuadro A, el éster del ácido bis-sulfónico XXVII se transforma en el producto final IX calentando XXVII en la zona de 40° a 100°C con una mezcla de agua, una base caracterizada por su solución acuosa que tiene un pH de 8 a 12 y suficiente diluyente orgánico hidrosoluble inerte para formar una mezcla de reacción básica y sustancialmente homogénea. Se usa generalmente un tiempo de reacción de 1 a 10 horas. Las bases preferidas son las sales hidrosolubles del ácido carbónico especialmente bicarbonatos de metal alcalino, por ejemplo bicarbonato de sodio. Un diluyente adecuado es la acetona. Los productos se aislan y separan como se describe anteriormente para la transformación del bis-éster XXVII en el producto final VII. El mismo éster del ácido mono-sulfónico observado como sub-producto en esta transformación se observa también durante la preparación del producto final IX. También, como para la producción de VII,

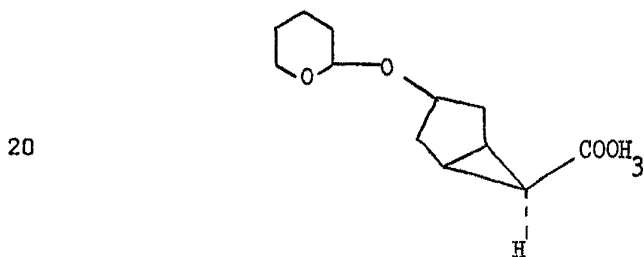
369990

-39-



el éster bis-mesilo de XXVII se prefiere cuando se prepara IX. También como para la producción de VII, durante la producción de IX, alfa XXVII da alfa IX, beta XXVII da beta IX, todos los isómeros eritro y treo de XXVII son igualmente útiles para producir IX y, en cada caso, alfa IX y beta IX, se obtiene una mezcla de isómeros R y S. Estos isómeros R y S se separan por cromatografía sobre sílica gel.

Haciendo referencia al Cuadro A, debe notarse que los reactivos XXIV, XXV, XXVI y XXVII están todos en configuración exo. Muy inesperadamente, se observó que se obtienen rendimientos sustancialmente mayores del producto final VII cuando los ésteres del ácido bi-sulfónico están en configuración endo en vez de configuración exo respecto a la mitad  $-C(OSO_2R_6)R_4-C(OSO_2R_6)R_2R_3$ . Estos reactivos endo se preparan por los mismos procedimientos descritos anteriormente y en la antes mencionada Patente Belga No. 702,477 para los correspondientes compuestos exo, excepto de que se usa un intermediario endo puro de la fórmula:



en lugar del correspondiente isómero exo o la mezcla exo-endo expuesta en la antedicha patente belga. Esta configuración endo luego se retiene a lo largo de las transformaciones subsiguientes

25

369990

-40-



descritas en la mencionada patente Belga que llevan a la olefina XXIV y epóxido XXV (Cuadro A) y al glicol XXVI y éster del ácido bis-sulfónico XXVII descrito anteriormente

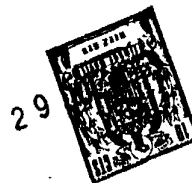
El necesario intermediario endo puro de la fórmula XXIX  
5 se prepara haciendo reaccionar el éster metílico del ácido endo-biciclo [3.1.0]hex-2-en-6-carboxílico con diborano en una mezcla de tetrahidrofurano y éter dietílico, una reacción generalmente conocida en la materia para dar éster metílico del ácido endo-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol-6-carboxílico el que se hace reaccionar  
10 luego con dihidropirano en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{POCl}_3$  para dar el compuesto de fórmula XXIX deseado. Este se usa luego como se describe anteriormente para producir finalmente el isómero endo de todos los compuestos e isómeros abarcados por la fórmula de bis-éster XXVII (Cuadro A).

15 El procedimiento para transformar los isómeros endo del éster del ácido bis-sulfónico XXVII en producto final VII y los resultados de estas transformaciones, es decir, la isomeria del reactivo de fórmula XXVI y el del producto de fórmula VII son las mismas que las descritas anteriormente para la transformación de  
20 exo XXVI a VII, con la excepción de que el rendimiento del producto VII es en forma muy inesperada sustancialmente mayor a partir del endo XXVII que del exo XXVII.

Estos productos finales de fórmula VII y fórmula IX preparados como se describió anteriormente, son todos ésteres  $R_7$  en  
25 donde  $R_7$  se describe como anteriormente. Para algunos de los usos

369990

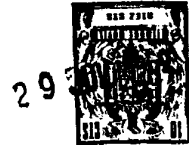
-41-



descritos antes se prefieren que estos compuestos de fórmula VII y fórmula IX esten en la forma ácido libre o en la forma sal que requiere a los ácidos libres como materiales de partida. Estos ésteres de fórmula VII y fórmula IX son difíciles de hidrolizar o saponificar sin cambios estructurales indeseables en los ácidos deseados. Hay tres otros procedimientos útiles para preparar la forma ácido libre de los productos de fórmulas VII y IX.

Uno de estos procedimientos es aplicable principalmente para preparar los ácidos libres a partir de los correspondientes ésteres alquílicos en donde el grupo alquilo contiene de uno a 8 átomos de carbono inclusive. Este procedimiento consiste en someter al éster alquílico correspondiente a la fórmula VII o fórmula IX al sistema enzimático acilasa de una especie de microorganismos de Subphylum 2 de Phylum III y luego aislar el ácido. Son especialmente preferidas para este propósito las especies de los órdenes Mucorales, Hypocreales, Moniliales y Actinomycetales. Son también especialmente preferidas para este propósito las especies de las familias Mucoraceae, Cunninghamhamellaceae, Nectreaceae, Moniliaceae, Dematiaceae, Tuberculariaceae, Actinomycetaceae y Streptomyetaceae. Son también especialmente preferidos para este propósito las especies de los géneros Absidia, Circinella, Gongronella, Rhizopus, Cunninghamella, Calonectria, Aspergillus, Penicillium, Sporotrichum, Cladosporium, Fusarium, Nocardia, y Streptomyces.

Los ejemplos de microorganismos que entran dentro de la esfera de estos órdenes, familias y géneros preferidos se encuen-



tran enumerados en la Patente de E.U A. No.3,290,226.

Esta hidrólisis enzimática del éster se lleva a cabo agitando el éster alquílico de fórmula VII o fórmula IX en suspensión acuosa con la enzima contenida en un cultivo de una de las especies de microorganismos anteriormente mencionadas hasta que el éster se hidroliza. Es generalmente satisfactoria una temperatura de reacción en la zona de 20° a 30°C. Es generalmente suficiente para obtener la hidrólisis deseada un tiempo de reacción de una a 20 horas. Es generalmente deseable excluir el aire de la mezcla de reacción, por ejemplo, con argon o nitrógeno.

La enzima se obtiene cosechando las células de cultivo seguido por lavado y vuelta a suspender de las células en agua y desintegración de las células, por ejemplo revolviendo con perlas de vidrio o por vibraciones sónicas o ultrasónicas. La mezcla de desintegración acuosa total se usa como una fuente de la enzima. Sin embargo, alternativa y preferiblemente el resto celular se separa por centrifugación o filtración y se usa el sobrenadante acuoso o filtrado.

En algunos casos, es ventajoso desarrollar el cultivo de dicho organismo en presencia de un éster alquílico de un ácido alifático, conteniendo dicho ácido de 10 a 20 átomos de carbono inclusive y conteniendo dicho alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive o agregar un éster de este tipo al cultivo y mantenerlo sin desarrollo adicional durante una a 24 horas antes de cosechar la célula. De este modo, la enzima producida se hace a veces más

369990

-43-



eficaz en transformar el éster de fórmula VII ó IX en el ácido libre. Un ejemplo de un éster alquílico útil para este propósito es el oleato de metilo.

Esta hidrólisis enzimática es generalmente útil para  
5 transformar los ésteres alquílicos de prostaglandina en ácidos libres y de este modo son útiles no solamente para preparar los ácidos libres correspondientes a los ésteres alquílicos de fórmula VII y fórmula IX, sino que también para transformar otros ésteres alquílicos de prostaglandinas conocidas y análogos de los mismos,  
10 por ejemplo los ésteres alquílicos de la fórmula VIII y los ésteres de prostaglandinas tales como  $PGE_2$ ,  $PGE_3$ ,  $PGA_2$ ,  $PGA_3$  y semejantes. Ver Bergstrom y col, citado anteriormente y las referencias allí citadas para otros ésteres alquílicos de prostaglandina conocidos que se hidrolizan por este proceso enzimático.

15 Aunque como se mencionó anteriormente, los ésteres abarcados por las fórmulas VII y IX no se hidrolizan o saponifican fácilmente en los correspondientes ácidos libres de fórmula VII y IX, algunos de estos ésteres se transforman en los ácidos libres por otros procesos. Estos ésteres son ésteres haloetílicos en donde  
20 de  $R_1$  es etilo sustituido en la posición beta con 3 cloro, 2 ó 3 bromo ó 1, 2 ó 3 iodo. Tales ésteres, por ejemplo, en donde  $R_1$  es  $-CH_2CCl_3$ , se transforman en ácidos libres tratando con zinc metálico y un ácido alcanóico de 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente ácido acético. Se prefiere el polvo de zinc como la forma  
25 ma física del zinc. Mezclando el éster haloetílico con polvo de



zinc a unos 25°C durante varias horas en general se produce sustancialmente el reemplazo completo de la mitad haloetilo del éster de fórmula VII ó fórmula IX por hidrógeno. El ácido libre se aísla luego de la mezcla de reacción por procedimientos conocidos en la materia.

Haciendo referencia ahora al Cuadro A, estos ésteres haloetílicos de fórmulas VII y IX se preparan a partir de los correspondientes ésteres del ácido bis-sulfónico de fórmula XXVII en donde R<sub>7</sub> es etilo sustituido en la posición beta con 3 cloro, 2 ó 3 bromo ó 1, 2 ó 3 iodo, preferiblemente con 3 cloro. Estas transformaciones se llevan a cabo como se describió anteriormente para las otras transformaciones XXVII a VII y XXVII a IX.

Los ésteres del ácido bis-sulfónico de fórmula XXVII en donde R<sub>7</sub> es etilo sustituido en la posición beta con 3 cloro 2 ó 3 bromo, ó 1, 2, ó 3 iodo se preparan a partir de los glicoles correspondientes de fórmula XXVI como se describió anteriormente para las otras transformaciones de fórmula XXVI a XXVII.

Los glicoles de fórmula XXVI en donde R<sub>7</sub> es etilo sustituido en la posición beta con 3 cloro, 2 ó 3 bromo ó 1, 2 ó 3 iodo se preparan por hidroxilación de la correspondiente olefina de fórmula XXIV ó epóxido de fórmula XXV, como se describió anteriormente para las otras transformaciones de XXIV a XXVI y de XXV a XXVI. Alternativamente estos ésteres haloetílicos se preparan por esterificación de los glicoles ácidos libres de fórmula XXVI (R<sub>7</sub> es hidrógeno) con el haloetanol apropiado, por ejemplo,

369990

-45-



$\beta,\beta,\beta$ -tricloroetanol cuando el grupo haloetilo a de ser  $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ . Esta esterificación se lleva a cabo haciendo reaccionar el glicol ácido libre de fórmula XXVI con el haloetanol en presencia de una carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida y una base, 5 por ejemplo, piridina. Esta mezcla, ventajosamente con un diluente inerte, por ejemplo diclorometano, generalmente produce el éster haloetílico deseado dentro de varias horas a unos  $25^\circ\text{C}$ . Los glicoles ácidos de fórmula XXVI necesarios para esta esterificación se preparan por hidroxilación de las olefinas con ácido libre 10 de fórmula XXIV como se describió anteriormente para las otras transformaciones XXIV a XXVI.

Las olefinas de fórmula XXIV donde  $R_7$  es etilo sustituido en la posición beta con 3 cloro, 2 ó 3 bromo ó 1, 2 ó 3 iodo se preparan por esterificación con el haloetanol apropiado por 15 ejemplo,  $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$  como se describe anteriormente para la esterificación del glicol ácido ( $R_7=\text{H}$ ) de fórmula XXVI.

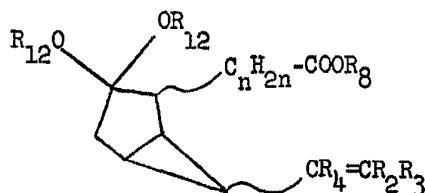
Las olefinas con ácido libre ( $R_7$  es hidrógeno) de fórmula XXIV necesarias se preparan por saponificación o hidrólisis de los ésteres correspondientes. Sin embargo, esta reacción es 20 difícil de llevar a cabo sin la isomerización parcial del isómero alfa al isómero beta, o del beta al alfa. Por lo tanto, se prefiere reducir el carbonilo del anillo de un éster olefínico de fórmula XXIV a hidróxi con borohidruro de sodio y luego saponificar este éster. La última reacción tiene lugar fácilmente y sin iso- 25 merización. Luego la hidroxí olefina resultante con un grupo --



carboxilo libre se oxida nuevamente a la olefina cetónica de fórmula XXIV ( $R_7$  es ahora hidrógeno). Para la última oxidación, es necesario usar un reactivo que no altere la mitad  $-CR_4=CR_2R_3$  de los compuestos de fórmula XXIV. El reactivo de Jones es adecuado para esta oxidación [ver J. Chem. Soc. (Londres) 39 (1946)]. Estas tres transformaciones, reducción con borohidruro de sodio, saponificación y oxidación se llevan todas a cabo por procedimientos generales conocidos para los peritos en esta materia.

Aunque esta segunda manera para obtener los ácidos libres de fórmulas VII y IX ha sido ilustrada con los compuestos expuestos en el Cuadro A, esta manera es igualmente aplicable con los mismos procedimientos y técnicas para los correspondientes compuestos de la serie endo examinados anteriormente

Una tercera manera para obtener los ácidos libres de fórmula VII comienza con un cetal de la fórmula:



XXX

20

en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $C_nH_{2n}$  se definen como anteriormente, en donde  $R_8$  es hidrógeno, alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono inclusive, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, fenilo o fenilo sustituido con

25

369990

-47-



uno a 3 cloro o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, en donde  $R_{12}$  son ambos alquilo de uno a 6 átomos de carbono inclusive o unidos son 1,2-alquileno o 1,3-alquileno de 2 a 6 átomos de carbono inclusive y en donde  $\sim$  indica union de la mitad  $-C_{nH_{2n}}-COOR_8$

5 al anillo en configuración alfa o beta y configuración exo o endo con respecto a la mitad  $-CR_4=CR_2R_3$ . Estos cetales en donde  $R_{12}$  son ambos alquilo se preparan haciendo reaccionar una olefina cetónica de fórmula XXIV ( $R_7$  se vuelve  $R_8$  como se define anteriormente) en configuración tanto exo como endo con respecto a la mitad  $-CR_4=CR_2R_3$

10 con un éster ortofórmico de la fórmula  $HC(OR_{12})_3$ , en donde  $R_{12}$  es como se define anteriormente. Cuando los  $R_{12}$  unidos son 1,2-alquileno ó 1,3-alquileno, se hace reaccionar la misma  $R_7$  olefina cetónica de fórmula XXIV con un 1,2-glicol ó 1-3-glicol de 2 a 6 átomos de carbono inclusive, en presencia de un ácido fuerte especialmente un ácido sulfónico, por ejemplo ácido p-tolueno-sulfónico.

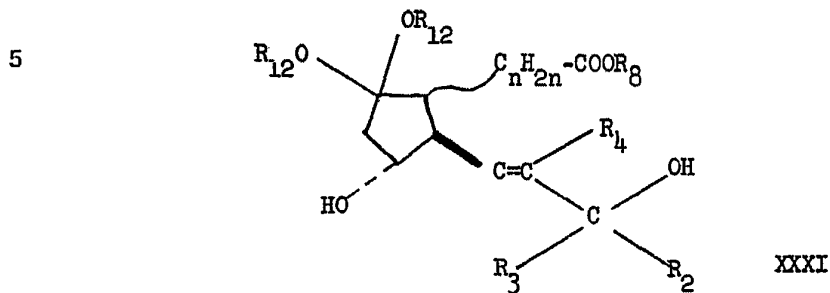
15 Ejemplos de 1,2-alquileno de 2 a 6 átomos de carbono son  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$  y  $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ . Ejemplos de 1,3-alquilenos de 3 a 6 átomos de carbono inclusive son  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ , --

20  $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$  y  $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ . Ejemplos de 1,2-glicoles y 1,3 glicoles corresponden a los ejemplos anteriores de 1,2-alquileno y 1,3-alquileno con un  $-OH$  en cada valencia libre. Estos dos procesos son conocidos generalmente a aquellos peritos en la materia.

25 Haciendo referencia ahora al Cuadro A, el cetal de fórmula



la XXX se transforma por medio de los cetales correspondientes en el epóxido XXV, glicol XXVI, éster del ácido bis-sulfónico XXVII a un cetal correspondiente a fórmula VII, es decir de la fórmula:



10

en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_{12}$ ,  $C_nH_{2n}$  y  $\sim$  se definen como anteriormente. Estas transformaciones se llevan a cabo como se describió anteriormente para las transformaciones de XXIV a XXV, XXIV a XXVI, XXV a XXVI, XXVI a XXVII y XXVII a VII, excepto que

15 cualquier cetal glicol con ácido libre XXVI se esterifica antes de transformar en éster del ácido cetal bi-sulfónico XXVII y excepto de que los varios cetales correspondientes a las fórmulas XXIV, XXV, XXVI y XXVII se encuentran tanto en configuración exo

20 como endo en vez de solamente en exo como se vé en el Cuadro A.

El cetal XXXI se saponifica por procedimientos conocidos en la forma ácido libre ( $R_7$  es hidrógeno) y luego se hidroliza con un ácido, por ejemplo, ácido oxálico, para formar el producto final VII (Cuadro A) en donde  $R_7$  es hidrógeno.

25

Estas reacciones que implican un cetal son útiles para

369990

-49-



1  
5  
10  
15  
20  
25

producir compuestos de fórmula VII en donde  $R_1$  es hidrógeno cuando la mitad  $-C_nH_{2n}-COOR_8$  se une tanto en configuración alfa como en configuración beta. Cuando  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno,  $C_nH_{2n}$  es hexametileno y  $-(CH_2)_6-COOR_8$  se une en configuración alfa, se produce  $PGE_1$  (tanto R como S). Cuando  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno,  $C_nH_{2n}$  es hexametileno y  $-(CH_2)_6-COOR_8$  se une en configuración beta, se produce 8-iso- $PGE_1$  (tanto R como S).

Los procedimientos descritos en la mencionada Patente Belga No. 702,477 para producir la olefina XXIV (Cuadro A) generalmente resulta en la formación de una mezcla de isómeros alfa y beta con respecto a la mitad  $-C_nH_{2n}-COOR_7$ . Como se describió antes, estos dos isómeros llevan a los compuestos de tipo  $PGE_1$  de fórmula VII (alfa) y compuestos de tipo-8-iso- $PGE_1$  (beta). Si se prefiere uno u otro de esos tipos hay dos métodos para favorecer la producción del isómero de fórmula VII final preferido.

Uno de esos métodos implica la isomerización del producto final de fórmula VII en donde  $R_7$  es como se define anteriormente o hidrógeno. Sea el isómero alfa de fórmula VII o el isómero beta de fórmula VII se mantiene en un diluyente líquido inerte en la zona de  $0^\circ$  a  $80^\circ C$  y en presencia de una base caracterizada por su solución acuosa teniendo un pH por debajo de alrededor de 10 hasta que una cantidad sustancial del isómero se ha isomerizado en el otro isómero, es decir, alfa a beta o beta a alfa. Las bases preferidas para este propósito son las sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos especialmente



ácidos alcanóicos de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo acetato de sodio. Ejemplos de diluentes líquidos inertes útiles son alcoholes de uno a 4 átomos de carbono, por ejemplo etanol. Esta reacción a unos 25°C tiene lugar en alrededor de uno a unos 20 días.

