

373 199 55 N
SECCION TÉCNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C 07 A 61
SUBCLASE f k



373 199

MEMORIA DESCRIPTIVA

por

una Patente de Invención
por veinte años en España,

a favor de

THE UPJOHN COMPANY
(sociedad norteamericana)

residente en

Kalamazoo, Michigan (U.S.A.)
304 Henrietta Street

por:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO DE PROSTAGLANDINA".

INVENTOR: Gerald Raymond Lins, de nacionalidad norteamericana.

PRIORIDAD: Solicitud Patente USA No. de serie 775.131 del día 12
de Noviembre de 1968.

BAD ORIGINAL

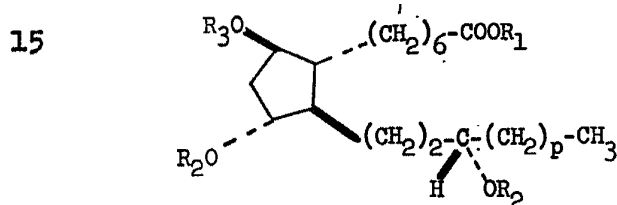
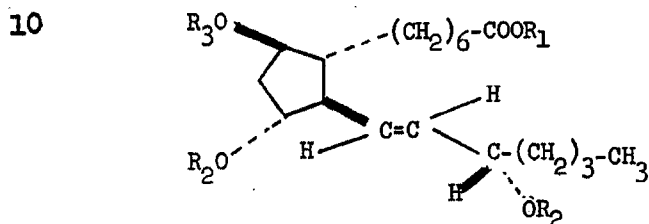
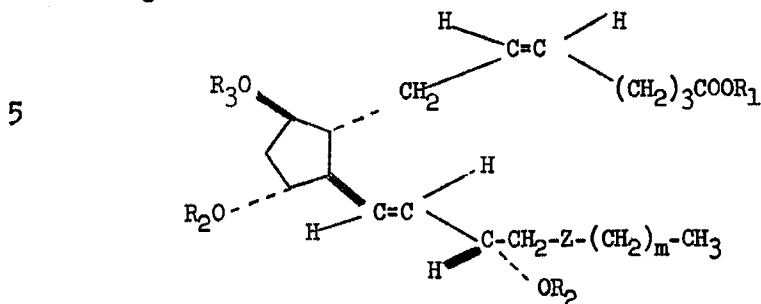
-2-
375 199



2514

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

La invención se refiere a tres grupos de compuestos orgánicos de las fórmulas:



en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, o un catión farmacológicamente aceptable, R_2 y R_3 son hidrógeno o alcanoilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, con la condición de que cuando R_3 es alcanoilo, R_2 es también alcanoilo, m es cero o 2, p es 3 ó 5, y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ó cis-CH=CH- .

Estos compuestos tienen propiedades biológicas tipo prostaglandina

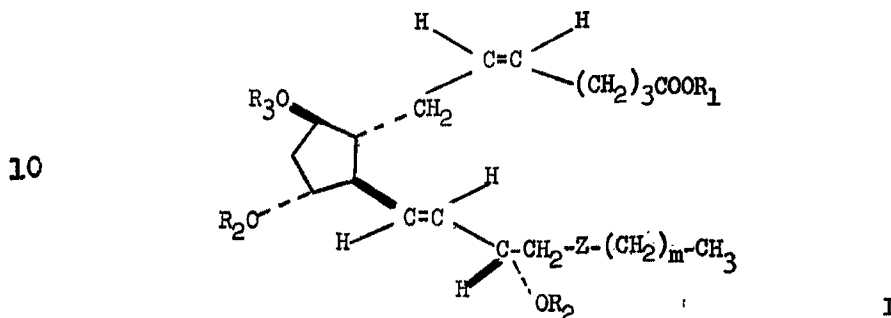


373199

F_{β} y son útiles para los mismos usos farmacológicos que los compuestos prostaglandina F_{β} .

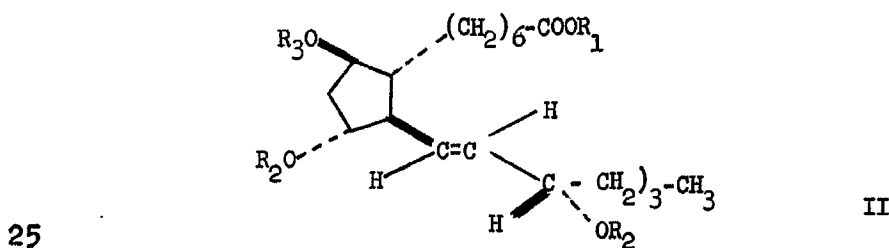
DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 Esta invención se relaciona con nuevas composiciones de la materia y a métodos para su producción. En particular, esta invención se refiere a nuevos compuestos de la fórmula:



15 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, o un catión farmacológicamente aceptable, R_2 y R_3 son hidrógeno o alcanóilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, con la condición de que cuando R_3 es alcanóilo, R_2 es también alcanóilo, m es cero ó 2, y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ó cis-CH=CH- .