5     Aparentemente se establece un equilibrio. En el caso de PGE<sub>1</sub> y 8-iso-PGE<sub>1</sub>, el equilibrio resulta en 9 partes de PGE<sub>1</sub> y una parte de 8-iso-PGE<sub>1</sub>. Las mezclas de los dos isómeros, alfa y beta se separan de la mezcla de reacción por procedimientos conocidos y luego los dos isómeros se separan uno del otro por procedimientos  
10    conocidos, por ejemplo, cromatografía, recristalización o una combinación de ellos. El isómero menos preferido se somete luego a la misma isomerización para producir más del isómero preferido. De esta manera, por isomerizaciones y separaciones repetidas se  
15    transforma sustancialmente todo el isómero menos preferido del compuesto de fórmula VII al isómero más preferido.

El segundo método para favorecer la producción de un isómero de fórmula VII final preferido implica a la olefina XXIV (Cuadro A). Sea el isómero alfa o el isómero beta de esta olefina de fórmula XXIV se transforma en una mezcla de ambos isómeros  
20    manteniendo uno u otro isómero, alfa o beta, en un diluyente líquido inerte en presencia de una base y en la zona de 0° a 100°C hasta que una cantidad sustancial del isómero de partida ha sido isomerizado en el otro isómero. Las bases preferidas para esta isomerización son las amidas de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos y metales alcalinos  
25

369990

-51-



triarilmetilados. Son especialmente preferidos los alcóxidos terciarios de metales alcalinos de 4 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, butóxido de potasio terciario. Esta reacción a unos 25°C procede rápidamente (un minuto a varias horas). Aparentemente se forma una mezcla en equilibrio de ambos isómeros, comenzando con cualquier isómero. En el caso de la olefina XXIV donde R<sub>2</sub> es pentilo, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, R<sub>7</sub> es metilo y C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> es hexametileno, la mezcla en equilibrio contiene alrededor de un tercio de isómero alfa y dos tercios del isómero beta. Las mezclas de isómeros en la mezcla en equilibrio de las olefinas de fórmula XXIV, incluyendo R<sub>7</sub>=H, así obtenida se aislan por procedimientos conocidos y luego los dos isómeros se separan uno del otro por procedimientos conocidos, por ejemplo cromatografía. El isómero menos preferido de fórmula XXIV se somete luego a la misma isomerización para producir más del isómero preferido. De esta manera por isomerizaciones y separaciones repetidas, sustancialmente todo el isómero menos preferido de la olefina de fórmula XXIV se transforma en el isómero más preferido.

Los compuestos de fórmula final VII, VIII y IX preparados por los nuevos procesos de esta invención incluyendo los nuevos compuestos finales de fórmulas X a XXIII en la forma ácido libre, se transforman en sales farmacológicamente aceptables neutralizando con cantidades apropiadas de la base inorgánica u orgánica correspondiente, ejemplos de los cuales corresponden a los cationes y aminas anteriormente enumeradas. Estas transformaciones se

369990

-52-



llevan a cabo por una variedad de procedimientos conocidos en la materia de ser generalmente útiles para la preparación de sales inorgánicas, es decir metálicas o amoniacaes, sales por adición de amino ácidos y sales de amonio cuaternario. La elección del procedimiento depende en parte de las características de solubilidad de la sal particular a prepararse. En el caso de las sales inorgánicas es generalmente adecuado disolver el ácido de fórmula VII, VIII ó IX en agua que contenga la cantidad estequiométrica de un hidróxido carbonato o bicarbonato correspondiente a la sal inorgánica deseada. Por ejemplo el uso de hidróxido de sodio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio da una solución de la sal sódica del derivado de ácido prostanóico. La evaporación del agua o el agregado de un solvente hidrosoluble de moderada polaridad, por ejemplo un alcohol inferior o una alcanona inferior, da la sal inorgánica sólida si esta forma es la deseada.

Para producir una sal amina, del ácido de fórmula VII, VIII ó IX, se disuelve en un solvente adecuado de ya sea moderada o baja polaridad. Ejemplos del primero son etanol, acetona y acetato de etilo. Ejemplos del último son éter dietílico y benceno. Se agrega entonces a esta solución por lo menos, una cantidad estequiométrica de la amina correspondiente al catión deseado. Si la sal resultante no precipita, se la obtiene generalmente en forma sólida agregando un diluyente miscible de baja polaridad o por evaporación. Si la amina es relativamente volátil, cualquier exceso puede ser eliminado fácilmente por evaporación. Se prefiere usar

369990

-53-



cantidades estequiométricas de las aminas menos volátiles.

Las sales en donde el catión es amonio cuaternario se produce mezclando el ácido de fórmula VII, VIII ó IX con la cantidad estequiométrica del hidróxido de amonio cuaternario correspondiente en solución acuosa, seguido por evaporación del agua.

Haciendo referencia al Cuadro A, los reactivos XXIV, XXV, XXVI y XXVII y también los cetales correspondientes y los isómeros endo de ambos, como también los productos finales de fórmula VII, VIII y IX incluyendo  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$ ,  $PGA_1$  y los isómeros de los mismos y los nuevos compuestos de fórmulas X a XXIII tienen cada uno por lo menos un centro de asimetría y cada compuesto abarcado por estas fórmulas existe en dos formas ópticamente activas, d y l. Cada uno de esos compuestos aquí expuestos se considerarán como incluyendo la forma racémica dl y las formas enantiomeras ópticamente activas d y l.

Los productos finales ópticamente activos d y l de las fórmulas VII, VIII y IX, incluyendo  $PGE_1$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$ ,  $PGA_1$  y los nuevos compuestos abarcados por las fórmulas X a XXIII se obtienen por resolución de esos compuestos finales o por resolución de uno de los reactivos, fórmulas XXIV, XXV, XXVI, XXVII ó VII, usado para su preparación. Cuando el compuesto final VII, VIII ó IX es un ácido libre, la forma dl del mismo se resuelve en las formas d y l haciendo reaccionar el ácido libre por procedimientos generales conocidos con una base ópticamente activa, por ejemplo brucina o estriocina, para dar una mezcla de dos diastereo-

369990

-54-



isómeros que se separan por procedimientos generales conocidos, por ejemplo cristalización fraccionada, para dar las sales diastereo-  
isómeras separadas. El ácido ópticamente activo de fórmulas VII,  
VIII ó IX se obtiene luego por tratamiento de la sal con un ácido  
5 por procedimientos generales conocidos. Alternativamente, la forma ácido libre de la olefina XXIV ó glicol XXVI se resuelve en formas d y l separadas y luego se esterifican y transforman además en la forma correspondiente ópticamente activa del producto final VII, VIII ó IX como se describió anteriormente.

10 Alternativamente, el reactivo olefina XXIV o reactivo glicol XXVI, en la forma exo o endo, se transforma en un cetal con un 1,2-glicol ópticamente activo, p. ejem. D-(—)-2,3-butano-  
diol, por reacción de dicho glicol con el compuesto de fórmula XXIV ó XXVI en presencia de un ácido fuerte, por ejemplo ácido  
15 p-toluenosulfónico. El cetal resultante es una mezcla de diastereoisómeros que se separan en diastereoisómeros d y l, cada uno de los cuales se hidroliza entonces con un ácido, por ejemplo ácido oxálico, en el compuesto cetónico original, XXIV ó XXVI ahora en forma ópticamente activa. Alternativamente, esta mezcla de  
20 diastereoisómeros se transforma en una mezcla de cetales diastereoisómeros correspondientes a la fórmula VII. La mezcla isómera resultante se separa y cada cetal isómero ópticamente activo se hidroliza separadamente con un ácido, por ejemplo ácido oxálico, a un compuesto de fórmula VII ópticamente activo. Estas reaccio-  
25 nes que implican glicoles y cetales ópticamente activos para pro-

369990

-55-



pósitos de resolución son generalmente conocidos en la materia.  
Ver Chem. Ind. 1664 (1961) y J. Am. Chem. Soc. 84, 2938 (1962).

La invención puede entenderse más completamente con los  
siguientes ejemplos: (todas las temperaturas se indican en grados  
5 centígrados)

Ejemplo 1. 6-Exo-(1',2'-eritro y treo-dihidroxineptanil)-2 $\alpha$ -  
(6"-carboxihexil)-biciclo[3.1.0]-hexan-3-ona  
(XXVI, R<sub>7</sub>=H).

A 100 mg. de 6-exo-(1'-cis-heptenil)-2 $\alpha$ -(6"-carboxihexil)-  
10 biciclo-[3.1 0]-hexan-3-ona (XXIV) enfriado a 0° en nitrógeno se  
agrega una solución preparada con 8 ml. de ácido fórmico seco -  
(destilado de anhídrido bórico) a la cual se ha agregado 10  $\mu$ l de  
peróxido de hidrógeno al 90% y 65 mg. de bicarbonato de sodio seco,  
todo purgado con nitrógeno antes del agregado. Después de 30 minu-  
15 tos se retira el baño de hielo y la mezcla se revuelve 1.5 horas  
a la temperatura ambiente. El ácido fórmico se elimina a 25°C al  
vacío y se agrega luego benceno y se elimina al vacío para com-  
pletar la eliminación del ácido fórmico. Al residuo se agrega  
10 ml. de metanol y 2.5 ml de bicarbonato de sodio saturado.  
20 Esto reposa a 5°C hasta el día siguiente y entonces se acidifica  
a pH 4. El metanol se elimina al vacío y la solución se ajusta  
a pH 3 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan,  
se secan se evaporan y cromatografían sobre 15 g. de sílica gel  
lavado con ácido. La elución se hace con 25, 35, 50, 75 y 100%  
25 de acetato de etilo-Skellysolve B (hexanos isómeros) y 1 y 10%

369990

-56-



29

de metanol-acetato de etilo. El primer material eluido, 7 mg. tiene movilidad a la cromatografía en capa delgada similar al material de partida. Luego se eluye 10 mg. de una mezcla de dos materiales, uno con absorción ultravioleta. Esto es seguido por 35 mg. de material parcialmente cristalino presentando espectros infrarrojos y resonancia magnética nuclear consistente con estructura XXVI,  $R_7=H$ . El espectro de masa de este material muestra el ion molecular (354) y también 253 (hendidura entre los hidroxilos del glicol) como un pico iónico fuerte. El material eluido siguiente (con acetato de etilo) es 50 mg. de material no cristalino, también teniendo espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo muy similares al glicol anterior y un espectro de masa virtualmente idéntico. En ambos de estos glicoles, el hidrógeno del 6-endo-ciclopropilo se ve en el espectro de resonancia magnética nuclear a 0.4-0.8 $\delta$  multiplete,  $J=3.5$  y 7 cps y no se encuentran presentes protones olefínicos.

Ejemplo 2 6-Exo-(eritro y treo-1',2'-dihidroxiheptil)-2 $\alpha$ -(6"-carbometoxihexil)-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXVI,  $R_7=CH_3$ ).

A 1.90 g. de 6-exo-(1'-cis-heptenil)-2 $\alpha$ -(6"-carbometoxihexil)-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXIV,  $R_7=CH_3$ ) a 0° se agrega una mezcla de 50 ml de ácido fórmico al 98%, 650 mg. de bicarbonato de sodio y 0.18 ml. de peróxido de hidrógeno al 90% que ha sido enfriada a 0°C purgada con nitrógeno. La solución se revuelve a 0°C durante media hora y luego se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante dos horas. El ácido fórmico se elimina al vacío

369990

-57-



y se agrega benceno. Este también se elimina al vacío y el residuo se extrae con acetato de etilo. Este se lava con agua, bicarbonato, solución saturada de sal y se seca con sulfato de sodio. La evaporación da un residuo compuesto de formiatos del glicol. Estos se hidrolizan con 50 ml. de metanol y 10 ml. de bicarbonato de sodio saturado a 25°C durante dos horas. Se agrega agua (40 ml.) el metanol se elimina al vacío, la suspensión acuosa se acidifica a pH 3 y se extrae con acetato de etilo. Este se lava con agua, solución saturada de sal, se seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 150 g. de sílica gel y se eluye con 750 ml. cada uno de 25, 35, 50, 75% de acetato de etilo-Skellysolve B, recogiendo fracciones de 150 ml. Las fracciones 12-15, 789 mg., consistían de una mezcla de dos glicoles isómeros de estructura XXVI,  $R_7=CH_3$ . Este material muestra una mancha única  $R_f=0.62$  sobre placas de sílica gel desarrolladas con un sistema A IX, pero sobre una placa tratada con ácido bórico muestra dos manchas de casi la misma intensidad a  $R_f=0.62$  y 0.52. La mancha superior corresponde al glicol treo menos polar (ver más arriba). El espectro de resonancia magnética nuclear, presenta un pico único de 3 protones a  $3.67\delta$  ( $OCH_3$ ); multiplete de unos 4 protones entre  $2.7$  y  $3.6\delta$ , para los protones carbinólicos e hidroxílicos; 5 protones como multiplete,  $1.9-2.7\delta$  para los protones adyacentes a los carbonilos y un proton ciclopropilo es visible a  $0.6\delta$ . Las fracciones 16-21, 685 mg. forman también una mancha sobre placas de sílica gel, pero muestran dos manchas  $R_f$ .  $0.46$  y



0.36 sobre placas tratadas con ácido bórico y consisten de los glicoles eritro y treo más polares (ver más abajo). El menos polar de los dos tiene la misma movilidad sobre placas tratadas con ácido bórico que el isómero treo más polar. Sus espectros infrarrojo y resonancia magnética nuclear son muy similares a los de las fracciones 12-15 anteriores. El espectro de masa muestra 350 (M-18); 332 (M-2H<sub>2</sub>O); 292 (350-58); 267 (M-101); 235 (267-32).

Ejemplo 3. 6-Exo-(eritro-1',2'-dihidroxiheptil)-2α-(6"-carbometoxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXVI, R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub>).

A una solución de 0.39 g. de 6-exo-(cis-1'-heptenil)-2α-(6"-carbometoxiheptil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona en 8 ml. de piridina se agrega 0.32 g. de tetróxido de osmio. Después de revolver a 25°C durante quince horas, se agrega una solución de 1.0 g. de bisulfito de sodio en 16 ml. de agua y 10 ml. de piridina y se continúa revolviendo durante cinco horas. La solución oscura se diluye con agua y se extrae con cloroformo y los extractos se lavan varias veces con agua, se secan y evaporan. El residuo se cromatografía sobre 50 g. de sílica gel, se eluye con 50 a 100% de acetato de etilo en Skellysolve B. Del isómero eritro glicol menos polar se obtuvo 0.150 g., del más polar 0.180 g.

El isómero eritro menos polar es cristalino (punto de fusión 70-71°C de acetato de etilo -Skellysolve B);  $\nu = 3460, 1730, 1715, 1250, 1215, 1190, 1175, 1095, 1065, 1055 \text{ cm}^{-1}$ , y los iones en el espectro de masas a 368 (M<sup>+</sup>), 350, 337, 319, 267, 250 y 235 unidades masa

369990

-59-



Análisis Calculado para  $C_{21}H_{36}O_5$ : C, 68.44; H, 9.85

Hallado C, 68.46; H, 9.87.

El isómero más polar es también cristalino;  $\nu = 3430, 3340, 1735, 1710, 1260, 1250, 1220, 1195, 1175, 1165, 1110, 1075,$   
5  $1055, 1035 \text{ cm}^{-1}$ . El espectro de masas es el mismo que para el  
isómero menos polar. El punto de fusión es  $41-42.5^\circ\text{C}$  después de  
la recristalización de éter-Skellysolve B.

Análisis hallado C, 68.63; H, 9.79.

Ejemplo 4. 6-Exo-(treo-1',2'-dihidroxiheptil)-2 $\alpha$ -(6"-carbo-  
10 metoxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXVI,  
 $R_7 = \text{CH}_3$ ).

De la misma manera como en el Ejemplo 3 anterior, el  
isómero trans, 500 mg., da 180 mg. de un glicol menos polar y 110 mg.  
de glicol más polar. No se obtienen en forma cristalina pero co-  
15 rresponden por su comportamiento en la cromatografía en capa delga-  
da a dos de los glicoles obtenidos por hidroxilación por ácido fórmico  
de XXIV, cis,  $R_7 = \text{CH}_3$  anterior (Rf.=0.62 y 0.46 en placas tra-  
tadas con ácido bórico).

Ejemplo 5. 6-Exo-(eritro-1',2'-dihidroxiheptil)-2 $\beta$ -(6"-carbo-  
20 metoxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXVI,  
 $R_7 = \text{CH}_3$ ).

De la misma manera que anteriormente se trata 0.50 g de  
6-exo-(1'-cis-heptenil)-2 $\beta$ -(6"-carboxihexil)biciclo-[3.1.0]-hexan-3-  
ona (XXIV), con 0.42 g. de tetroxido de osmio en 10 ml. de piridina.  
25 La cromatografía de los productos impuros da 283 mg. del isómero -

369090



-60-

eritro XXVI menos polar,  $R_7=CH_3$ , punto de fusión  $42^\circ C$  de éter.  
Skellysolve-B, Rf.=0.40 sobre sílica gel, desarrollado con acetato de etilo.

Análisis Calculado para  $C_{21}H_{36}O_5$ : C, 68.44; H, 9.85

5

Hallado: C, 68.21; H, 9.80.

El isómero eritro más polar consistía de 148 mg. de material cristalino, punto de fusión  $58-59^\circ C$ , de éter, Rf.=0.19.

Análisis Hallado: C, 68.27; H, 9.97.

Estos dos glicoles tienen casi idénticos espectros infrarrojos de resonancia magnética nuclear:  $\nu=3400, 1735, 1745, 1240, 1200, 1170, 1060, 735 \text{ cm}^{-1}$  y un pico único de 3 protones a  $3.65\delta$  ( $OCH_3$ ); multiplete de 4 protones,  $3,4-2.9\delta$  (protones carbonílicos e hidroxílicos), y el hidrógeno en 6-endo-ciclopropilo a  $0.48\delta$ .

15

Ejemplo 6. 6-Exo-(treo-1',2'-dihidroxiheptil)-2 $\beta$ -(6"-carboximetoxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXVI,  $R_7=CH_3$ ).

De la misma manera que anteriormente se hidroxiló 0.50 g. de 6-exo-(1'-trans-heptenil)-2 $\beta$ -(6"-carboxihexil)biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXIV) con tetróxido de osmio para dar 219 mg. del isómero treo menos polar y 129 mg. del isómero treo más polar de estructura XXVI,  $R_7=CH_3$ . El material menos polar se cristaliza de éter Skellysolve B, punto de fusión  $46-47^\circ C$ , Rf.=0.40 (placa de sílica gel desarrollada con acetato de etilo).

25

369990

-61-



Análisis Calculado para  $C_{21}H_{36}O_5$ : C, 68.44; H, 9.85.

Hallado: C, 68.31; H, 9.75.

El isómero treo más polar se recristaliza de éter, punto de fusión  $77-78^{\circ}C$ , Rf.=0.23.

5 Análisis Hallado: C, 68.58; H, 10.11.

La cromatografía en capa delgada de los cuatro glicoles de estructura XXVI, cadena lateral  $\beta$ ,  $R_7=CH_3$  en placas de sílica gel rociadas con ácido bórico al 10% en metanol y secadas 30 minutos a  $70^{\circ}$  da los siguientes valores de Rf.: eritro menos polar 0.75; 10 treo menos polar 0.70; treo más polar 0.60 y eritro más polar 0.46.

Los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de los isómeros treo son muy similares a aquellos de los isómeros eritro anteriores.

Ejemplo 7. Ester Metílico de dl-Prostaglandina  $E_1$  y Ester Metílico 15 de dl-15-Isoprostaglandina  $E_1$

A. Una solución de 509 mg. del isómero eritro más polar de XXVI, cadena lateral  $\alpha$ ,  $R_7=CH_3$  en 9 ml. de piridina se enfría a  $0^{\circ}C$  y se trata con 1.3 ml. de cloruro de metanosulfonilo. Después de una hora a  $0^{\circ}C$ , el baño de hielo se separa y la mezcla se revuelve 20 una hora más. Se enfría entonces nuevamente a  $0^{\circ}C$ , se agrega hielo y los productos se extraen con cloruro de metileno. Este extracto se lava con ácido clorhídrico diluído frío, se seca y se evapora. Este residuo de dimesilato impuro presenta esencialmente 25 una mancha en cromatografía en capa delgada fuertes absorciones infrarrojas a  $1740, 1350, 1175$  y  $910\text{ cm}^{-1}$  y picos iónicos prominen-

369990

-62-



tes en el espectro de masa a 332 ( $M-2CH_3SO_3H$ ), 301 (332-31) y 300 (332-32) unidades masa. Es más bien inestable a las purificaciones cromatográficas usuales. Se disuelven 27 ml. de acetona y se diluyen con 13.5 ml. de agua y la solución resultante se conserva a 25°C

5 durante seis horas. La mezcla se concentra al vacío, se extrae con cloruro de metileno, el cual se lava, se seca y se evapora. La cromatografía sobre 50 g. de sílica gel y la elución con proporciones crecientes de acetato de etilo-Skellysolve B da los siguientes materiales: A. 75 mg. de productos menos polares desconocidos;

10 B. 389 mg. de una mezcla de dos glicol monomesilatos; C. 27 mg. (5.3%) del isómero R, éster metílico de  $\bar{d}$ -1-15-isoprostaglandina  $E_1$  y D. 34 mg. (6.7%) de éster metílico de dl-prostaglandina  $E_1$  (el isómero S) cristalino.

En la fracción B, los dos monomesilatos se caracterizan

15 como sigue: iones prominentes en el espectro de masa a 350 ---- ( $M-CH_3SO_3H$ ), 332 (350-18), 301 (323-31), 300 (332-32), 319 (350-31), 318 (350-32). Absorciones infrarrojas a  $\nu=3500, 1745, 1340, 1170, 920 \text{ cm}^{-1}$  y en resonancia magnética nuclear, un proton como un multiplete ancho a  $5.0-4.6\delta$ , un pico único de 3 protones a  $3.7\delta(OCH_3)$ ,

20 un proton como un doblete de dobletes,  $3.41\delta, J=7.5$  y  $3.5$  cps, un pico único de 3-protones a  $3.1\delta(S-CH_3)$  y al hidrógeno de 6-endo ciclopropilo como un multiplete a  $0.85-0.5\delta$ .

En la fracción C, el éster metílico de dl-15-isoprostaglandina  $E_1$  tiene espectros infrarrojos de resonancia magnética nuclear idéntico a aquellos del éster metílico de 15 (R)-PGE<sub>1</sub> óptica-

25

369990

-63-



mente activo. El espectro de masas presenta el ion molecular, 368 y otros iones prominentes a 350, 332, y 297 unidades masa.

La fracción D se recrystaliza de éter Skellysolve-B, punto de fusión 55-57°. Los espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo y el comportamiento por cromatografía por capa delgada son idénticos a aquellos del éster metílico de PGE<sub>1</sub> natural. El espectro de masas presenta picos a 368, 350, 332 y 297 unidades de masa y absorción ultravioleta a 278 mμ (ε = 26000) desarrollado después de agregar un poco de KOH acuoso al 50% a una muestra en etanol.

Análisis Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>: C, 68.44; H, 9.85

Hallado: C, 68.08; H, 9.92.

B. El isómero eritro menos polar de estructura XXVI, cadena lateral α, R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub>, tratado como anteriormente da 5% de éster metílico de dl-PGE<sub>1</sub> y una cantidad igual de su 15-epímero.

C. El isómero treo más polar de estructura XXVI, cadena lateral en α, R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub>, en forma similar da 5% de éster metílico de dl-PGE<sub>1</sub> y 5.5% de su 15-epímero.

D. De la misma manera como anteriormente, la mezcla de mono-mesilatos obtenida de las reacciones de solvolisis anteriores se reconvierte en el bismesilato y se solvoliza dando 5% de rendimiento de éster metílico de dl-PGE<sub>1</sub> y una cantidad igual de su 15-epímero.

Ejemplo 8. dl-Prostaglandina E.

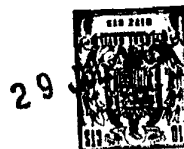
A una muestra seca, 329 mg. del glicol ácido XXVI, cadena lateral α, R<sub>7</sub>=H, compuesta de los isómeros eritro y treo más polares



se agrega 20 ml. de cloruro de metileno, 3.3 ml. de tricloroetanol,  
1.8 ml. de piridina y luego 0.33 g. de dicitclohexilcarbodiimida.  
Después de revolver dos horas a 25°C, la mezcla de reacción total  
se vierte en una columna de 100 g. de sílica gel. La elusión con  
5 2 litros de 25-75% de acetato de etilo-Skellysolve B, gradiente,  
da 300 mg. del éster β,β,β-tricloroetílico de 6-exo-(1',2'-dihidroxihexil)-2α-(6"-carboxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona deseado -  
(XXVI, cadena lateral α) contaminado con un poco de dicitclohexilurea cristalina. Este material tiene un pico único de 2-protones a  
10 4.76<sub>6</sub> para los protones del grupo tricloroetilo y es por otra parte,  
similar al correspondiente de éster metílico XXVI, cadena lateral α,  
R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub>.

Los 300 mg. de éster tricloroetílico de glicol obtenidos  
anteriormente se tratan a 0°C en nitrógeno en 7.5 ml. de piridina  
15 con 0.8 ml. de cloruro de metanosulfonilo. Después de 5 minutos a  
0°C, se deja calentar a la temperatura ambiente y se revuelve por  
un total de dos horas. Se enfría de nuevo en hielo y se agrega 5 ml.  
de agua. Después de revolver 5 minutos a 0°C, se agrega acetato de  
etilo y se lava dos veces con agua, dos veces con ácido clorhídrico  
20 1N, luego con bicarbonato, solución saturada de sal, se seca sobre  
sulfato de sodio y se evapora. El residuo, 348 mg., por cromatografía en capa delgada consiste principalmente de un material menos polar que el glicol de partida. A este material se agregan 8 ml. de acetona y 2 ml. de agua y la solución resultante se deja en contacto a 5°C en nitrógeno durante 68 horas. Se agrega luego agua, la -  
25

369990



-65-

acetona se elimina al vacío y los productos se extraen con acetato de etilo. El extracto se lava con bicarbonato, solución saturada de sal, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, pesando el producto impuro 315 mg. La cromatografía sobre 50 g. de sílica gel y  
5 gradiente de elusión con 1 litro de 25-100% de acetato de etilo-Skellysolve B, seguido por metanol al 5%-acetato de etilo da cuatro picos.

No. 9-15, 88 mg. y No. 17-26, 117 mg. compuesto de monomesilatos.

10 Los espectros infrarrojos de ellos son muy similares, OH ( $3500\text{ cm}^{-1}$ ); C=O ( $1745\text{ cm}^{-1}$ ); 1340, 1170, 920, 800, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

No. 32-40, 15 mg. se mueve por cromatografía en capa delgada ligeramente más rápido que el éster metílico de 15-iso-PGE<sub>1</sub> e indudablemente consiste de su éster tricloroetílico correspondiente.  
15

No 43-47, 12 mg. se mueve ligeramente más rápido por cromatografía en capa delgada que el éster metílico de PGE<sub>1</sub> y muestra en la resonancia magnética nuclear dos protones olefínicos centradas a  $5.65\delta$ ; dos protones del grupo éster tricloroetílico como un pico único a  $4.76\delta$  y por las demás características es consistente con el éster tricloroetílico de PGE<sub>1</sub>.  
20

De la misma manera como anteriormente, 200 mg. del par de glicoles menos polar eritro-treo de estructura XXVI, cadena lateral  $\alpha$ , R<sub>7</sub>=H, se convierte en los ésteres tricloroetílicos los  
25 bismesilatos y se solvolizan dando 8.5 mg. de éster tricloroetílico

369990

-66-



de dl-PGE<sub>1</sub> idéntico a aquel anterior.

De las fracciones 43-47 los 12 mg. antes mencionados se disuelven en 1 ml. de ácido acético al 90% y se revuelve con unos 100 mg. de polvo de zinc a 25°C durante dos horas, entonces la  
5 cromatografía en capa delgada no muestra éster restante. Se agrega acetato de etilo y la solución se decanta en un embudo de decantación y se lava varias veces con agua, luego solución saturada de sal, se seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 3 g. de sílica gel eluyendo con porciones de 50 ml.  
10 cada una de 50, 75, 100% de acetato de etilo-Skellysolve-B y metanol al 5% -acetato de etilo. Las fracciones 7-9, 6.5 mg. son principalmente cristalinas, se mueven por cromatografía en capa delgada como el PGE<sub>1</sub> y después de dos recrystalizaciones de acetato de etilo Skellysolve B, funde a 113.5-115°C, peso 3.4 mg. El punto  
15 de fusión mezclado con PGE<sub>1</sub> natural (punto de fusión 114-115°C) es 109-114°C. La curva de dispersión rotatoria óptica no muestra ninguna actividad óptica entre 475 y 230 mμ (sens. 0.001°) y el espectro de masa es idéntico al del PGE<sub>1</sub> natural. La actividad biológica es mayor del 50% del PGE<sub>1</sub> natural en dos sistemas.

20 Las fracciones de mono-mesilato recuperadas del experimento precedente, 205 mg., se vuelven a mesilar y solvolizar como antes y las fracciones de éster tricloroetílico de dl-PGE<sub>1</sub> (uno 6 mg.) se hidrolizan con zinc y ácido acético. De esta manera se obtienen 2 mg. más de dl-PGE<sub>1</sub>, punto de fusión 113-115°C haciendo el rendimiento -  
25 total de dl-PGE<sub>1</sub> puro, 5.4 mg. o rendimiento total 1.6% a partir del

369990

-67-



glicol ácido.

Ejemplo 9. Ester Metílico de dl-8-Isoprostaglandina E<sub>1</sub>.

Una solución de 0.50 g. del eritro glicol más polar de estructura XXVI, cadena lateral  $\alpha$ , R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub>, punto de fusión 58-59°C, en 10 ml. de piridina se enfría a 0°C y se trata con 1.25 ml. de cloruro de metanosulfonilo. La solución se revuelve a 0°C una hora y luego se permite calentar a la temperatura ambiente durante un periodo adicional de una hora. Luego la mezcla se enfría, se agrega hielo y el producto se extrae con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con ácido clorhídrico al 5% frío, se secan y se evaporan para dar 0.71 g. de un aceite castaño.

De la misma manera los otros tres racematos de estructura XXVI, cadena lateral  $\beta$ , R=CH<sub>3</sub> son también convertidos en bismesilatos. Las moviidades de estos productos sobre placas de sílica gel desarrolladas con acetato de etilo al 50% ciclohexano es como sigue: bismesilatos eritro y treo más polares, Rf.=0.47; bismesilatos eritro y treo menos polares Rf.=0.57. Los cuatro dan espectros infrarrojos y de resonancia magnética nuclear similares  $\nu=1745, 1360, 1180, 970, 915, 740 \text{ cm}^{-1}$ ; multipletes de un proton a unos 4.8 y 4.3 $\delta$  (proton sobre el carbon que lleva un grupo mesiloxi), picos únicos de tres protones a 3.65 y un pico único de seis protones a 3.1 $\delta$  (OCH<sub>3</sub> y SCH<sub>3</sub>) y un triplete distorcionado a 0.9 $\delta$  compuesto del metilo terminal parcialmente oscureciendo el hidrógeno del 6-endo-ciclopropilo. El bismesilato del glicol treo menos polar cristaliza como agujas de acetato de etilo-Skellysolve B, punto de

369990

-68-



fusión 86-87°C.

Análisis Calculado para  $C_{23}H_{40}O_9S_2$ : C, 52.65; H, 7.68; S, 12.22

Hallado: C, 52.32; H, 7.74; S, 12.21.

El bismesilato impuro del eritro glicol más polar se solvo-  
 liza a 25°C en 40 ml. de acetona y 20 ml. de agua durante cinco  
 horas. Después del proceso usual, los productos impuros se cromato-  
 grafían sobre 60 g de sílica gel, eluyendo con 10-100% de ace-  
 tato de etilo en ciclohexano. Los siguientes materiales se eluye-  
 ron en orden de su polaridad; A. 94 mg. de un mono-mesilato de gli-  
 col XXVI, menos polar, cadena lateral  $\beta$ ,  $R_7=CH_3$ ; B. 341 mg. de  
 una mezcla no completamente separada de un mono-mesilato de glicol  
 XXVI, más polar, cadena lateral  $\beta$ ,  $R_7=CH_3$ , y éster metílico de  
 dl-15-iso-8-iso  $PGE_1$ ; C. 50 mg (10% de rendimiento) de éster me-  
 tílico de dl-8-iso  $PGE_1$ ; D. 10 mg. de éster metílico de dl- $PGE_1$ .  
 Estos se caracterizan como sigue:

A.  $\nu = 3400, 1745, 1175$  y  $920 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} 220 \text{ m}\mu$  (3,000)  
 indicando alguna contaminación con compuestos tipo  $PGA_1$ .

B. Este mono-mesilato, contaminado (por evidencia en cro-  
 matografía en capa delgada) con éster metílico de dl-15-iso-8-iso  
 $PGE_1$  es parcialmente cristalino y se recristaliza de acetona-Skelly-  
 solve B para dar el mono-mesilato puro, punto de fusión 93-94°,  
 $\nu = 3510, 3450, 3030, 3010, 1745, 1340, 1205, 1175, 1170, 1030,$   
 $990, 920$  y  $810 \text{ cm}^{-1}$ . En la resonancia magnética nuclear un pico  
 único de tres protones a 3.05 $\delta$  muestra la presencia de un grupo  
 $S-CH_3$ .

369990

-69-



29

Análisis Calculado para  $C_{22}H_{38}O_7S$ ; C, 59.17; H, 8.58; S, 7.18.

Hallado: C, 59.39; H, 8.77; S, 7.00.

C. Este material presenta la misma movilidad (Rf.=0.40) en placas de sílica gel desarrolladas en acetato de etilo como el autentico éster metílico de 8-iso-PGE<sub>1</sub> y da  $\frac{EtOH}{max}$  278 m $\mu$  (23,400) por tratamiento con base. Después de la recristalización de éter-Skellysolve B, funde a 52-53<sup>o</sup>,  $V = 3400, 1740, 1240, 1200, 1175, -975$  cm<sup>-1</sup>. El espectro de resonancia magnética nuclear es igual al material autentico mostrando un multiplete amplio, 5.0-5.8 $\delta$  para los protones olefínicos C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>. Iones prominentes a 350, 332 y 277 se encuentran presentes en el espectro de masa.

Análisis Calculado para  $C_{21}H_{36}O_5$ ; C, 68.44; H, 9.85.

Hallado: C, 67.80; H, 9.98.

El bismesilato preparado a partir del treo glicol menos polar XXVI, cadena lateral  $\beta$ , R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub> por solvolisis como antes, da 5.4% de rendimiento de éster metílico de dl-8-iso-PGE<sub>1</sub>. Del treo glicol más polar XXVI, cadena lateral  $\beta$ , R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub>, el rendimiento es 11% y del eritro menos polar 8.0%. La solvolisis del eritro bismesilato menos polar en 2:1 de tetrahydrofurano-agua, de la misma manera como anteriormente, da 10% de éster metílico de dl-8-iso PGE<sub>1</sub>. En cada caso se forma también 1-2% de éster metílico de dl-PGE<sub>1</sub>. De la solvolisis del treo bismesilato más polar uno de los monomesilatos se obtiene cristalino, punto de fusión 85-87<sup>o</sup>C de acetona-Skellysolve B.

25

369990

-70-



Análisis Calculado para  $C_{22}H_{38}O_7S$ : C, 59.17; H, 8.58; S, 7.18.

Hallado: C, 58.95; H, 8.71; S, 7.01.

Ejemplo 10. 8-Iso-Prostaglandina  $E_1$

A 1.2 g. de 6-exo-(1'-cis-heptenil)-2 $\beta$ -(6"-carboxihexil)-  
5 biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXIV), bajo nitrógeno se agrega una  
solución fría (0°C) de 325 mg. de bicarbonato de sodio y 0.1 ml.  
de peróxido de hidrógeno al 90% en 25 ml. de ácido fórmico al 98%.  
Después de revolver a 0°C durante 0.5 horas, el baño de hielo se  
retira y se continúa revolviendo durante 1.5 horas más. El ácido  
10 fórmico se elimina al vacío, se agregan 25 ml. de benceno y este  
también se elimina al vacío. El residuo se extrae con acetato de  
etilo que se lava con agua, solución saturada de sal, se seca con  
sulfato de sodio y se evapora. Al residuo se agrega 45 ml. de me-  
tanol y 15 ml. de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.  
15 Esta se revuelve a 25°C dos horas, se concentra al vacío para eli-  
minar el metanol y se acidifica a pH 2-3. Los productos se extraen  
con acetato de etilo el cual se lava con agua, se seca y evapora,  
dando 1.38 g. de una mezcla de glicoles ácidos epímeros XXVI, cade-  
na lateral  $\beta$ ,  $R_7=H$ . Estos se esterifican en 140 ml. de cloruro de  
20 metileno con 23 ml. de tricloroetanol, 12.6 ml. de piridina y 2.31  
g. de dicitlohexilcarbodiimida a 25°C durante dos horas. Luego se  
agregan 5 ml. de agua y después de revolver cinco minutos, se lavan  
con ácido clorhídrico 1 N, solución de bicarbonato de sodio, se se-  
ca y evapora. El residuo se disuelve en benceno se filtra para eli-  
25 minar algo del dicitlohexilurea y se cromatografía sobre 150 g. de

369990



sílica gel. La elución con 20-100% de acetato de etilo en Skelly-  
solve-B da picos principales correspondientes a glicoles epímeros  
de estructura XXVI, cadena lateral- $\beta$ ,  $R_7=CH_2CCl_3$ . El menos polar,  
700 mg. muestra una mancha en cromatografía en capa delgada (síli-  
ca gel, 50% de acetato de etilo-ciclohexano), el más polar 800 mg.  
muestra dos manchas muy cercanas en el mismo sistema de cromato-  
grafía en capa delgada. Los valores de  $R_f$ . de estos ésteres tri-  
cloroetílicos son similares pero ligeramente mayores que aquellos  
de los correspondientes ésteres metílicos anteriores.

10 A 667 mg. del glicol XXVI menos polar, cadena lateral- $\beta$ ,  
 $R_7=CH_2CCl_3$  anterior, se agrega 16.5 ml. de piridina y luego a  $0^\circ C$ ,  
1.67 ml. de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se revuelve a  
 $0^\circ C$  durante diez minutos y 1 3/4 horas más con el baño de hielo re-  
tirado. Se enfría luego nuevamente a  $0^\circ C$ , se agregan 15 ml. de  
15 agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Esta se lava  
varias veces con ácido clorhídrico diluído frío, solución acuosa  
de bicarbonato de sodio, se seca y evapora. El bismesilato impuro  
se revuelve en 53 ml. de acetona y 26 ml. de agua bajo nitrógeno a  
 $25^\circ C$  hasta el día siguiente. Se concentra al vacío, se extrae con  
20 acetato de etilo, el cual se lava, se seca y evapora. El residuo  
se cromatografía sobre 75 g. de sílica gel y se eluye con cantida-  
des crecientes de acetato de etilo en Skellysolve B. Después de  
dos picos principales de material, 276 mg. y 103 mg. de monomesi-  
latos de glicol sin reordenar, se eluyeron 34 mg. de éster triclo-  
25 roetílico de 8-isoprostaglandina  $E_1$ , mostrando dos protones olefi-

369990

-72-



nicos entre 5.0 y 6.0 $\delta$  ( $H_{13}$  a 5.28 $\delta$ , J=15 y 9.5 cps y  $H_{14}$  a 5.7 $\delta$ , J=15 y 7 cps); dos protones del grupo tricloroetílico como un pico único, 4.8 $\delta$ ; y dos protones carbinólicos como multipletes entre 3.9 y 4.5 $\delta$ . Esto se sigue por 12 mg. de éster tricloroetílico de prostaglandina  $E_1$ , el espectro de resonancia magnética nuclear (el cual es idéntico al obtenido anteriormente.