20 Esta invención también se relaciona con nuevos compuestos de la fórmula:



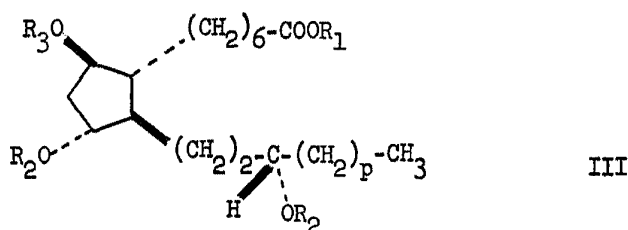


373199

en donde R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente, con la misma condición respecto a R_2 y R_3 .

Esta invención también se relaciona con nuevos compuestos de la fórmula:

5



10

en donde R_1 , R_2 , y R_3 se definen como anteriormente, con la misma condición respecto a R_2 y R_3 , y p es 3 ó 5.

Cuando R_2 y R_3 en un compuesto de la fórmula I, II, ó III son ambos alcanóilo, estos pueden ser iguales o diferentes.

15

Ejemplos de alquilo de uno a 8 átomos de carbono son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas isómeras de los mismos.

Ejemplos de alcanóilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, son formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo y formas isómeras de los mismos.

20

Cationes farmacológicamente aceptables dentro del alcance de R_1 en las fórmulas I, II y III son los cationes amonio cuaternario o la forma catiónica de un metal, amoníaco o una amina.

Los cationes metálicos especialmente preferidos son aquéllos

25



373 199

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

5

Los cationes amina farmacológicamente aceptables dentro del alcance de R_1 en las fórmulas I, II y III, son aquéllos derivados de aminas primarias, secundarias o terciarias. Ejemplos de aminas adecuadas son metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclo pentilamina, díciclohexilamina, bencilamina, dibenzilamina, α -feniletilamina, β -feniletilamina, etilendiamina, dietilentriamina, y aminas alifáticas, cicloalifáticas y aralifáticas semejantes que contienen hasta e 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, como también aminas que contienen grupos hidrosolubilizantes 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(hidroxi-metil)aminometano, N-feniletanolamina, N-(p-amilfenilterciario), dietanolamina, galactamina, N-metilglucamina, N-metilglucosamina,

10

15

20

25



373199

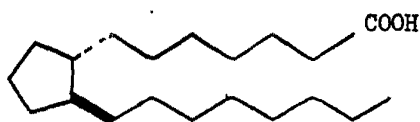
efedrina, fenilefrina, epinefrina, procaina y semejantes.

Ejemplos de cationes amonio cuaternario farmacológicamente aceptables dentro del alcance de R_1 en las fórmulas I, II, y III son tetrametilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio, fenil-trietilamonio y semejantes.

5

Los nuevos compuestos de fórmulas I, II y III son algo similares a algunas de las prostaglandinas conocidas. Las últimas se consideran ser derivados del ácido prostanoico que tiene la siguiente estructura:

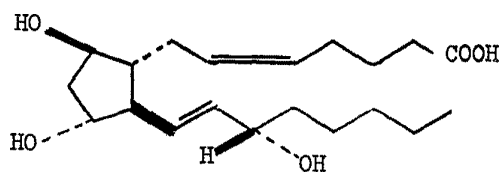
10



IV

15

El conocido derivado del ácido prostanoico, prostaglandina $F_{2\beta}$ ($PGF_{2\beta}$), tiene la siguiente estructura:



V

20

El compuesto de fórmula I en donde R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno, y Z es $-CH_2CH_2-$, tiene la misma estructura que $PGF_{2\beta}$ con la excepción de que este nuevo compuesto de fórmula I tiene un átomo de carbono menos en la cadena lateral que contiene hidroxilo (ω -nor) cuando m es cero, y un átomo de carbono más en la misma cadena (ω -homo)

25



V 1969

2514

-7-
373199

cuando m es 2. Los otros compuestos abarcados por la fórmula I, es decir, cuando Z es cis-CH=CH- , se encuentran relacionados en forma similar al conocido derivado del ácido prostanoico $\text{PGF}_{3\beta}$.

5 El compuesto de fórmula II en donde R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno tiene un carbono menos (ω -nor) que el conocido $\text{PGF}_{1\beta}$. El compuesto de fórmula III en donde R_1 , R_2 , y R_3 son hidrógeno, tiene un átomo de carbono menos (ω -nor) que el conocido dihidro- $\text{PGF}_{1\beta}$ cuando p es 3, y un átomo de carbono más (ω -homo) cuando p es 5.