Los 34 mg. de éster tricloroetílico de 8-isoprostaglandina  $E_1$  se disuelve en 1 ml. de ácido acético al 90% y se revuelve con 100 mg. de polvo de zinc durante dos horas. Se diluye entonces con acetato de etilo el cual se lava varias veces con agua, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 5 g. de Silicar-CC4 (Mallinckrodt) sílica gel lavado con ácido y se eluye con 50-100% de acetato de etilo Skellysolve B. Las fracciones correspondientes en movilidad por cromatografía en capa delgada a 8-iso-prostaglandina  $E_1$  en el sistema A IX, 15 mg. se mezclan y cristalizan de acetato de etilo-Skellysolve B, punto de fusión 101-102 $^{\circ}$ C. Este material no muestra rotación óptica entre 475 y 230 m $\mu$  y la resonancia magnética nuclear y el espectro de masa son idénticos a aquellos del isómero natural.

Análisis calculado para  $C_{20}H_{34}O_5$ : C, 67.76; H, 9.67.

Hallado: C, 67.56; H, 9.60.

Ejemplo 11. Esteres Metálicos de dl-Prostaglandina  $A_1$  y dl-Prostaglandina  $B_1$ .

Una mezcla (150 mg) de los menos polares eritro y treo glicoles XXVI, cadena lateral  $\alpha$ ,  $R_7=CH_3$ , se trata en 4 ml. de -

369990

-73-



piridina con 0.4 ml. de cloruro de metanosulfonilo a 0°C y luego se deja calentar a la temperatura ambiente durante dos horas. Se agrega luego hielo, el producto se extrae con acetato de etilo, el cual se lava con ácido clorhídrico diluído frío, bicarbonato de sodio, se seca y evapora. El bismesilato impuro se disuelve en 15 ml. de acetona al cual se agrega 2 ml. de agua y 4 ml. de solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla resultante se refluja en nitrógeno durante cuatro horas. Después de acidificar, la mezcla se extrae con acetato de etilo y los extractos se lavan, se secan y evaporan. El residuo impuro se trata brevemente con exceso de diazometano etéreo y se cromatografía sobre 20 g. de sílica gel. La elución con proporciones crecientes de acetato de etilo en ciclohexano da un total de 71 mg. (50% de rendimiento) de una mezcla de ésteres metílicos de dl-PGA<sub>1</sub> y dl-FGB<sub>1</sub>. Las primeras fracciones del pico principal, 14 mg., consiste de éster metílico de dl-PGA<sub>1</sub> puro  $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$  221 m $\mu$  (11,000) y movilidad idéntica en varios sistemas de cromatografía en capa delgada al material natural. El resto del material del pico principal, 56 mg.,  $\lambda_{\max}$  219 (7530); 278 (10,150) es una mezcla compuesta de 65% de éster metílico de dl-PGA<sub>1</sub> y 35% de éster metílico de dl-FGB<sub>1</sub>.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 pero comenzando con una mezcla de los menos polares eritro y treo glicoles XXVI, cadena lateral  $\beta$ , R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub>, se obtienen el éster metílico de dl-8-PGA<sub>1</sub> y éster metílico de dl-8-FGB<sub>1</sub>.

369990

-74.



Ejemplo 12. 6-Exo-(1',2'-dihidroxiheptenil)-2β-(6"-carbometoxi-  
hexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXVI, cadena  
lateral-α, R<sub>7</sub>=CH<sub>3</sub>).

Una mezcla de 4.73 g. de 6-exo-(1',2'-oxidoheptenil)-  
5 2β-(6"-carbometoxiheptil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona impura -  
(XXV, cadena lateral-β) (preparado a partir de 5.0 g. de cis,  
trans olefina), 9.5 ml. de ácido fórmico y 13.5 ml. de cloruro  
de metileno se deja en contacto a la temperatura ambiente duran-  
te 15 minutos. La mezcla se evapora luego a presión reducida  
10 hasta un aceite oscuro que se disuelve en 250 ml. de metanol,  
se agregan 102 ml. de solución saturada acuosa de bicarbonato  
de sodio, la mezcla se purga de oxígeno con una corriente de  
nitrógeno y se revuelve a la temperatura ambiente durante 4.5 ho-  
ras. Después de concentrar hasta 1/4 parte del volumen, la mezcla  
15 se extrae 4 veces con cloruro de metileno, los extractos mezclados  
se lavan con agua se secan y evaporan. Peso impuro 4.70 g. El  
material oleoso se cromatografía sobre 500 g. de sílica gel como  
sigue: (SSB es Skellysolve B, EtOAc es acetato de etilo).

	2.5 litros, 25% EtOAc en SSB	} 1.78 g., descartado
20	1.5 litros, 50% EtOAc en SSB	
	3.5 litros, 50% EtOAc en SSB	} 1.24 g., glicol 1 r.f. 100% EtOAc, 0.40
	1.0 litros, 75% EtOAc en SSB	
	4.0 litros, 75% EtOAc en SSB	} 0.75 g., glicol 2 r.f. 100% EtOAc, 0.23
	0.5 litros, 100% EtOAc	
25	5.0 litros, 100% EtOAc	} 0.62 g., glicol 3 r.f. 100% EtOAc, 0.19

369990

-75-



El glicol 1 es una mezcla de las formas eritro menos polar y treo menos polar; el glicol 2 es la forma treo más polar y el glicol 3 es la forma eritro más polar.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 pero comenzando con 6-exo-(1',2'-oxidoheptanil)-2 $\alpha$ -(6"-carbomethoxiheptil)-bicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXV, cadena lateral- $\alpha$ ), se obtienen los glicoles de fórmula XXVI con cadena lateral- $\alpha$  correspondientes a los glicoles de cadena lateral- $\beta$  obtenidos como se describió anteriormente.

10 Ejemplo 13. 8-Iso-PGE<sub>1</sub> a partir de PGE<sub>1</sub>

Una solución de 1.00 g. de PGE<sub>1</sub> y 5 g. de acetato de potasio en 100 ml. de etanol al 95% se deja en contacto a la temperatura ambiente en nitrógeno durante 6 días; luego se concentra por evaporación a presión reducida a alrededor de un tercio del volumen.

15 La mezcla concentrada se diluye con 75 ml. de agua fría y se agrega ácido clorhídrico diluido hasta que la mezcla alcanza pH 3. La mezcla acidificada se extrae dos veces con acetato de etilo, luego se satura con cloruro de sodio y se extrae una vez más con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclan, se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida, luego se seca en una corriente de nitrógeno para eliminar el ácido acético del residuo.

20 El análisis por cromatografía en capa delgada muestra que el residuo consiste de una mezcla de PGE<sub>1</sub>, 8-iso PGE<sub>1</sub> y PGA<sub>1</sub>. La cristalización de este residuo de una mezcla de acetona y Skellysolve-B

25

369990



-76.

da 0.43 g. de  $PGE_1$  cristalino puro por análisis de cromatografía en capa delgada. Los licores madres de la cristalización se cromatografían sobre 50 g. de Silicagel (CC-4) y se desarrollan con mezclas de acetato de etilo y ciclohexano, recogiendo fracciones de

5 50 ml. como sigue:

Fracciones 1-10 40% acetato de etilo - 60% de ciclohexano

Fracciones 11-20 50% acetato de etilo - 50% de ciclohexano

Fracciones 21-25 60% acetato de etilo - 40% de ciclohexano

Fracciones 26-30 100% acetato de etilo

10 Las fracciones se evaporan y los residuos se analizan por cromatografía en capa delgada (sílica gel, desarrollado con el sistema Bush A-IX). Las fracciones 23-25 (55 mg.) consisten de 8-iso  $PGE_1$  y por cristalización de la mezcla de acetona-Skellysolve B se obtienen 46 mg. de 8-iso  $PGE_1$  fundiendo a 72-75°C. Las fracciones 27-30 después de cristalización dan 41 mg. de  $PGE_1$ . Las fracciones 5-9 (399 mg.) se demuestran por análisis de cromatografía en capa delgada que son  $PGA_1$ .

15

Ejemplo 14.  $PGE_1$  a partir de 8-iso  $PGE_1$ .

20 A una solución de 100 mg. de 8-iso  $PGE_1$  en 50 ml. de etanol al 95% se agrega 2 g. de acetato de potasio. Después de disolver el acetato de potasio la mezcla se deja en contacto a la temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 92 horas.; luego se concentra a presión reducida dejando un residuo. Se agrega agua al residuo, luego se agrega a la mezcla ácido clorhídrico 1 N, para llevar el pH a alrededor de 3 y la mezcla se extrae con acetato

25

369990

..77-

29



de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida para dar un residuo amarillo pálido compuesto de  $PGE_1$ , como lo demuestra el análisis  
5 cromatográfico en capa delgada. Este residuo se cristaliza dos veces de una mezcla de acetato de etilo y Skellysolve B y da de una segunda cristalización 57 mg. de  $PGE_1$  que tiene un punto de fusión de  $112-114^{\circ}$  C. Los licores madre mezclados de las dos cristalizaciones se evaporan a presión reducida y el residuo se trata con  
10 acetato de potasio en etanol y se procesa como se describió anteriormente para obtener 12 mg. adicionales de  $PGE_1$  cristalino.

Ejemplo 15. 6-Exo-(1'-cis-heptenil)-2 $\alpha$ -(6"-carboxihexil)  
biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXIV).

Una solución de 440 mg. de 6-exo-(cis-1'-heptenil)-2 $\alpha$ -  
15 (6"-carbometoxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona en 48 ml. de alcohol isopropílico se enfría en un baño de hielo. Mientras se revuelve se agrega una solución de 480 mg. de borohidruro de sodio en 4.8 ml. de agua. La mezcla se revuelve 2 1/2 horas mientras el hielo funde gradualmente y la temperatura se eleva hacia la tempe-  
20 ratura ambiente. Luego se agrega 2 ml. de acetona, seguido por 2.4 ml. de ácido acético en 24 ml. de agua. El solvente orgánico se elimina al vacío y el residuo se extrae con acetato de etilo. Este se lava con bicarbonato, solución saturada de sal, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. La mezcla impura de los 3-  
25 alcoholes se disuelven en 16 ml. de metanol y se agregan 8 ml. de

369990  
-78-



hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se revuelve dos horas en nitrógeno a 25°C; luego la solución límpida se acidifica agregando 5 ml. de agua y 12 ml. de ácido clorhídrico 1 N. El metanol se elimina al vacío y el producto se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua, solución saturada de sal, se secan con sulfato de sodio y se evaporan. El residuo tiene un espectro de resonancia magnética nuclear consistente con la estructura 6-exo-(1'-heptenil)-2α-(6"-carboxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ol.

Este producto impuro se disuelve en 100 ml. de acetona, se enfría a 0°C y se trata con 1 ml. de reactivo de Jones durante diez minutos. Luego se agregan 4 ml. de alcohol isopropílico, seguido por 40 ml. de agua y la acetona se elimina al vacío. El producto se extrae con acetato de etilo, el cual se lava con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de sal, se seca con sulfato de sodio y se evapora. El producto impuro se cromatografía sobre 50 g. de Silicar CC-4 Mallinckrodt y se eluye con 5,7 1/2, 10, 15, 25, 50% de acetato de etilo-Skellysolve B. Las fracciones 9-12 contienen 303 mg. de 6-exo-(1'-cis-heptenil)-2α-(6"-carboxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (XXIV).  $\nu=2500-3500$  (COOH), 1745, 1720, 1040, 845, 725  $\text{cm}^{-1}$ .

De la misma manera que anteriormente, 440 mg. de 6-exo-(1'-cis-heptenil)-2β-(6"-carbometoxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona se reduce con borohidruro de sodio, se saponifica y se vuelve a oxidar. La cromatografía del producto impuro como antes da 274 mg. de 6-exo-(1'-cis-heptenil)-2β-(6"-carboxihexil)-biciclo-

369990

-79-



[3.1.0]-hexan-3-ona puro (XXIV) en las fracciones 12-14, cuyos espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo son consistentes con la fórmula anterior.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15 pero partiendo do con la 6-endo-(1'-cis-heptenil)-2 $\alpha$ -(6''-carbometoxihexil)-biciclo- [3.1.0]-hexan-3-ona se obtienen las 6-endo-(1'-cis-heptenil)-2 $\alpha$ - (6''-carboxihexil)-biciclo-[3.1.0]hexan-3-ona y partiendo con las 6-endo-(1'-cis-heptenil)-2 $\beta$ -(6''-carbometoxihexil-biciclo-[3.1.0]- hexan-3-ona se obtiene la 6-endo-(1'-cis-heptenil)-2 $\beta$ -(6''-carboxi- 10 hexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona.

Ejemplo 16. 8-iso-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  y 8-iso-PGF<sub>1 $\beta$</sub> .

Una solución de 100 mg. de éster metílico de 8-iso-PGE<sub>1</sub> en 5 ml. de isopropanol se enfría en un baño de hielo y se revuelve; luego se agrega de una vez 50 mg. de borohidruro de sodio en 15 1 ml. de agua. Después del agregado del borohidruro, se continua revolviendo durante 2.5 horas mientras el baño de hielo funde, en cuyo momento el análisis cromatográfico en capa delgada (sílica gel, desarrollado tres veces con acetato de etilo) de una porción de la mezcla de reacción muestra que el material de partida ha desapare- 20 cido esencialmente. Se agrega entonces acetona y la mezcla se revuelve durante 15 minutos; luego se neutraliza con ácido acético acuoso diluído y se concentra a presión reducida hasta que se elimina la mayor parte del isopropanol. La mezcla residual se extrae con acetato de etilo y el extracto de acetato de etilo se seca sobre 25 sulfato de sodio y se evapora a presión reducida para dar un residuo

369990

-80-



casi incoloro. El residuo se disuelve en acetato de etilo al 40% en ciclohexano y se cromatografía sobre 10 g. de silica gel, eluyendo con solventes y recogiendo fracciones de 10 ml. como se ve a continuación:

	<u>Fracciones</u>	<u>Solvente</u>	<u>Peso eluido, mg.</u>
5	1-5	40% de acetato de etilo- 60% de ciclohexano	
	6-10	66% de acetato de etilo- 34% de ciclohexano	
	11	100% de acetato de etilo	2
10	12	" " "	1
	13	" " "	0
	14	" " "	4
	15	" " "	42
	16	5% de metanol - 95% de acetato de etilo	33(cristalino)
15	17	" " " "	12
	18	" " " "	7
	19	" " " "	4
	20	" " " "	2
	21	" " " "	1
20	22	" " " "	0

Las fracciones 15, 18, 19 y 20 se mezclan y se vuelven a cromatografiar como anteriormente. Las fracciones 16 y 17 del primer cromatograma se mezclan con las fracciones 16 y 17 del segundo cromatograma y las fracciones mezcladas se evaporan para dar 61 mg. de 8-iso-PGF<sub>1α</sub>, punto de fusión 60-61°C después de recrystalizar de

25

369990

-81-



una mezcla de éter dietílico y Skellysolve B. La fracción 14 del primer cromatograma se mezcla con la fracción 14 del segundo cromatograma y las fracciones mezcladas se evaporan para dar 15 mg. de 8-iso-PGF<sub>1β</sub>.

- 5 Ejemplo 17. Equilibrio de 6-exo-(cis-1'-heptenil)-2α-(6"-carbometoxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona y el 2-β-isómero del mismo.

Se disuelve 6-exo-(cis-1'-heptenil)-2α-(6"-carbometoxihexil)-biciclo-[3.1.0]-hexan-3-ona (1.2 g.) en 100 ml. de dioxetano seco. Se agrega butóxido de potasio terciario (400 mg.) y la mezcla se mantiene en nitrógeno a 25°C durante una hora. Luego, se agrega ácido clorhídrico (3 N) suficiente para neutralizar el butóxido de potasio terciario. La mezcla se diluye con 500 ml. de agua y luego se extrae 3 veces con porciones de 100 ml. de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se secan y evaporan para dar un residuo que se cromatografía sobre sílica gel (elución con acetato de etilo al 5% en Skellysolve B) para dar después de la evaporación de los eluidos 380 mg. de material de partida (alfa) y 700 mg del correspondiente isómero beta.

- 20 Siguiendo el procedimiento anterior pero usando el isómero beta como material de partida, se obtienen los mismos resultados.

Ejemplo 18. 6-Carboxibiciclo[3.1.0.]hexan-3-ol y 6-carboxibiciclo[3.1.0.]hexan-2-ol.

Una solución de 96.46 g. de 6-carboxibiciclo[3.1.0.]hexeno en 500 ml. de éter seco se revuelve en nitrógeno, se agrega

369990

-82-

29



gota a gota a la temperatura ambiente aproximadamente la mitad de  
226 ml. de hidruro de boro 1.0 M en éter la mezcla de reacción se  
enfria a 0°C y se agrega la solución de hidruro de boro restante.  
El agregado de la solución de hidruro de boro requiere unos 45 mi-  
5 nutos. La mezcla de reacción se revuelve entonces a la temperatu-  
ra ambiente durante 45 minutos y luego el solvente se elimina por  
evaporación a presión reducida. El residuo se disuelve en 500 ml.  
de éter y se enfria a 0°C con un baño de hielo-metanol; luego se  
agrega 150 ml. de hidróxido de sodio acuoso 3 N en un período de  
10 10-15 minutos mientras se mantiene la temperatura debajo de 5°C,  
seguido por el agregado de 80 ml. de peróxido de hidrógeno al 30%  
en un período de 15 minutos mientras se mantiene la temperatura  
debajo de 10°C. La mezcla se revuelve luego 35 minutos a la tem-  
peratura ambiente y las capas se separan. La capa acuosa se extrae  
15 dos veces con éter y tres veces con acetato de etilo. Las solu-  
ciones orgánicas se mezclan y lavan con solución acuosa saturada  
de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra  
y se evapora a presión reducida dejando 89 g. de un residuo com-  
puesto de una mezcla de 6-carbetoxibiciclo[3.1.0]hexan-3-ol y 6-  
20 carbetoxibiciclo[3.1.0]hexan-2-ol. La mezcla es principalmente 3-ol.

Ejemplo 19 6-Carbetoxibiciclo[3.1.0]hexan-3-ol tetrahidro  
piranil éter y 6-carbetoxibiciclo[3.1.0]hexan-  
2-ol tetrahidropiranil éter.

Una mezcla de 88.0 g. de una mezcla de 6-carbetoxibiciclo-  
25 [3.1.0]hexan-3-ol y 6-carbetoxibiciclo[3.1.0]hexan-3-ol y 88 ml. de

369990

-83-



dihidropirano se enfría a 0°C y se agregan 40 gotas de oxiclورو de fósforo. La mezcla se revuelve durante 2 horas a 0°C, luego unas 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluye luego con cloruro de metileno y se lava con solución acuosa saturada  
5 fría de bicarbonato de sodio. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las capas orgánicas se mezclan y se lavan con agua. (los lavados acuosos se extraen nuevamente), se secan sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida dejando un residuo. Este residuo se destila a  
10 presión reducida, dando 18 g. de un preliminar que hierve a 40°C, entre 1.3 y 0.4 mm. de Hg. y luego 75.3 de una mezcla de 6-carbetoxibiciclo-[3.1.0]hexan-3-ol tetrahidropiranyl éter y 6-carbetoxibiciclo[3.1.0]hexan-2-ol tetrahidropiranyl éter de punto de ebullición 98-131°C. en una zona de presión de 0.3- 1.0 mm. de Hg.

15 Ejemplo 20. PGE<sub>1</sub> a partir del éster metílico de PGE<sub>1</sub>.

A. Preparación enzimática

Se prepara un medio compuesto de licor de maíz macerado al 2% en agua corriente. Este se lleva a pH 4.5 agregando ácido clorhídrico y se agrega 1% de oleato de metilo. Se inoculan cuatro  
20 matraces de 500 ml. conteniendo cada uno 100 ml. del medio anterior, con *Cladosporum resinae* (C1-11, ATCC 11,274) y se colocan en un agitador a la temperatura ambiente (unos 28°C) durante 4 días. El cultivo se coloca entonces en tubos de centrífuga de 40 ml. y se centrifuga a unas 2000 revoluciones por minuto en una centrífuga clí-  
25 nica. Se decanta el líquido de los tubos de centrífuga y las célu-

369990

-84-



las recogidas se lavan con agua fría. Las células lavadas de 2  
tubos de centrífugas se suspenden en 50 ml. de solución amortigua-  
dora de fosfato 0.05 M pH 7.0 helado y se coloca en una copa chica  
de la mezcladora Waring enfriada con hielo. Se agregan perlas de  
5 vidrio y las células suspendidas se baten en la mezcladora durante  
15 minutos. La suspensión resultante de células rotas se centri-  
fuga en una centrífuga clínica a unas 2000 revoluciones por minuto  
durante 15 minutos a la temperatura ambiente, luego se recoge el  
líquido sobrenadante. El líquido sobrenadante contiene la acilasa  
10 de *Cladosporium resinae* y puede usarse directamente para la hidró-  
lisis de ésteres alquílicos de PGE<sub>1</sub> o puede conservarse, preferi-  
blemente congelado hasta que sea necesario.

B. Hidrólisis con esterasa de éster metílico de PGE<sub>1</sub>

Diez mililitros del sobrenadante líquido conteniendo  
15 acilasa de *Cladosporium resinae*, preparado como se describe en par-  
te A de este ejemplo y 50 mg. de éster metílico de PGE<sub>1</sub>, se agitan  
a la temperatura ambiente en nitrógeno durante unas 19 horas, lue-  
go se agregan 70 ml. de acetona y la mezcla se filtra dando un fil-  
trado y un residuo insoluble. El análisis por cromatografía en  
20 capa delgada (placa de sílica gel, desarrollada con cloroformo:  
ácido acético metanol 90:5:5) demuestra que tanto el filtrado como  
el residuo insoluble obtenido por filtración contiene PGE<sub>1</sub>. El  
filtrado se evapora a presión reducida y da 40-50 mg. de un aceite  
ligeramente amarillo con un compuesto de PGE<sub>1</sub>. Tanto este aceite  
25 como el residuo insoluble se mezclan y cromatografían sobre 10 g.

369990

-85..



de sílica gel lavado con ácido (Silic ARCC-4, Mallinckrodt). La elución se hace con hexanos mezclados (Skellysolve B) conteniendo cantidades crecientes de acetato de etilo, recogién dose fracciones de 50 ml. como sigue:

	<u>Fracción</u>	<u>Solvente</u>
5	1	Skellysolve B
	2	40 ml. Skellysolve B - 10 ml. de acetato de etilo
	3	30 " 20 " "
	4	25 " 25 " "
10	5	20 " 30 " "
	6	10 " 40 " "
	7	5 " 45 " "
	8	acetato de etilo
	9	" "
15	10	" "
	11	" "
	12	100 ml. de acetato de etilo

Las fracciones 6 a 12 se mezclaron y cristalizaron de una mezcla de acetona y hexanos (Skellysolve B). Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con éter y secaron para dar 30 mg. de PGE<sub>1</sub> cristalino teniendo un punto de fusión de 115-116°C. y un punto de fusión de la mezcla con PGE<sub>1</sub> autentico de 114-114.5°C. La curva de dispersión óptica rotatoria es idéntica con la curva de dispersión óptica rotatoria del PGE<sub>1</sub> autentico.

25 C. Hidrólisis con esterasa del éster metílico de dl PGE<sub>1</sub>

369990

-86-



Doce mililitros del sobrenadante líquido conteniendo acilasa de *Cladosporium resinae*, preparada como se describió en parte A de este ejemplo y mantenido congelado en almacenamiento durante unas 3 semanas y 129 mg. de éster metílico de dl-PGE<sub>1</sub> se  
5 mezclan y agitan a la temperatura ambiente en nitrógeno durante unas 20 horas, luego la mezcla se diluye con 100 ml. de acetona, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida dejando un residuo constituido de dl-PGE<sub>1</sub>. El residuo se cromatografía sobre Silic AR CC-4 (Mallinckrodt).

10 La columna se eluye con mezclas de Skellysolve B y acetato de etilo y acetato de etilo y metanol, como sigue:

	<u>Fracción</u>		<u>Solvente</u>			
			50 ml. Skellysolve B			
			45 ml. Skellysolve B + 5 ml. acetato de etilo			
15	1	40	"	10	"	"
		35	"	15	"	"
		30	"	20	"	"
	2	25	"	25	"	"
	3	20	"	30	"	"
20	4	15	"	35	"	"
	5	15	"	35	"	"
	6	10	"	40	"	"
	7	10	"	40	"	"
	8	5	"	45	"	"
25	9	5	"	45	"	"

369990

-87-



	<u>Fracción</u>		<u>Solvente</u>		
	10	50 ml. de acetato de etilo			
	11	" "	" "		
	12	50 ml. de acetato de etilo + 1% de metanol			
5	13	50	" "	1%	"
	14	50	" "	2%	"
	15	50	" "	2%	"
	16	100	" "	3%	"
	17	100	" "	4%	"

10 Las fracciones se evaporan y analizan por cromatografía en capa delgada. Las fracciones 7-9 contienen éster metílico de d,1-PGE<sub>1</sub> (peso total 66 mg.), las fracciones 10 y 11 contienen una mezcla de d,1-PGE<sub>1</sub> y éster metílico de d,1-PGE<sub>1</sub> (peso total 20 mg.) y las fracciones 12-16 contienen d,1-PGE<sub>1</sub> (peso total 33 mg.).

15 Ejemplo 21 Ester metílico de dl-8-iso-PGE<sub>1</sub> a partir de la serie endo.

Una solución de 47 mg. de 6-endo-(1',2'-dihidroxihéptil)-2β-(6"-carbometoxihexil)-biciclo[3.1.0]-hexan-3-ona en 2 ml. de piridina seca se enfría en un baño de hielo y se revuelve en nitrógeno, luego se agrega 0.3 ml. de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla se revuelve durante 2 1/2 horas en el baño de hielo fundiendo. La mezcla se enfría entonces en un baño de hielo fresco y se diluye con 10 ml. de agua fría, se revuelve durante 10 minutos. Se vierte entonces en un embudo de decantación conteniendo hielo y se extrae con 3 porciones de 25 ml. de acetato de etilo frío. Los

20

25

369990

-88-



extractos de acetato de etilo se mezclan, se lavan con 15 ml. de agua fría, 15 ml. de ácido sulfúrico al 10% frío, 15 ml. de solución acuosa al 10% de carbonato de sodio frío y 2 porciones de 15 ml. de agua fría, luego se seca sobre sulfato de sodio y se

5 evapora a presión reducida dejando un residuo constituido de bis-mesilato de 6-endo-(1',2'-dihidroxiheptil)-2β-(6"-carbometoxihexil)-biciclo[3.1.0]-hexan-3-ona. Este residuo se disuelve en 2 ml. de acetona más 1 ml. de agua y se deja en contacto unas 18 horas a la

10 temperatura ambiente, luego la mezcla se evapora a presión reducida. Al residuo se agregan 10 ml. de agua y la mezcla se extrae con 3 porciones de 20 ml. de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclan y lavan con 10 ml. de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida dejando un residuo que por análisis

15 de cromatografía en capa delgada (placa de sílica gel desarrollada con acetato de etilo) demuestra estar constituido de éster metílico de d,1-8-iso-PGE<sub>1</sub>.

Ejemplo 22. PGE<sub>1</sub> y 15 epi-PGE<sub>1</sub>, a partir de la serie endo

Una solución de 0.115 g. de 6-endo-(1',2'-dihidroxi-

20 heptil)-2α-(6"-carbometoxihexil)-biciclo[3.1.0]-hexan-3-ona en 4 ml. de piridina seca se enfría en un baño de hielo y se revuelve en nitrógeno mientras se agrega 0.6 ml. de cloruro de metanosulfonilo. Se continua revolviendo y el baño de hielo se deja fundir durante unas 2 1/2 horas, luego la mezcla de reacción se

25 enfría en un baño de hielo fresco y la mezcla de reacción se dilu-

369990

-89-

.29



ye con 10 ml. de una mezcla de hielo y agua y se revuelve durante 10 minutos más. La mezcla se vierte luego en un embudo de decantación que contiene hielo molido y se extrae con 3 porciones de 25 ml. de acetato de etilo frío. Los extractos de acetato de etilo frío se mezclan y se lavan con agua fría, ácido sulfúrico al 10% frío, solución acuosa de carbonato de sodio frío y agua fría, luego se seca sobre el sulfato de sodio y carbonato de potasio y se evapora a presión reducida a debajo de 40°C dejando un residuo constituido por el bis-mesilato de 6-endo-(1',2'-dihidroxiheptil)-2 $\alpha$ -(6"-carbo-

5 metoxihexil)-biciclo[3.1.0]-hexan-3-ona. Este residuo se disuelve en 4 ml. de acetona, luego se agrega 2 ml. de agua y la mezcla se deja en contacto unas 18 horas a la temperatura ambiente, luego se diluye con 5 ml. de agua y se extrae con 3 porciones de 30 ml. de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclan y

10 lavan con 5 ml. de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida a debajo de 40°C dejando 0.102 g. de residuo constituido de éster metílico de PGE<sub>1</sub>. Este residuo se cromatografía sobre 15 g. de sílica gel y se eluye con porciones de 15 ml. de solvente como sigue:

20	<u>Fracción</u>	<u>Solvente</u>
	1-6	25% acetato de etilo - 75% Skellysolve B
	7-11	50% " " 50% " "
	12-16	75% " " 25% " "
	17-21	100% " "
25	22-24	95% " " 5% metanol

369990

-90-



Las fracciones eluidas se evaporaron y analizaron por cromatografía en capa delgada (acetato de etilo en sílica gel). Las fracciones 17-19 (peso de la mezcla 19 mg.) son éster metílico de PGE<sub>1</sub>. Las fracciones 14-16 (peso de la mezcla 23 mg.) son principalmente éster metílico de 15-epi-PGE<sub>1</sub> con un poco de monomesilato. Las fracciones 10 y 11 (peso de la mezcla 12 mg.) son principalmente éster metílico de PGA<sub>1</sub> y fracción 9 (13 mg.) éster metílico de 15-epi-PGA<sub>1</sub>.

Ejemplo 23 Ester metílico de ácido endo-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol-6-carboxílico.

Una mezcla de éster metílico del ácido endo-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-carboxílico (103 g.) y éter dietílico anhidro (650 ml.) se revuelve en nitrógeno y se enfría a -5°C. Se agrega gota a gota en un período de 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura debajo de 0°C, una solución uno molar (284 ml.) de diborano en tetrahydrofurano. La mezcla resultante se revuelve entonces y se deja calentar a 25°C durante 3 horas. La evaporación a presión reducida da un residuo que se disuelve en 650 ml. de éter dietílico anhidro. La solución se enfría a 0°C y se agrega solución acuosa de hidróxido de sodio 3N (172 ml.) gota a gota bajo nitrógeno y con vigorosa agitación en un período de 15 minutos, manteniendo la temperatura de 0° a 5°C. A continuación, se agrega peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (94 ml.) gota a gota con agitación en un período de 30 minutos de 0° a 5°C. La mezcla resultante se revuelve una hora mientras se calienta a 25°C. Luego, se agregan 500 ml. de solución acuosa

369990

-91-

29



saturada de cloruro de sodio y la capa de éter dietílico se separa. La capa acuosa se lava con cuatro porciones de 200-ml. de acetato de etilo, los lavados se agregan a la capa de éter dietílico, la cual se lava entonces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca y se evapora para dar 115 g. de un residuo. Este residuo se destila a presión reducida para dar 69 g. de una mezcla de ésteres metílicos del ácido endo-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol-6-carboxílico y ácido endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ol-6-carboxílico; punto de ebullición 86-95°C a 0.5 mm.

10 Ejemplo 24 Ester metílico éter tetrahidropiranílico del ácido endo-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol-6-carboxílico

La mezcla obtenida de acuerdo con el Ejemplo 23 de 2-ol y 3-ol (66 g.) en 66 ml. de dihidropirano se revuelve y enfría a -15-20°C durante el agregado de 3 ml. de éter dietílico anhidro saturado con cloruro de hidrógeno. La temperatura de la mezcla se mantiene luego en la zona de 20° a 30°C durante una hora con enfriamiento y luego se mantiene a 25°C durante 15 horas. La evaporación da un residuo que se destila a presión reducida para dar 66 g. de una mezcla de ésteres metílicos, éteres tetrahidropiranílicos del ácido endo-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol-6-carboxílico y ácido endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ol-6-carboxílico; punto de ebullición 96-104°C a 0.1 mm.

20 Ejemplo 25 3-tetrahidropiranyl éter de endo-6-hidroximetilbiciclo[3.1.0]hexan-3-ol

25 Una solución de la mezcla (66 g.) de productos obtenidos

369990

29



-92-

de acuerdo con el Ejemplo 24 en 300 ml. de éter dietílico anhidro se agrega gota a gota en un período de 45 minutos a una mezcla revuelta y enfriada de hidruro de aluminioy litio (21 g.) en 1300 ml. de éter dietílico anhidro en nitrógeno. La mezcla resultante se revuelve 2 horas a 25°C y luego se enfría a 0°C. Se agrega acetato de etilo (71 ml.) y la mezcla se revuelve 15 minutos. Se agrega luego agua (235 ml.) y la capa de éter dietílico se separa. La capa acuosa se lava dos veces con éter dietílico y dos veces con acetato de etilo. Una solución de sales Rochelle se agrega a la capa acuosa, la cual se satura luego con cloruro de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se mezclan todas las soluciones de éter dietílico y acetato de etilo, se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan y se evaporan para dar 61 g. de una mezcla de los éteres 3-tetrahidropiranílicos de endo-6-hidroximetilbiciclo[3,1,0]hexan-3-ol y endo-6-hidroximetilbiciclo[3.1.0]hexan-2-ol.

Ejemplo 26 Eter 3-tetrahidropiranílico de endo-biciclo[3.1.0]hexan-3ol-6-carboxaldehído

Una solución de la mezcla (34 g.) de los productos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 25 en 1000 ml. de acetona se enfría a -10°C., se agrega gota a gota agitando en un período de 10 minutos a -10°C., reactivo de Jones preenfriado a 0°C (75 ml. de una solución de 21 g. de anhídrido crómico, 60 ml. de agua y 17 ml. de ácido sulfúrico concentrado. Después de 10 minutos de agitación adicional a -10°C, se agrega alcohol isopropílico (35 ml.) en un período de

369990

..93-



5 minutos y se continua revolviendo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vierte entonces en 8 litros de una mezcla de hielo y agua. La mezcla resultante se extrae seis veces con diclorometano. Los extractos mezclados se lavan con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se seca y se evapora para dar 27 g. de una mezcla de éteres tetrahidropiránlicos de endo-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol-6-carboxaldehído y endo-biciclo[3.1.0]hexan-2-ol-6-carboxaldehído.

Ejemplo 27 Tetrahidropiranyl éter de endo-6-(cis- y trans-1-heptenil)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol

10 Una mezcla de bromuro de hexilo (100 g.), trifenilfosfina (160 g.) y tolueno (300 ml.) se revuelve y calienta a reflujo durante 7 horas. La mezcla se enfría luego a 10°C y los cristales que se separan se recogen por filtración, se lavan con tolueno y se secan para dar 147 g. de bromuro de hexiltrifenilfosfonio; punto de fusión  
15 197-200°C.

Una mezcla de bromuro de hexiltrifenilfosfonio (102 g.) y benceno (1200 ml.) se revuelve en nitrógeno durante el agregado de una solución de butil litio en hexano (146 ml. de una solución a 15% -p/v). La mezcla resultante se revuelve 30 minutos. Luego se  
20 agrega gota a gota con agitación en un período de 30 minutos una solución de la mezcla (27 g.) de productos obtenidos de acuerdo con el ejemplo 26 en 300 ml. de benceno. La mezcla se calienta y se revuelve a 70°C durante 2.5 horas y luego se enfría a 25°C. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con ben-  
25 ceno. La mezcla del filtrado y el lavado de benceno se lava con



agua y se seca para dar 58 g. de una mezcla de tetrahidropiranyl éteres de endo-6-(cis- y trans- 1-heptenil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ol y endo-6-(cis- y trans- 1-heptenil)-biciclo[3.1.0]hexan-2-ol.

Ejemplo 28 Endo-6-(cis- y trans-1-heptenil)-biciclo[3.1.0]-  
5 hexan-3-ol.

Se agrega ácido oxálico (3 g.) a una solución de la mezcla (58 g.) de productos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 27 en 1500 ml. de metanol. La mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 1.5 horas. La evaporación a presión reducida da un aceite  
10 que se disuelve en diclorometano. Esta solución se lava con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se seca y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla de hexanos isómeros (Skellysolve B) y se cromatografía sobre 600 g. de sílica gel cargado en húmedo. La columna se eluye con 2 litros de Skellysolve B y luego  
15 sucesivamente con 1 litro de 2.5%, 2 litros de 5%, 2 litros de 7.5%, 5 litros de 10% y 3 litros de 15% de acetato de etilo en Skellysolve B. La evaporación de las fracciones mezcladas correspondientes a 10% y 15% de acetato de etilo da 16 g. de una mezcla de  
20 endo-6-(cis- y trans- 1-heptenil)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol y endo-6-(cis- y trans-1-heptenil)-biciclo[3.1.0]hexan-2-ol.

Ejemplo 29 Endo-6-(cis- y trans-1-heptenil)-biciclo[3.1.0]hexan-  
3-ona.

Una solución de la mezcla (15 g.) de productos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 28 en 450 ml. de acetona se enfría a -10°C  
25 y se revuelve mientras se agregan 30 ml. de reactivo de Jones (Ejem-

369990

-95-



5 plo 26) gota a gota en un período de 10 minutos. La mezcla resul-  
tante se revuelve 10 minutos a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Luego, se agrega alcohol  
isopropílico (15 ml.) y se continua revolviendo durante 10 minutos.  
La mezcla se vierte en 2400 ml. de agua. El agua se extrae 5 veces  
5 con diclorometano. Los extractos mezclados se lavan con solución  
acuosa de bicarbonato de sodio, se secan y se evaporan para dar  
un aceite. El aceite se cromatografía sobre 500 g. de sílica gel  
cargado en húmedo con hexános isómeros (Skellysolve B), eluyendo  
sucesivamente con 2 litros de Skellysolve B, 2 litros de 2.5% de  
10 acetato de etilo en Skellysolve B y 10 litros de 5% de acetato de  
etilo en Skellysolve B. Los primeros 1.5 litros de 5% de acetato  
de etilo en Skellysolve B que eluyen se evaporan para dar 5.9 g.  
de endo-6-(cis- y trans-1-heptenil)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ona; Rf  
0.62 en cromatografía de capa delgada con placas de sílica gel de-  
15 sarrolladas con 20% de acetato de etilo en ciclohexano

20 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 27, 28 y 29,  
pero usando en el Ejemplo 27 bromuro de butilo, bromuro de pentilo,  
bromuro de heptilo, y bromuro de octilo en lugar del bromuro de -  
hexilo, se obtienen los compuestos 1-pentenil, 1-hexenil, 1-octenil  
y 1-nonenil correspondientes al producto del Ejemplo 29.

25 También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 27,  
28 y 29 pero usando en el Ejemplo 27 en lugar del bromuro de hexilo,  
bromuros primarios de la fórmula  $\text{X}-(\text{CH}_2)_d-\text{CH}_2\text{Br}$ , en donde d es uno,  
2, 3 ó 4 y X es isobutilo, butilo terciario, 3,3-difluorobutilo, -  
4,4-difluorobutilo y 4,4,4-trifluorobutilo, se obtienen los compues-



tos correspondientes al producto del Ejemplo 29 con la mitad  $X-(CH_2)_d-$   
CH=CH- en lugar del 1-heptenil.

También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 27,  
28 y 29, pero usando en el Ejemplo 27 los otros bromuros primarios  
5 y secundarios de la fórmula  $R_2-\overset{R_3}{C}-CH-Br$  en donde  $R_2$  y  $R_3$  son como se  
definen anteriormente en lugar del bromuro de hexilo, se obtienen los  
compuestos correspondientes a los productos del Ejemplo 29 con la mi-  
tad  $R_2-\overset{R_3}{C}=CH-$  en lugar de 1-heptenil.