10 Estos nuevos compuestos ω -nor y ω -homo PGF_{β} de fórmulas I, II, y III son extremadamente potentes en provocar diversas respuestas biológicas del tipo general provocado por los conocidos compuestos PGF_{β} . Por esta razón, estos nuevos compuestos de fórmulas I, II, y III son útiles en propósitos farmacológicos. Ejemplos de estas respuestas biológicas son la actividad presora medida por

15 ejemplo, en ratas anestesiadas (pentobarbital sódico) tratadas con pentolinio que tienen insertadas cánulas en la aorta y corazón derecho; estimulación del músculo liso demostrado, por ejemplo, por ensayos sobre segmentos de íleo de cobayo, duodeno de conejo, o colon de gerbo; actividad sobre el sistema nervioso central; in-

20 hibición de la secreción gástrica demostrada en perros con secreción estimulada por alimentos o infusión de histamina; disminución de la adhesividad de las plaquetas sanguíneas demostrada por la adhesividad de las mismas a vidrio, e inhibición de la aglutinación de plaquetas sanguíneas y formación de trombos inducidas por di-

25 versos estímulos físicos, por ejemplo, daño arterial, y diversos



-8-

2514

373 199

estímulos bioquímicos, por ejemplo, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, serotonina, trombina y colágeno.

Debido a estas respuestas biológicas, las nuevas prostaglandinas de fórmula I, II y III son útiles para estudiar, prevenir, controlar, o aliviar una amplia variedad de enfermedades y afecciones fisiológicas indeseables en aves y mamíferos incluyendo seres humanos, animales domesticados útiles, animales domésticos y especies de zoológicos, y en animales de laboratorio, por ejemplo, ratones, ratas, conejos y monos.

Por ejemplo, estos nuevos compuestos de fórmula I, II y III son útiles en lugar de la oxitocina para inducir la labor de parto en animales preñados, incluyendo seres humanos, vacas, ovejas y cerdos, cuando están a término o cerca de él, o en animales preñados con muerte intrauterina del feto desde unas 20 semanas hasta el término. Para este propósito, el compuesto se infunde, por vía intravenosa preferiblemente, a una dosis de 0.01 a 50 ug. por kg. de peso corporal por minuto hasta o cerca de la terminación de la segunda etapa de la labor del parto, es decir, la expulsión del feto. Estos compuestos son especialmente útiles cuando la hembra se encuentra una o más semanas de postmadurez 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.

Los nuevos compuestos de fórmula I, II y III de esta invención son útiles en mamíferos, incluyendo el hombre, como descongestionante nasal. Para este propósito, los compuestos se usan en



373199

un margen de dosis de unos 10 μg . a unos 10 mg. por ml. en un vehículo líquido farmacológicamente adecuado, o en un pulverizador en aerosol, ambos para la aplicación tópica.

5 Los nuevos compuestos de fórmula I, II, y III no solamente son potentes en producir la estimulación del músculo liso, sino que también son altamente activos en potencializar otros conocidos estimulantes del músculo liso, por ejemplo, oxitocina, vasopresina, y los diversos alcaloides del cornezuelo del centeno incluyendo derivados y análogos de los mismos. Por esta razón, estos nuevos compuestos son útiles en lugar, o en combinación con cantidades menores 10 de las usuales de estos conocidos estimulantes del músculo liso, por ejemplo, para aliviar los síntomas del fleo paralítico, 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. 15 Para estos fines, estos nuevos compuestos de fórmulas I, II, y III se administran preferiblemente primero por infusión intravenosa en un margen de dosis de unos 0.01 a unos 50 μg . por kg. de peso corporal por minuto, hasta que se obtiene el efecto deseado. Las dosis subsiguientes se administran por inyección intravenosa, subcutánea, 20 o intramuscular o infusión en un margen de 0.01 a 2 mg. por kg. de peso corporal por día.

Estos nuevos compuestos de fórmulas I, II, y III son también útiles para controlar el ciclo reproductor de mamíferos hembra que ovulan, incluyendo humanos y animales, tales como monos, ratas, co- 25 nejos, perros, ganado y semejantes. Para este fin, los compuestos



-10-

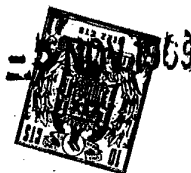
373 199

2514

5 se administran en forma sistémica en una concentración de dosis que fluctúa de unos 0.01 mg. a unos 20 mg. por kg. de peso corporal de mamífero hembra, ventajosamente durante un lapso de tiempo que comienza aproximadamente en el momento de la ovulación y termina aproximadamente en el momento de la menstruación, o justo antes de ella, asegurando de este modo un ciclo sin embarazo a pesar de la ovulación y contacto con un macho fértil.