También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 27,  
10 28 y 29 pero usando en el Ejemplo 27, los reactivos exo-biciclo-  
[3.1.0]hexano en lugar de cada uno de los reactivos endo definidos  
en el Ejemplo 27 y después del Ejemplo 29 se obtienen los compues-  
tos exo correspondientes al producto endo del Ejemplo 29 y a cada  
uno de los productos endo definidos a continuación del Ejemplo 29.  
15 Se preparan los reactivos necesarios exo biciclo[3.1.0]hexano como  
se describe en la Patente Belga No. 702,477.

Ejemplo 30 Tetrahidropiranyl éter de endo-6-(cis- y trans-1-octenil-  
biciclo[3.1.0]hexan-3-ol

Una mezcla de bromuro de heptilo (100 g.) trifenilfosfina  
20 (150 g.) y tolueno (300 ml.) se revuelve y calienta a reflujo duran-  
te 7 horas. La mezcla se enfría luego a  $10^{\circ}C$  y los cristales que se  
separan se recogen por filtración se lavan con tolueno y se secan  
para dar bromuro de heptiltrifenilfosfonio.

Una mezcla de bromuro de heptiltrifenilfosfonio (105 g.) y  
25 benceno (1200 ml.) se revuelve en nitrógeno durante el agregado de

369990

-97-



una solución de butil litio en hexano (146 ml. de una solución al 15% -p/v). La solución se revuelve 30 minutos. Luego, se agrega gota a gota con agitación en un período de 30 minutos, una solución de la mezcla (26 g.) de productos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 26 en 100 ml. de benceno. La mezcla se calienta y se revuelve a 60-70°C durante 2.5 horas y luego se enfría a 25°C. El precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con un poco de benceno. El filtrado y el lavado de benceno se mezclan, se lavan tres veces con porciones de 250-ml de agua y se secan sobre sulfato de sodio. La solución bencénica resultante se evapora a sequedad para dar 40 g. de una mezcla de tetrahidropiranyl éteres de endo-6-(cis- y trans-1-octenil)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol y endo-6-(cis- y trans-1-octenil)-biciclo[3.1.0]hexan-2-ol.

Ejemplo 31 Endo-6-(cis- y trans-1-octenil)-biciclo[3.1.0]-hexan-3-ol.

Se agrega ácido oxálico (1.5 g.) a una solución de la mezcla (40 g.) de los productos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 30 en 700 ml. de metanol. La mezcla se calienta a reflujo revolviendo durante 1.5 horas. La evaporación a presión reducida da un aceite que se disuelve en 400 ml. de diclorometano. Esta solución se lava con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El residuo (31 g.) se disuelve en 100 ml. de una mezcla de hexanos isómeros (Skellysolve B) y se cromatografía sobre 600 g. de sílica gel cargado en húmedo. La columna se eluye con 2 litros de Skellysolve B y luego sucesivamente

369990

-98-

29



con 1 litro de 2.5%, 2 litros de 5%, 2 litros de 7.5%, 5 litros de 10% y 3 litros de 15% de acetato de etilo en Skellysolve B. La evaporación de las fracciones mezcladas correspondientes al 10% y 15% de acetato de etilo da 15.5 g. de una mezcla de endo-6-(cis- y trans-1-octenil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ol y endo-6-(cis- y trans-1-octenil)-biciclo[3.1.0]hexan-2-ol.

Ejemplo 32 Endo-6-(cis- y trans-1-octenil)-biciclo[3.1.0]-hexan-3-ona.

Una solución de la mezcla (15.5 g.) de los productos obtenidos de acuerdo con el Ejemplo 31 en 450 ml. de acetona se enfría a -10°C y se revuelve mientras se agregan, gota a gota en un período de 10 minutos, manteniendo la temperatura en -10° y 0°C, 30 ml. de reactivo de Jones (Ejemplo 26). Se continúa revolviendo durante 10 minutos después de agregar el reactivo de Jones; luego se agregan 15 ml. de alcohol isopropílico y se continúa revolviendo durante 10 minutos. La mezcla se vierte en 2.5 litros de agua.

El agua se extrae con 5 porciones de 500 ml. de diclorometano. Los extractos mezclados se lavan con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar un aceite. El aceite se disuelve en 100 ml. de hexanos isómeros (Skellysolve B) y se cromatografía sobre 500 g. de sílica gel cargado en húmedo con Skellysolve B. La columna se eluye con 2 litros de Skellysolve B y luego sucesivamente con 2 litros de 2.5% y 8 litros de 5% de acetato de etilo en Skellysolve B. Los primeros dos litros de 5% de acetato de etilo en Skellysolve B eluidos se

369990

-99-

29



evaporan para dar 4.8 g. de endo-6-(cis- y trans- 1-octenil-biciclo-  
[3.1.0]hexan-3-ona.

Ejemplo 33 6-endo-(1-octenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]-  
hexan-2-heptanoato de metilo.

5 Se prepara una solución de 4.8 g. de endo-6-(cis- y trans-  
1-octenil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ona del Ejemplo 32 y 12.7 g. de  
7-iodoheptanoato de metilo en 75 ml. de tetrahidrofurano y se burbu-  
jea nitrógeno a través de la solución durante 5-10 minutos. En  
forma similar se inunda con nitrógeno una solución de 3.91 g. de  
10 butóxido de potasio terciario en 150 ml. de tetrahidrofurano. Las  
dos soluciones se agregan en forma simultánea gota a gota a 25°C  
en uno de los extremos de un tubo horizontal de 70-80 cm. en un pe-  
ríodo de 45 minutos. La mezcla de reacción gotea del tubo en un  
matraz que contiene 40 ml de ácido clorhídrico al 5%. La mezcla  
15 se concentra a presión reducida en un baño a 40-50°C para eliminar  
la mayor parte del tetrahidrofurano. El residuo se diluye con 100-  
ml de agua y luego se extrae con 4 porciones de 100-ml. de acetato  
de etilo. Las primeras tres porciones de acetato de etilo se mez-  
clan y se lavan con tiosulfato de sodio acuoso al 5% y luego con  
20 solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Los lavados acuosos  
se vuelven a extraer con el cuarto extracto de acetato de etilo.  
Los extractos de acetato de etilo luego se mezclan, se secan sobre  
sulfato de sodio anhidro y se evaporan a presión reducida para dar  
un aceite Este aceite impuro total se disuelve en Skellysolve B  
25 y se cromatografía sobre 300 g. de alúmina (Grado II). La columna

369990

-100-



se eluye con 1.5 litros de 10%, 1.5 litros de 20%, y 1.4 litros de 50%  
de benceno en Skellysolve B y finalmente con 1.6 litros de benceno.  
Los eluidos de 10% y 20% de benceno en Skellysolve B se evaporan para  
dar 12.55 g. de una mezcla de 7-iodoheptanoato de metilo y cetona  
5 de partida. Los últimos 1000 ml. del eluido de 50% de benceno y  
el eluido de benceno se evaporan para dar 1,192 g. de aceite. Es-  
te aceite se disuelve en Skellysolve B y se cromatografía sobre  
150 g. de sílica gel. La columna se eluye con 750 ml. de Skelly-  
solve B y luego sucesivamente con 750 ml. de 2.5%, 3000 ml. de 5%  
10 y 750 ml. de 10% de acetato de etilo en Skellysolve B, recogiendo  
una primera fracción de 750 ml. de Skellysolve B seguido por frac-  
ciones de 150 ml. Las fracciones 11 a 15 se evaporan y mezclan  
para dar 0 62 g. de 6-endo-(1-octenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-  
heptanoato de metilo (isómero menos polar). Las fracciones 16 a  
15 20 se mezclan para dar 0 238 g. de 6-endo-(1-octenil)-3-oxobiciclo-  
[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (isómero más polar).

Ejemplo 34 6-endo-(1-octenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]-  
hexan-2-heptanoato de metilo.

Una solución de 3.05 g. de butóxido de potasio terciario  
20 en 400 ml. de tetrahidrofurano se agrega gota a gota en un período  
de 45 minutos con agitación, bajo nitrógeno a 25°C a una solución  
de 3.75 g. de endo-6-(cis- y trans-1-octenil)-biciclo[3.1.0]hexan-  
3-ona y 14.7 g. de 7-iodoheptanoato de metilo en 200 ml. de tetra-  
hidrofurano. La mezcla de reacción se revuelve unos 15 minutos  
25 después de terminar el agregado de la solución de butóxido, luego

369990

-101-



se agregan 40 ml. de ácido clorhídrico al 5%. Esta mezcla se diluye con 150 ml. de agua y se extrae con 4 porciones de 100 ml. de acetato de etilo. Los primeros tres extractos de acetato de etilo se mezclan se lavan con tiosulfato de sodio acuoso al 5% y luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El cuarto extracto de acetato de etilo se usa como un lavado adicional. Los extractos de acetato de etilo se mezclan se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida para dar un aceite. Este aceite impuro se disuelve en 50 ml. de Skellysolve B y se cromatografía sobre 300 g. de alúmina (Grado II). La columna se eluye con 1.5 litros de Skellysolve B, luego sucesivamente con 1.5 litros de 20% y 1.5 litros de 50% de benceno en Skellysolve B y finalmente con 1.5 litros de benceno. Los eluidos de 50% de benceno en Skellysolve B y los primeros -- 300 ml. del benceno se evaporan para dar 1,413 g. de aceite. Este aceite se disuelve en Skellysolve B y se cromatografía sobre sílica gel. La columna se eluye con 750 ml. de Skellysolve B, luego con 750 ml. de 2.5% y 3000 ml. de 5% de acetato de etilo en Skellysolve B, recogiendo fracciones de 750 ml., 450 ml. y luego sucesivamente de 150 ml. Las fracciones 9-12 se evaporan y mezclan para dar 0.866 g. de 6-endo-(1-octenil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (isómero menos polar). Las fracciones 13 a 20 se evaporan y se mezclan para dar 0.312 g. de 6-endo-(1-octenil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (isómero más polar).

25 Ejemplo 35 6-endo-(1,2-dihidroxiocetil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-

369990

-102-



2-heptanoato de metilo.

Una solución de 1.5 g. de 6-endo-(1-octenil)-3-oxo-biciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (isómero menos polar de los Ejemplos 33 y 34) y 1.3 g. de tetróxido de osmio en 30 ml. de piridina se revuelve a 25°C durante 15 horas; luego se agrega una solución de 3.6 g. de bisulfito de sodio en una mezcla de 60 ml. de agua y 39 ml. de piridina y se continúa revolviendo durante unas 5.5 horas. Esta mezcla se diluye con 100 ml. de agua y se extrae con 3 porciones de 400 ml. de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se mezclan se lavan con 100 ml. de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida para dar 1.56 g. de un aceite. El aceite se disuelve en 40 ml. de 40% de acetato de etilo en Skellysolve B y se cromatografía sobre 150 g. de sílica gel. La columna se eluye con 2.1 litros de 40% y 1.5 litros de 50% de acetato de etilo en Skellysolve B, recogiendo fracciones de 150-ml. de eluido. El eritro glicol menos polar, obtenido en las fracciones 6 a 8, alcanza a 0.644 g. El glicol más polar obtenido en las fracciones 9 a 16 alcanza a 0.712 g.

Ejemplo 36 6-endo-(1,2-dihidroxiocetil)-3-oxobiciclo-

[3.1.0]hexan-2 $\beta$ -heptanoato de metilo.

Se revuelve a 25°C durante unas 15 horas una solución de 0.55 g. de 6-endo-(1-octenil)-3-oxo-biciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (isómero más polar de los ejemplos 33 y 34) y 0.43 g. de tetróxido de osmio en 10 ml. de piridina; luego se agrega una solución de 1.2 g. de bisulfito de sodio en una mezcla de 20 ml. de

369990

-103-

29



agua y 13 ml. de piridina y se continúa revolviendo durante 5-6 horas. Esta mezcla se diluye con 40 ml. de agua y se extraen con 3 porciones de 140-ml. de cloroformo. Los extractos clorofórmicos se mezclan, se lavan con 40 ml. de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida para dar 0.54 g. de 6-endo-(1,2-dihidroxiocetil)-3-oxibiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo.

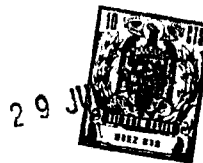
Ejemplo 37 Ester Metílico de 20-Metilprostaglandina E<sub>1</sub> y

Ester Metílico de 15-epi-20-Metilprostaglandina E<sub>1</sub>

Se revuelve en nitrógeno mientras se enfría en un baño de hielo, una solución de 0.63 g. de 6-endo-(1,2-dihidroxiocetil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2 $\alpha$ -heptanoato de metilo (glicol menos polar, fracciones 6 a 8 del Ejemplo 35) en 20 ml. de piridina. Se agregan 2 ml. de cloruro de metanosulfonilo y la solución se revuelve durante 2.5 horas en un baño de hielo en fusión. La solución se diluye con 30 ml. de agua e hielo, se revuelve durante 10 minutos y se transfiere a un embudo de decantación que contiene hielo molido. La mezcla se extrae con 3 porciones de 100-ml. de acetato de etilo frío. Los extractos de acetato de etilo se mezclan y se lavan con 70 ml. de ácido sulfúrico al 10% frío, luego con solución acuosa de bicarbonato de sodio frío y dos veces con agua helada. La solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio y carbonato de potasio durante 1 hora y se evapora para dar 0.89 g. de dimesilato como un aceite. El aceite se disuelve en 36 ml. de tetrahidrofurano, se diluye con 12 ml. de agua y se deja en reposo unas 20 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se diluye con 25 ml. de agua y se

369990

-104-



concentra a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano. La  
mezcla se diluye luego con 50 ml. de agua y se extrae con 3 porcio-  
nes de 100-ml. de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo  
se mezclan y se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato  
de sodio y dos veces con solución acuosa saturada de cloruro de so-  
5 dio, luego se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad  
para dar 0.63 g. de aceite. Este aceite se disuelve en una mezcla  
de 25% de acetato de etilo en Skellysolve B y se cromatografía sobre  
50 g. de sílica gel. La columna se eluye con 400 ml. de 25%, 250 ml.  
10 de 50% y 250 ml. de 75% de acetato de etilo en Skellysolve B, luego  
con 250 ml. de acetato de etilo y finalmente con 250 ml. de acetato  
de etilo que contiene 5% de metanol, recogiendo primero 2 fracciones  
de 150 ml. y luego fracciones de 50 ml. Las fracciones 20 y 21  
(acetato de etilo conteniendo 5% de metanol) se evaporan para dar  
15 69 mg. de éster metílico de 20-metilprostaglandina  $E_1$ . Las fracciones  
14 a 16 (75% de acetato de etilo en Skellysolve B, luego dos frac-  
ciones de acetato de etilo) se evaporan para dar 97 mg. de éster  
metílico de 15-epi-20-metilprostaglandina  $E_1$ .

El glicol más polar (0.70 g., fracciones 9 a 16 en el  
20 Ejemplo 35) se trata con cloruro de metanosulfonilo, luego se solvo-  
liza y se procesa como se describe anteriormente para dar 0.69 g. de  
aceite. Este aceite se cromatografía como se describió anteriormente  
para dar 139 mg. de éster metílico de 20-metilprostaglandina  $E_1$  y 126  
mg. de éster metílico de 15-epi-20-metilprostaglandina  $E_1$ .

25 El éster metílico de 20-metilprostaglandina  $E_1$  obtenido de

369990

-105-



los cromatogramas en los dos experimentos descritos antes se mezclan y cristalizan dos veces de una mezcla de éter y Skellysolve B para dar una muestra analítica de éster metílico de 20-metilprostaglandina E<sub>1</sub>, punto de fusión 67-68°C; picos espectrales en el espectro de masa a 382, 364, 346, 333, 315, 314, 297, 293, 279, 247 y 204.

El éster metílico de 15-epi-20-metilprostaglandina E<sub>1</sub> obtenido de los cromatogramas en los dos experimentos descritos antes se mezclan y cristalizan de una mezcla de éter y Skellysolve B para dar éster metílico de 15-epi-20-metilprostaglandina E<sub>1</sub>.

10 Ejemplo 38 Ester Metílico de 8-Iso-20-metilprostaglandina E<sub>1</sub> y Ester Metílico de 8-Iso-15-epi-20-metilprostalandina E<sub>1</sub>.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37, se trata 0.54 g de 6-endo-(1,2-dihidroxiocetil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2β-heptanoato de metilo (obtenido de acuerdo con el Ejemplo 36) con cloruro de metanosulfonilo en piridina y se procesa para obtener 0.46 g. de dimesilato. El dimesilato se disuelve en 20 ml. de acetona, se diluye con 12 ml. de agua y se deja en contacto unas 20 horas a 25°C. La mezcla se diluye con 25 ml. de agua y se concentra a presión reducida para eliminar la acetona, luego se extrae con acetato de etilo, el extracto se lava, se seca y se concentra como se describió en el Ejemplo 37 para dar 0.31 g. de aceite. El aceite se disuelve en 20 ml. de 25% de acetato de etilo en Skellysolve B y se cromatografía sobre 50 g. de sílica gel. La columna se eluye con 300 ml. de 25%, 300 ml. de 50% y 250 ml. de 75% de acetato de etilo en Skellysolve B, luego con 250 ml. de acetato de etilo y 250 ml.

15

20

25

369990

-106-

29



de 5% de metanol en acetato de etilo. Se recoge una fracción de eluído de 200 ml., luego 5 fracciones de 100 ml., seguido por fracciones de 50-ml.

Las fracciones 14 a 16 (acetato de etilo, luego 5% de metanol en acetato de etilo) se evaporan y se mezclan para dar 39 mg. de éster metílico de 8-iso-20-metilprostoglandina E<sub>1</sub>. Las fracciones 8 a 12 (75% de acetato de etilo en Skellysolve B, luego acetato de etilo) se evaporan y mezclan para dar 51 mg. de éster metílico de 8-iso-15-epi-20-metilprostoglandina E<sub>1</sub>.

10 Ejemplo 39 6-Endo-(7-metil-1-octenil)-3-oxobiciclo-

[3.1.0]hexan-2-heptanoato de Metilo.

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 30, 31, 32, y 34 pero usando en el Ejemplo 30, 1-bromo-6-metilheptano en lugar de 1-bromoheptano se obtiene del cromatograma final 6-endo-15 (7-metil-1-octenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo como dos isómeros, uno menos polar y uno más polar.

Ejemplo 40 6-Endo-(7-metil-1,2-dihidroxiocetil)-3-ocobiciclo-

[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo.

Una solución de 1.0 g. de 6-endo-(7-metil-1-octenil)-20 3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (isómero menos polar, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 39) en 13.5 ml. de tetrahidrofurano se calienta a 50°C y se agrega con agitación, una solución caliente de 530 mg. de clorato de potasio y 35 mg. de tetróxido de osmio en 6.5 ml. de agua. La mezcla se revuelve durante 5 25 horas a 50°C.; luego se concentra a presión reducida para eliminar

369990

-107-



el tetrahidrofurano. La mezcla se diluye con agua y se extra con  
3 porciones de diclorometano. Los extractos de diclorometano se  
mezclan se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se  
evaporan a presión reducida para dar 1.0 g. de aceite. El aceite  
5 se cromatografía sobre 120 g. de sílica gel. La columna se eluye  
con 500 ml. de 10%, 1000 ml. de 25%, 1000 ml. de 35%, 1000 ml. de  
45%, 1000 ml. de 50% y 1000 ml. de 60% de acetato de etilo en  
Skellysolve B. El eluido de 35% de acetato de etilo se concentra  
para dar 255 mg. de la forma menos polar de 6-endo-(7-metil-1,2-  
10 dihidroxiocil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo.  
El eluido de 50% de acetato de etilo se concentra para dar 248 mg.  
de la forma más polar.

Ejemplo 41 Ester Metílico de 20,20-Dimetilprostaglandina E<sub>1</sub> y

Ester Metílico de 15-epi-20,20-dimetilprostaglandina E<sub>1</sub>

15 Una solución de 0.255 g. de 6-endo-(7-metil-1,2-dihidroxi-  
ocil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (glicol me-  
nos polar, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 40) en 7 ml. de piri-  
dina se revuelve bajo nitrógeno mientras se enfría en un baño de  
hielo y se agrega 0.7 ml. de cloruro de metanosulfonilo. Se conti-  
20 núa revolviendo durante 2.5 horas. La solución se diluye con 30 ml.  
de hielo y agua y se revuelve durante 10 minutos; luego se trans-  
fiere a un embudo de decantación que contiene hielo molido y se  
extrae con 3 porciones de 100-ml. de acetato de etilo. Los extrac-  
tos de acetato de etilo, se mezclan, se lavan con ácido sulfúrico  
25 al 10% frío, carbonato de sodio al 10% frío y agua helada, luego

369990



-108-

29 JUL

se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar 338 mg. de dimesilato como un aceite. Este aceite se disuelve en 8 ml. de acetona se diluye con 4 ml. de agua y se deja en contacto a 25°C durante unas 20 horas. La mezcla de reacción se diluye luego con  
5 25 ml. de agua y se concentra a presión reducida para eliminar la acetona; luego se agregan 50 ml. de agua y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclan, se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio,  
10 se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar 258 mg. de un aceite.

Siguiendo el procedimiento anterior pero comenzando con el glicol más polar (248 mg., obtenido de acuerdo con el Ejemplo 40), se obtienen 270 mg. de un aceite idéntico por análisis cromatográfico en capa delgada al aceite obtenido antes del glicol menos  
15 polar. Estos dos aceites se mezclan (528 mg.) y se cromatografían sobre 70 g. de sílica gel. La columna se eluye con 0.6 litros de 20%, 1 litro de 35%, 1 litro de 40%, 1 litro de 50% y 3 litros de 75% de acetato de etilo en Skellysolve B, luego con 1 litro de ace-  
20 tato de etilo y 1 litro de 5% de metanol en acetato de etilo, recogiendo fracciones de 75 ml. Las fracciones de eluido 67 a 73 se evaporan y mezclan para dar 64 mg de éster metílico de 15-epi-20,20-dimetilprostaglandina E<sub>1</sub>; absorción infrarroja a 3430, 1740, 1250, 1200, 1165, 1075 y 970 cm.<sup>-1</sup>.

25 Las fracciones de eluido 88 a 104 se evaporan y mezclan

369990

-109-



para dar 111 mg. de éster metílico de 20,20-dimetilprostaglandina  $E_1$ . Este se cristaliza de una mezcla de éter y Skellysolve B para dar una muestra analítica de 20,20-dimetilprostaglandina  $E_1$ , punto de fusión 75-76°C.; picos espectrales en el espectro de masa a  
5 378, 360, 347, 297, 279 y 218; absorción infrarroja de la suspensión finalmente dispersada a 3310, 1735, 1325, 1310, 1290, 1275, 1260, 1225, 1195, 1150, 1105, 1065 y 975  $\text{cm.}^{-1}$

Ejemplo 42 Ester Metílico de 8-Iso-20,20-dimetilprostaglandina  $E_1$   
y Ester Metílico de 8-Iso-15-epi-20,20-dimetilprosta-  
10 glandina  $E_1$

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 40 y 41 pero usando en el Ejemplo 40 el 6-endo-(7-metil-1-octenil)-3-oxo-biciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo más polar en lugar del isómero menos polar, se obtiene éster metílico de 8-iso-20,20-dime-  
15 tilprostaglandina  $E_1$ ; picos espectrales del espectro de masa a 396, 378, 360, 347, 297, 279 y 218. Rf 0.47 por cromatografía en capa delgada sobre sílica gel con el sistema solvente A-IX y para éster metílico de 8-iso-15-epi-20,20-dimetilprostaglandina  $E_1$ ; pi-  
20 cos espectrales en el espectro de masa a 396, 378, 360, 347, 297, 279 y 218; Rf 0.36 sobre una placa de sílice con el sistema solvente A-IX.

Ejemplo 43 Ester Metílico de 19-Metilprostaglandina  $E_1$  y

Ester Metílico de 15-Epi-19-metilprostaglandina  $E_1$

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 30,31, 32 y  
25 34 pero usando en el Ejemplo 30 bromuro de 5-metilhexilo en lugar



de bromuro de heptilo se obtienen del cromatograma final 6-endo-(6-metil-1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo como dos isómeros, uno menos polar y uno más polar.

5 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 40 y 41, pero usando en el Ejemplo 40 el isómero menos polar de 6-endo-(6-metil-1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo en lugar de 6-endo-(7-metil-1-octenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo se obtiene el éster metílico de 19-metilprostaglandina  $E_1$ , punto de fusión 52-53°C.; absorción infrarroja (de suspensión finamente dispersada) a 3430, 3290, 1740, 1675 (débil), 1300, 1275, 1225, 1200, 1170, 1065 y 990  $\text{cm}^{-1}$ ; y el éster metílico de 15-epi-19-metilprostaglandina  $E_1$ ; absorción infrarroja a 3420, 1740, 1250, 1200, 1165, 1075 y 1035  $\text{cm}^{-1}$ ; picos espectrales en el espectro de masa a 382, 364, 351, 346, 297, 293, 279 y 247.

15 Ejemplo 44 Ester Metílico de 19-Metilprostaglandina  $A_1$  y 19-Metilprostaglandina  $A_1$ .

Una solución de 200 mg. de éster metílico de 19-metilprostaglandina  $E_1$ , en una mezcla de 2 ml. de tetrahidrofurano y 2 ml. de ácido clorhídrico 0.5 N, se revuelve en nitrógeno a 25°C durante 5 días. La mezcla de reacción se diluye luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para dar 159 mg. de un aceite. El aceite se cromatografía sobre 25 g. de sílica gel y se eluye con 350 ml. de 20%, 400 ml.

369990 29



de 30%, 500 ml. de 40%, 1000 ml. de 50% y 500 ml. de 60% de acetato de etilo en Skellysolve B, luego con 500 ml. de acetato de etilo recogiendo fracciones de 25 ml. Las fracciones de eluido 17-22 se concentran y mezclan para dar 45 mg. de éster metílico de 17-metilprostaglandina A<sub>1</sub>

Ultravioleta (solución etanólica) máxima a 217 mμ,  
inflex. 204 mμ.

Después de calentar con hidróxido de sodio en etanol, el espectro ultravioleta máximo fue 278 mμ, inflexión a 235 mμ (éster metílico de 19-metilprostaglandina B<sub>1</sub>). Las fracciones de eluido 28-35 se concentran y se mezclan para dar 25 mg. de 19-metilprostaglandina A<sub>1</sub>; absorción infrarroja a 3320, 1720 y 1585 cm.<sup>-1</sup>.

Ejemplo 45 6-Endo-(6,6-dimetil-1-heptenil)-3-oxobiciclo-

[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo.

15 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 30, 31, 32 y 34, pero usando en el Ejemplo 30 1-bromo-6,6-dimetilheptano en lugar de 1-bromoheptano se obtiene del cromatograma final 6-endo-(6,6-dimetil-1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo como dos isómeros, uno menos polar y uno más polar.

20 Ejemplo 46 6-Endo-(6,6-dimetil-1,2-dihidroxiheptil)-3-

oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo

Una solución de 12.0 g. de 6-endo-(6,6-dimetil-1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (isómero menos polar, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 45) en 150 ml. de tetra-  
25 hidrofurano se calienta a 50°C y se revuelve en nitrógeno; luego se

369990

-112-

29 JUN



agrega a la solución 1 g. de tetróxido de osmio sólido seguido inmediatamente por una solución caliente de 6.5 g. de clorato de potasio en 76 ml. de agua, agregado de una vez. La mezcla de reacción se revuelve durante 5 horas a 50°C bajo nitrógeno; luego se concentra a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano. La mezcla se diluye con agua y se extrae tres veces con diclorometano. Los extractos de diclorometano se mezclan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a presión reducida para dar 14.0 g. de un aceite. El aceite se cromatografía sobre 2 kg. de sílica gel. La columna se eluye con 8 litros de 15%, 12 litros de 25%, 16 litros de 35%, 16 litros de 45% y 8 litros de 60% de acetato de etilo en Skellysolve B, recogiendo fracciones de 600 ml. Las fracciones 22 a 66 se evaporan y se mezclan para dar 9.0 g. de 6-endo-(6,6-dimetil-1,2-dihidroxiheptil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo.

Ejemplo 47 Ester Metílico de 19,19-Dimetilprostaglandina E<sub>1</sub> y

Ester Metílico de 15-Epi-19,19-dimetilprostaglandina E<sub>1</sub>.

Una solución de 9.0 g. de 6-endo-(6,6-dimetil-1,2-dihidroxiheptil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-heptanoato de metilo (obtenido de acuerdo con el Ejemplo 46) en 110 ml. de piridina se revuelve en nitrógeno y se enfría en un baño de hielo mientras se agrega gota a gota en un período de 15 minutos 10.7 ml. de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se revuelve durante 2.5 horas a 0°C., luego se enfría de -10° a -15°C con un baño de hielo seco-acetona y se agrega lentamente 10 ml. de hielo y agua, con buena

369990

-113-

29



agitación mientras se mantiene la temperatura debajo de 0°C. La  
mezcla se vierte en 500 ml. de hielo y agua. Luego se agregan 200  
ml. de una mezcla fría de diclorometano-éter 1:3 y 440 ml. de ácido  
clorhídrico 3 N frío y la mezcla se separa rápidamente. La mezcla  
5 se extrae tres veces más con porciones de 200-ml. de mezcla dicloro-  
metano-éter 1:3, frío. Los extractos de diclorometano-éter se mezclan,  
se lavan con ácido sulfúrico al 2% frío, solución acuosa al 10% de  
carbonato de sodio frío y solución acuosa saturada de cloruro de  
sodio frío, luego se secan sobre sulfato de sodio y carbonato de  
10 potasio y se evaporan para dar 14.0 g. de aceite. Este aceite se  
disuelve en 450 ml. de acetona-agua 2:1 y se deja en reposo a unos  
25°C durante unas 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con  
200 ml. de agua y se concentra a presión reducida para eliminar la  
acetona. Luego, se agregan 100 ml. de agua y la mezcla se extrae  
15 cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de  
etilo se lavan con solución acuosa de bicarbonato de sodio y solu-  
ción acuosa de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y  
se evaporan para dar 9.5 g. de aceite. Este aceite se cromatogra-  
fía sobre 1.6 kg. de sílica gel. La columna se eluye con 4 litros  
20 de 20%, 8 litros de 30%, 8 litros de 40%, 20 litros de 60% y 20 li-  
tros de 80% de acetato de etilo en Skellysolve B, luego 20 litros  
de acetato de etilo y 4 litros de 5% de metanol en acetato de etilo,  
recogiendo fracciones de 600-ml. Las fracciones de eluido 66 a 72  
se evaporan y se mezclan para dar 1,253 g. de éster metílico de  
25 15-epi-19,19-dimetilprostaglandina E<sub>1</sub>; absorción infrarroja a 3420,

369990

-114-

29 JUN



1740, 1245, 1200, 1165, 1075, 1020 y 970  $\text{cm}^{-1}$ .

Las fracciones de eluido 96-111 se evaporan y se mezclan para dar 1,228 g. de éster metílico de 19,19-dimetilprostaglandina  $E_1$ . Esta se cristaliza de una mezcla de éter y Skellysolve B para dar éster metílico de 19-19-dimetilprostaglandina  $E_1$ , punto de fusión 53-55°C.; absorción infrarroja (suspensión finamente dispersada) a 3450, 3390, 3280, 1740, 1675 (débil), 1310, 1290, 1275, 1235, 1195, 1165, 1105, 1090, 1065, 1020 y 985  $\text{cm}^{-1}$ ; picos espectrales en el espectro de masa a 390, 386, 378, 372, 358 y 343.

10 Ejemplo 48 19,19-Dimetilprostaglandina  $F_{1\alpha}$  y 19,19-Dimetilprostaglandina  $F_{1\beta}$ .

Una solución de 500 mg. de éster metílico de 19,19-dimetilprostaglandina  $E_1$  en 25 ml. de isopropanol, se revuelve a 0°C en nitrógeno y se agrega una solución fría de 250 mg. de borohidruro de sodio en 5 ml. de agua. La mezcla se revuelve a 0°C durante 2.5 horas, luego se agrega 1 ml. de acetona y la mezcla se revuelve durante 10 minutos a 0°C. La mezcla se acidifica ligeramente (pH 5-6) con ácido acético y luego se concentra a presión reducida para eliminar la acetona e isopropanol. Esta mezcla se vierte en solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se mezclan, se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para dar 507 mg. de una mezcla de éster metílico de 19,19-dimetilprostaglandina  $F_{1\alpha}$  y el éster metílico de 19,19-dimetilprostaglandina  $F_{1\beta}$  como un sólido

369990

-115-



blanco. Esta mezcla (503 mg.) se disuelve en 15 ml. de metanol, se  
enfria a unos 5°C y se revuelve en nitrógeno mientras se agregan  
2 ml. de solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio. La mezcla  
se revuelve entonces bajo nitrógeno, durante 4 horas a 25°C. La  
5 mezcla se diluye con 100 ml. de agua y se extrae una vez con aceta-  
to de etilo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico di-  
luído y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos  
de acetato de etilo se mezclan, se lavan 3 veces con agua y una  
vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre  
10 sulfato de sodio y se evaporan para dar 506 mg. de material crista-  
lino de color blanco. El material cristalino se cromatografía so-  
bre 150 g. de sílica gel. La columna se eluye con 500 ml. de 50%  
y 500 ml. de 75% de acetato de etilo en ciclohexano, luego con  
4000 ml. de acetato de etilo seguido por 500 ml. de 10% y 500 ml.  
15 de 25% de metanol en acetato de etilo. Se descartan los eluidos de  
acetato de etilo-ciclohexano, luego se recogen fracciones de 50 ml.  
de eluido comenzando con el eluido de acetato de etilo. Las frac-  
ciones 16 a 35 se evaporan y se mezclan para dar 135 mg. de 19-19-  
dimetilprostaglandina F<sub>1α</sub> que se recristaliza de una mezcla de ace-  
20 tato de etilo y Skellysolve B para dar 19-19-dimetilprostaglandina  
F<sub>1α</sub>, punto de fusión 107-109°C, absorción infrarroja a 3320, 2700,  
1710, 1325, 1305, 1290, 1275, 1240, 1210, 1200, 1095, 1050, 1020,  
985, 975 y 945 cm.<sup>-1</sup>; picos espectrales en el espectro de masa a  
384, 366, 348 y 294.

25 Las fracciones 46 a 84 se evaporan y se mezclan para dar



211 mg. de 19-19-dimetil PGF<sub>1 $\beta$</sub> , que se recristaliza de una mezcla de acetato de etilo y Skellysolve B para dar 19,19-dimetilprostaglandina F<sub>1 $\beta$</sub> , punto de fusión 145-146°C.; absorción infraroja a 3360, 2700, 1710, 1305, 1290, 1220, 1080, 1015, 995, 970 y 950 cm.<sup>-1</sup>.

5 Ejemplo 49 6-Endo-(1-heptenil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan

2-(2,2-dimetilheptanoato) de metilo.

Una solución de 6.33 g. de endo-6-(1-heptenil)-bicyclo-  
[3.1.0]-3-ona (obtenido de acuerdo con el Ejemplo 29) y 14.6 g. de  
7-iodo-2,2-dimetilheptanoato de metilo en 200 ml. de tetrahydrofu-  
10 rano se revuelve a 25°C bajo nitrógeno y se agrega lentamente en  
un período de 45 minutos una solución de 3.8 g. de t-butóxido de  
potasio en 800 ml. de tetrahydrofurano. Luego, se agregan 70 ml.  
de ácido clorhídrico al 5%, seguido por 5 ml. de piridina. La mez-  
cla se concentra a presión reducida para eliminar la mayor parte del  
15 tetrahydrofurano y se diluye con 200 ml. de agua helada. La mez-  
cla se extrae con dos porciones de 200-ml. de éter diclorometano  
3:1. La solución de éter-diclorometano se lava sucesivamente con  
ácido clorhídrico diluido, agua, solución acuosa diluida de tiosul-  
fato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La  
20 solución lavada se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a pre-  
sión reducida para dar 16.9 g. de aceite. El aceite se cromatogra-  
fía sobre 1.5 kg. de sílica gel cargado en húmedo con 2% de metanol  
en diclorometano. La columna se eluye con 6 litros de diclorometano,  
6 litros de 1% y 6 litros de 2% de metanol en diclorometano,  
25 recogiendo fracciones de 300 ml. Las fracciones 25 a 36 se evaporan

369990<sub>29</sub>  
-117-



y se mezclan para dar 4.25 g. de 6-endo-(1-heptenil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-(2,2-dimetilheptanoato) de metilo (isómero menos polar).

Ejemplo 50 6-Endo-(1,2-dihidroxiheptil)-3-oxobicyclo[3.1.0]-  
5 hexan-2-(2,2-dimetilheptanoato) de metilo.

Se calienta a 50°C y se revuelve una solución de 10.38 g. de 6-endo-(1-heptenil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexano-2-(2,2-dimetilheptanoato) de metilo (isómero menos polar, obtenido de acuerdo con el Ejemplo 49) en 250 ml. de tetrahydrofurano. Se agrega tetróxido  
10 de osmio (0.5 g.), luego se agrega una solución caliente de 8.5 g. de clorato de potasio en 100 ml. de agua y la mezcla se revuelve a 50°C durante 2 horas y 40 minutos. La mezcla se concentra por destilación a presión reducida para eliminar la mayor parte del tetrahydrofurano. El residuo acuoso se extrae con diclorometano.  
15 El extracto de diclorometano se lava con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida para dar 14.1 g. de un aceite. El aceite se cromatografía sobre 1400 g. de sílica gel cargado en húmido en acetato de etilo-ciclohexano 1:1. La columna se eluye con  
20 acetato de etilo-ciclohexano con 1:1 recogiendo fracciones de 200 ml. Las fracciones 20 a 45 se evaporan y se mezclan para dar 7.3 g. de 6-endo-(1,2-dihidroxiheptil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-(2,2-dimetilheptanoato) de metilo. Las fracciones 10 a 19 se evaporan y se mezclan y se disuelven en 200 ml. de butanol terciario. Se agre-  
25 ga una solución de 2.5 g. de hidrosulfito de sodio en 60 ml. de "



agua y 30 g. de Magnesol (silicato de magnesio) y la mezcla se revuelve 30 minutos a 25°C. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para eliminar el butanol terciario. El residuo de aceite y agua se extrae con diclorometano y el extracto se lava con cloruro de sodio acuoso, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida para dar 2.36 g. de aceite. El aceite se cromatografía sobre 200 g. de sílica gel. La columna se eluye con ciclohexano-acetato de etilo 1:1, recogiendo fracciones de 30-ml. Las fracciones de 16 a 35 se evaporan y mezclan para dar 0.770 g. más de 6-endo-(1,2-dihidroxiheptil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-(2,2-dimetilheptanoato) de metilo (rendimiento total 8.07 g.).

Ejemplo 51 Ester Metílico de 2,2-Dimetilprostaglandina E<sub>1</sub> y

Ester Metílico de 15-Epi-2,2-dimetilprostaglandina E<sub>1</sub>.

Una solución de 8.07 g. de 6-endo-(1,2-dihidroxiheptil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-(2,2-dimetilheptanoato de metilo (obtenida de acuerdo con el Ejemplo 50) en 100 ml. de piridina se revuelve en nitrógeno y se enfría en un baño de hielo mientras se agregan gota a gota en un período de 15 minutos 10.0 ml. de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se revuelve 2.5 horas a 0°C, luego se agregan gota a gota mientras se mantiene la temperatura debajo de 5°C, 5 ml. de agua. La mezcla se diluye con 100 g. de hielo y se extrae con diclorometano-éter 1:3. El extracto de diclorometano-éter se lava con ácido clorhídrico diluido helado (100 ml. de ácido clorhídrico concentrado, mezclado con 400 ml. de hielo y agua),

369990 29



-119-

solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida para dar 10.2 g. de aceite. El aceite se disuelve en 300 ml. de acetona y se diluye, revolviendo, con 150 ml. de agua.

5 La mezcla se deja en contacto a 25°C durante unas 20 horas; luego se diluye con 300 ml. de agua y se concentra a presión reducida hasta que se elimina la mayor parte de la acetona y se extrae con una mezcla de diclorometano-éter 1:3. La solución de diclorometano-éter se lava sucesivamente con solución acuosa diluída de bicar-

10 bonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida para dar 10.0 g. de aceite. El aceite se cromatografía sobre 1300 g. de sílica gel cargado en húmedo en acetato de etilo-ciclohexano 1:1. La columna se eluye con 8 5 litros de acetato de etilo-ciclohexano

15 2:1, 2 litros de 10% y 2.5 litros de 20% de metanol en acetato de etilo, recogiendo porciones de 100 ml. Las fracciones de 84 a 106 se evaporan y se mezclan para dar 1.18 g. de éster metílico de 15-epi-2,2-dimetilprostaglandina E<sub>1</sub>; picos espectrales en el espectro de masa a 396, 378 y 360; absorción infrarroja a 3420, 1730, 1320,

20 1250, 1195, 1150, 1075, 1025 y 970 cm.<sup>-1</sup>.

Las fracciones 116 a 130 se evaporan y se mezclan para dar 1.48 g. de éster metílico de 2,2-dimetilprostaglandina E<sub>1</sub> picos espectrales en el espectro de masa a 396, 378 y 360; absorción infrarroja a 3390, 1730, 1320, 1250, 1195, 1150, 1075, 1020 y 970

25 cm.<sup>-1</sup>.

369990

-120-



Ejemplo 52 Ester Metílico de 2,2-Dimetilprostaglandina  $F_{1\alpha}$  y

Ester Metílico de 2,2-Dimetilprostaglandina  $F_{1\beta}$ .

Una solución de 100 mg. de éster metílico de 2,2-dimetilprostaglandina  $E_1$  en 5 ml. de isopropanol se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$  en un baño de hielo y se agrega una solución de 50 mg. de borohidru-  
5 ro de sodio en 1 ml. de agua. La mezcla se revuelve en el baño de hielo en fusión durante 2.5 horas; luego la mezcla de reacción se trata con 1 ml. de acetona revolviendo durante 10 minutos. Se  
10 agrega ácido acético diluído hasta que la mezcla es neutra y la mezcla se concentra a presión reducida hasta que se elimina la mayor parte del isopropanol y acetona. El residuo se diluye con  
10 ml. de agua y se extrae con 15 ml. de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio y se  
evapora a presión reducida para dar 100 mg. de residuo.

15 Este procedimiento se repite con 600 mg. de éster metílico de 2,2-dimetilprostaglandina  $E_1$  como material de partida y se obtienen 600 mg. de producto impuro. Se encuentra por cromatografía en capa delgada (sílica gel desarrollado con acetato de etilo  
20 y las manchas desarrolladas con reactivo vainillina ácido fosfórico), que los dos productos son iguales y se mezclan (700 mg.) y se cromatografían sobre 70 g. de sílica gel, cargado en húmedo en acetato de etilo-ciclohexano 2:1. La columna se eluye con 500 ml. de acetato de etilo, 500 ml. de 1%, 500 ml. de 3% y 500 ml. de 10% de metanol en acetato de etilo, recogiendo fracciones de 25 ml. Las  
25 fracciones 32-34 se evaporan y se mezclan para dar 170 mg. de éster

369990

121-



metílico de 2,2-dimetilprostaglandina  $F_{1\alpha}$ ; punto de fusión  $54-60^{\circ}\text{C}$ ;  
picos espectrales en el espectro de masa a 398, 380, 362, 327 y 308

Las fracciones 51 a 65 se evaporan y se mezclan para dar  
290 mg. de éster metílico de 2,2-dimetilprostaglandina  $F_{1\beta}$ , punto  
5 de fusión  $69-74^{\circ}\text{C}$ .; picos espectrales en el espectro de masa a 398,  
380, 362, 327 y 308.

Ejemplo 53 2,2-Dimetilprostaglandina  $F_{1\beta}$ .

Una solución de 200 mg. de éster metílico de 2,2-dimetil-  
prostaglandina  $F_{1\beta}$  en 5 ml. de metanol se mezcla con 2.8 ml. de so-  
lución acuosa al 45% de hidróxido de potasio y la mezcla se deja en  
10 contacto a  $25^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno durante unas 20 horas. El análisis  
cromatográfico en capa delgada de la mezcla de reacción muestra que  
la reacción es completa. La mezcla se diluye con 30 ml. de agua y  
se extrae con 15 ml. de acetato de etilo. La solución acuosa se  
15 acidifica con ácido clorhídrico diluído frío y se extrae con 2 por-  
ciones de 25-ml. de acetato de etilo. Los extractos de acetato de  
etilo se mezclan y se lavan tres veces con agua, se secan sobre sul-  
fato de sodio y se evaporan para dar 182 mg de residuo cristalino.  
Este se recrystaliza de una mezcla de éter-pentano para dar 142 mg.  
20 de 2,2-dimetilprostaglandina  $F_{1\beta}$ , punto de fusión  $102-106^{\circ}\text{C}$ .; picos  
espectrales en el espectro de masa a 384, 366, 348 y 294.

Ejemplo 54 2,2-Dimetilprostaglandina  $F_{1\alpha}$ .

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 53 pero usando és-  
ter metílico de 2,2-dimetilprostaglandina  $F_{1\alpha}$  en lugar del éster  
25 metílico de 2,2-dimetilprostaglandina  $F_{1\beta}$  se obtienen 2,2-dimetil-

369990



-122-

prostaglandina  $F_{1\alpha}$ , punto de fusión  $108-112^{\circ}\text{C}$ ., picos espectrales en el espectro de masa a 384, 366, 348 y 294.

Ejemplo 55 6-Endo-(1-heptenil)-3-oxobicyclo[3.1.0]hexan  
2-(3,3-dimetilheptanoato) de metilo.

5 A) 7-Iodo-3,3-dimetilheptanoato de Metilo.

Una mezcla fría de 110 ml. de ácido sulfúrico al 96% y 13 ml. de agua se revuelve mientras se pasan 24 g. de trifluoruro de boro gaseoso. Se agrega a la solución de ácido sulfúrico en un período de dos horas con vigorosa agitación mientras se mantiene la temperatura a  $0-5^{\circ}\text{C}$ , una mezcla de 83 g. de 6-cloro-2-metilhexan-2-ol y 107 g. de 1,1-dicloroetano. La mezcla se revuelve luego a  $10-15^{\circ}\text{C}$  durante dos horas y se vierte sobre hielo molido. La mezcla se extrae con éter-Skellysolve B 1:1. La solución de éter-Skellysolve B se extrae con solución acuosa diluída de hidróxido de sodio frío. Esta solución alcalina se acidifica con ácido clorhídrico diluído y se extrae con éter-Skellysolve B 1:1. La solución de éter-Skellysolve B se lava con agua, luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a presión reducida para dar 45 g. de ácido 7-cloro-3,3-dimetilheptanoico. Este ácido se disuelve en 125 ml. de éter y se agrega a la temperatura ambiente exceso de diazometano en éter. Después de 3-5 minutos el exceso de diazometano se destruye agregando ácido acético. La mezcla se lava con ácido clorhídrico diluído se diluye con hidróxido de potasio acuoso, agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se eva-

369990

29 J



-123-

pora a presión reducida para dar 48.6 g. de 7-cloro-3,3-dimetil-  
heptanoato de metilo. Una solución de este éster (48.6 g.) en 750  
ml. de acetona seca y 75 g. de ioduro de sodio se revuelve durante  
40 horas mientras se calienta a reflujo. La mezcla se enfría y se  
5 filtra y el filtrado se concentra para eliminar la mayor parte de  
la acetona. El filtrado concentrado se diluye con agua y se extrae  
con éter-Skellysolve B 1:1. El extracto de éter-Skellysolve B se  
lava con agua, solución acuosa diluída de tiosulfato de sodio,  
agua, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre  
10 sulfato de sodio y se concentra evaporando a presión reducida pa-  
ra dar un residuo. Este residuo se destila para dar 61.5 g. de  
7-iodo-3,3-dimetilheptanoato de metilo que tiene un punto de ebu-  
llición (corte central) de 79°C. a 0.05 mm.

B) 6-Endo-(1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-(3,3-dimetil-  
15 heptanoato) de metilo.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 pero usando  
7-iodo-3,3-dimetilheptanoato de metilo en lugar de 7-iodo-2,2-dime-  
tilheptanoato de metilo se obtiene 6-endo-(1-heptenil)-3-oxobici-  
clo[3 1.0]hexan-2-(3,3-dimetilheptanoato) de metilo, separado por  
20 cromatografía en los isómeros menos polar y más polar.

Ejemplo 56 Ester Metílico de 3,3-Dimetilprostaglandina E<sub>1</sub> y

Ester Metílico de 15-Epi-3,3-Dimetilprostaglandina E<sub>1</sub>.

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 50 y 51 pero  
usando 6-endo-(1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-(3,3-dimetil-  
25 heptanoato) de metilo (isómero menos polar) en lugar del 6-endo-

369990

-124-

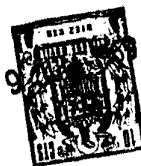


(1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexan-2-(2,2-dimetilheptanoato) de metilo en el Ejemplo 50 se obtiene éster metílico de 3,3-dimetilprostaglandina  $E_1$ , punto de fusión  $37-38^{\circ}C.$ ; picos espectrales en el espectro de masa a 396, 378, 360, 325, 307 y 293; absorción infrarroja a 3400, 1740, 1325, 1230, 1150, 1130, 1075, 1015 y  $965\text{ cm}^{-1}$ ; y éster metílico de 15-epi-3,3-dimetilprostaglandina  $E_1$ ; picos espectrales en el espectro de masa a 396, 378, 360, 347, 346, 325, 307 y 293; absorción infrarroja a 3420, 1735, 1330, 1230, 1150, 1135, 1075, 1015 y  $970\text{ cm}^{-1}$ .

10 Ejemplo 57 7-[endo-6-(1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hex-2-il]heptanoato de metilo.

Una solución de butóxido de potasio terciario (1.45 g.) en 50 ml. de tetrahidrofurano se agrega gota a gota en un período de 20 minutos con agitación a una solución de endo-6-(cis- y trans-1-heptenil)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ona (1.00 g.) y 7-iodoheptanoato de metilo (4.1 g.) en 25 ml. de tetrahidrofurano a  $0^{\circ}C.$  mientras se burbujea nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Luego se agrega ácido clorhídrico al 5% (25 ml.), se evapora en tetrahidrofurano, se agregan dos volúmenes de agua y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos mezclados se lavan con solución acuosa de tiosulfato de sodio, se secan y se evaporan, el residuo se cromatografía sobre 100 g. de sílica gel, se eluye con 500 ml. de Skellysolve B, 500 ml. de 2.5% de acetato de etilo en Skellysolve B, 1500 ml. de 5% de acetato de etilo en Skellysolve B y 700 ml. de 10% de acetato de etilo en Skellysolve B, recogién dose

36999029



fracciones de 100 ml. Las fracciones 15-19 se mezclan y evaporan para dar 366 mg. de 7-[endo-6-(1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hex-2 $\alpha$ -il]heptanoato de metilo. Las fracciones 20-24 se mezclan y se evaporan para dar 151 mg. del correspondiente isómero 2 $\beta$ -il.

5 Ejemplo 58 7-[endo-6-(1,2-dihidroxiheptil)-3-oxobiciclo-  
[3.1.0]hex-2 $\alpha$ -il]heptanoato de metilo.

Una solución de clorato de potasio (4.0 g.) y tetróxido de osmio (0.26 g ) en 48 ml. de agua se agrega a una solución de 7-[endo-6-(1-heptenil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hex-2 $\alpha$ -il]heptanoato de metilo (4.0 g.) en 100 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla se ca-  
10 lienta con agitación 5 horas a 50° C. Luego, se evapora en tetra-  
hidrofurano y se agrega al residuo 50 ml. de agua. La mezcla se  
extrae con tres porciones de 150 ml. de diclorometano Los extrac-  
tos mezclados se lavan con agua, se secan y se evaporan. El resi-  
15 duo se cromatografía sobre 400 g. de sílica gel, se eluye con 4.4  
litros de 40% de acetato de etilo en Skellysolve B, 4 litros de 50%  
de acetato de etilo en Skellysolve B y 1.2 litros de acetato de  
etilo, recogándose fracciones de 400-ml. Las fracciones 6-9 y  
fracciones 12-14 se mezclan separadamente y se evaporan para dar  
20 1.47 g. y 1.18 g., respectivamente, de dos formas isómeras, menos  
polar y más polar, respectivamente, del 7-[endo-6-(1,2-dihidroxi-  
heptil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hex-2 $\alpha$ -il]heptanoato de metilo.

Ejemplo 59 7-[endo-6-(1,2-dimesiloxiheptil-3-oxobiciclo-  
[3.1.0]hex-2 $\alpha$ -il]heptanoato de metilo.

25 Se agrega con agitación cloruro de metanosulfonilo (1 ml.)

369990

-126-

29 J



a una solución de 7-[endo-6-(1,2-dihidroxiheptil)-3-oxobiciclo-  
[3.1.0]hex-2 $\alpha$ -il heptanoato de metilo (520 mg.) en 4 ml. de piri-  
dina a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se revuelve  
a 0°C durante 2 horas. Luego, se agregan 5 ml. de agua helada y  
5 la mezcla se revuelve cinco minutos. Se agrega una mezcla de -  
hielo y agua (15 ml.) y la mezcla total se extrae tres veces con  
porciones de 100 ml. de acetato de etilo. Los extractos mezcla-  
dos se lavan manteniendo las soluciones heladas y sucesivamente  
con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, ácido sulfúrico  
10 al 10%, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, solución  
acuosa al 10% de carbonato de sodio y solución acuosa saturada de  
cloruro de sodio, se secan y evaporan para dar 7-[endo-6-(1,2-dime-  
siloxiheptil)-3-oxobiciclo[3.1.0]hex-2 $\alpha$ -il]heptanoato de metilo.

Ejemplo 60 Ester Metílico de PGE<sub>1</sub>.

15 Una solución de 1/6 del dimesilato del Ejemplo 59 en  
una mezcla de 4 ml. de acetona y 2 ml. de agua se mantiene 16 horas  
a 25°C. Se agrega entonces, un volumen igual de solución acuosa  
saturada de cloruro de sodio y se elimina la acetona por evaporación.  
La solución residual se extrae con 80 ml. de acetato de etilo.  
20 El extracto se lava sucesivamente con solución acuosa al 10% de  
carbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio,  
se seca y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 10 g. de  
sílica gel, se eluye con 100 ml. de 25%, 100 ml. de 50%, 100 ml.  
de 75% y 100 ml. de 100% de acetato de etilo en Skellysolve B y  
25 luego con 100 ml. de 5% de metanol en acetato de etilo, recogiendo

-127-

369990

29



fracciones de 20-ml. Las fracciones 13-16 se mezclan y evaporan para dar 15.3 mg de éster metílico de 15-epi-PGE<sub>1</sub>. Las fracciones 17-20 se mezclan y evaporan para dar 14.9 g. de éster metílico de PGE<sub>1</sub>.

5

JI/11

25 de junio de 1969



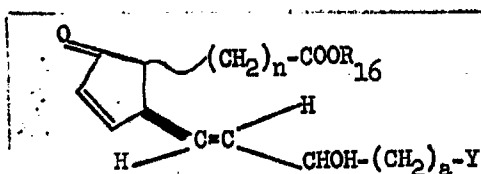
1

N o t a

La presente patente de invención, comprende  
5 las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para producir un compuesto de  
prostaglandinas, de la fórmula:

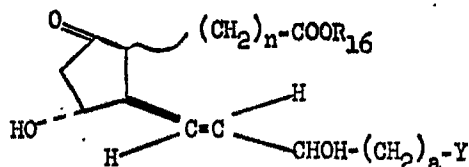
10



15

en donde n es 1 á 8 y a es cero á 4; en donde R<sub>16</sub> es hi-  
drógeno o alquilo de 1 á 4 átomos de carbono inclusive;  
en donde Y es isobutilo, butilo-terciario, 3,3-difluoro-  
butilo, 4,4-difluorobutilo, o 4,4,4-trifluorobutilo y en  
donde ~ indica unión del grupo al anillo en configura-  
ción alfa o beta, caracterizado porque consiste en deshi-  
dratar con ácido un compuesto de la fórmula:

20



25

en donde R<sub>16</sub>, n, a, Y, y ~ se definen como anterior-  
mente, desarrollando al efecto el proceso operatorio en  
fases sucesivas del siguiente modo: una solución de 200  
mg., de éster metílico de 19-metilprostaglandina E<sub>1</sub>, en  
una mezcla de 2 ml., de tetrahidrofurano y 2 ml., de áci-  
do clorhídrico de 0,5 N, se revuelve en nitrógeno, a

30

369990

29

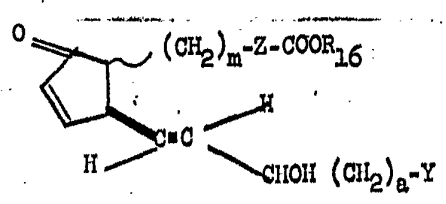


- 129 -

1 25°C, durante cinco días; la mezcla de la reacción se  
diluye luego con solución acuosa saturada de cloruro de  
sodio y se extrae con acetato de etilo; el extracto de  
5 acetato de etilo se lava con solución acuosa saturada de  
cloruro de sodio; se seca sobre sulfato de sodio y se  
evapora para dar 159 mg., de un aceite; éste se cromatogra-  
fia sobre 25 g., de sílice gel y se eluye con 350 ml.,  
de 20%, 400 ml., de 30%, 500 ml., de 40%, 1.000 ml., de  
10 50% y 500 ml., de 60% de acetato de etilo en Skellysolve  
B, y luego con 500 ml., de acetato de etilo, recogiendo  
fracciones de 25 ml.; y las fracciones de eluido 17-22  
se concentran y mezclan para dar 45 mg. de éster metílico  
de 17 metil-prostaglandina A<sub>1</sub>.

15 2.- Procedimiento, según la reivindicación an-  
terior, caracterizado porque después de calentar con hi-  
dróxido de sodio en etanol, el espectro ultravioleta má-  
ximo es 278 m $\mu$ , inflexión a 235 m $\mu$  (éster metílico de  
19-metilprostaglandina B<sub>1</sub>) y las fracciones de eluido  
20 28-35 se concentran y se mezclan para dar 25 mg., de  
19-metilprostaglandina A<sub>1</sub>; con absorción infrarroja a  
3.320, 1.720 y 1.585 cm. <sup>-1</sup>.

25 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones  
anteriores, caracterizado porque para producir un com-  
puesto de la fórmula:



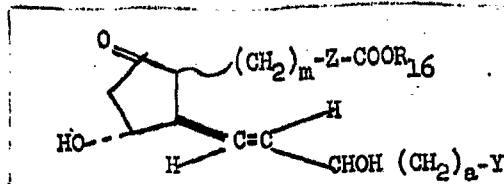
30

369990



- 130 -

1 en donde m es uno a 6 y a es cero a 4; en donde R<sub>16</sub> es hidrógeno o alquilo de 1 á 4 átomos de carbono inclusive; en donde Y es isobutilo, butilo-terciario, 3,3-difluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, o 4,4,4-trifluorobutilo; en donde Z es etileno sustituido con uno ó 2 fluor, metilo o etilo, o con un alquilo de 3 á 4 átomos de carbono; y en donde ~ indica unión del grupo al anillo en configuración alfa o beta, caracterizado porque consiste en deshidratar con ácido un compuesto de la fórmula:



15 en donde a, m, Y, Z, R<sub>16</sub> y ~ se definen como anteriormente y el proceso operatorio se realiza de acuerdo con lo indicado.

4.- " Procedimiento para producir un compuesto de prostaglandinas."

20 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de ciento treinta hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 de Julio de 1969.

CARLOS ROEB  
P. P.

Fdo. Alfonso Rodriguez

25

30