10 Estos nuevos compuestos de fórmulas I, II, y III son útiles como agentes hipotensores para reducir la presión sanguínea en mamíferos, incluyendo el hombre. Para este fin, los compuestos se administran preferiblemente por infusión intravenosa, en un margen que fluctúa de unos 0.01 a unos 50 µg. por kg. de peso corporal por minuto, o en dosis únicas o múltiples de unos 25 a 500 µg. por kg. de peso corporal total por día.

15 Estos nuevos compuestos de fórmulas I, II, y III, son útiles en mamíferos, incluyendo el hombre y ciertos animales útiles, por ejemplo perros y cerdos, para reducir y controlar la secreción gástrica excesiva, reduciendo o evitando de este modo la formación de úlcera gastrointestinal y acelerando su curación cuando ya se encuentra presente en el tracto gastrointestinal. Para este fin, 20 los compuestos de inyectan o infusionan por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular en una dosis de infusión que fluctúa de 0.1 µg a unos 50 µg. por kg. de peso corporal por minuto, o en una dosis diaria total por inyección o infusión en el margen de unos 25 0.1 a unos 20 mg. por kg. de peso corporal por día.



373199

5 Estos nuevos compuestos de fórmulas I, II y III son útiles cuando se desea inhibir la aglutinación de plaquetas, reducir el carácter adhesivo de las mismas, y para eliminar 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 postquirúrgica, 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

10 sanguínea debidos a lipemia, y otras afecciones clínicas en las cuales la etiología fundamental se asocia con desequilibrio lipídico o hiperlipidemia. Para estos fines, estos compuestos se administran en forma sistémica, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular y, para acción prolongada en la forma de implantaciones estériles. Para respuesta rápida, especialmente en

15 situaciones de emergencia, se prefiere la vía de administración intravenosa. Se prefieren dosis que fluctúan entre unos 0.005 a unos 20 mg. por kg. de peso corporal por día.

20 Estos nuevos compuestos de fórmulas I, II y III son especialmente útiles como aditivos a sangre, productos sanguíneos, substitutos sanguíneos, y otros líquidos que se usan en la circulación y perfusión extracorpórea de porciones aisladas del organismo por ejemplo, extremidades y órganos, ya sean unidos al organismo original, extraído y siendo preservado o preparado para el trans-

25 plante o unidos a un nuevo organismo. Durante estas circulaciones



373199

y perfusiones, las plaquetas aglutinadas tienden a bloquear los vasos sanguíneos y porciones del aparato circulatorio. Se evita el bloqueo con la presencia de estos compuestos. Con este propósito, el compuesto se agrega gradualmente o en porciones únicas o múltiples a la sangre circulante, a la sangre del animal donador, a la porción de organismo perfusionado, unida o retirada, al recipiente, o a dos o a todos ellos a una dosis constante total de unos 0.001 a 10 mg. por litro de líquido circulante. Es especialmente útil usar estos compuestos en animales de laboratorio, por ejemplo, gatos, perros, conejos, monos y ratas para estos propósitos, con el fin de desarrollar nuevos métodos y técnicas para el trasplante de órganos y extremidades.

Estos nuevos compuestos de fórmulas I, II y III y también los otros conocidos compuestos PGF_{β} aumentan el flujo de la sangre en el riñón de mamíferos, aumentando de este modo el volumen y contenido electrolítico de la orina. Por lo tanto, estos compuestos son útiles en combatir casos de disfunción renal, especialmente aquellos que implican el bloqueo del lecho vascular renal. Ilustrativamente, los compuestos son útiles para aliviar y corregir casos de edema que resultan, por ejemplo, de quemaduras masivas superficiales, y en el control del shock. Para estos fines, los compuestos se administran preferiblemente primero por inyección intravenosa en una dosis que fluctúa de 10 a 1000 μ g. por kg. de peso corporal o por infusión intravenosa en una dosis que fluctúa de 0.1 a 20 μ g. por kg. de peso corporal por minuto hasta que se



373 199

obtiene el efecto deseado. Las dosis subsiguientes se administran por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, o infusión en el margen de 0.5 a 2 mg. por kg. de peso corporal por día.

5 A pesar de las semejanzas aparentes de estructura entre los nuevos compuestos de fórmulas I, II y III, y los conocidos compuestos PGF_β , es decir, dihidro- $\text{PGF}_{1\beta}$, $\text{PGF}_{1\beta}$, $\text{PGF}_{2\beta}$, y $\text{PGF}_{3\beta}$, los nuevos compuestos de fórmulas I, II, y III son sorprendente e inesperadamente más útiles para uno o más de los fines ilustrativos anteriores que los conocidos compuestos PGF_β . Los conocidos compuestos PGF_β producen uniformemente respuestas múltiples aún a dosis bajas. 10 Por ejemplo, el $\text{PGF}_{1\beta}$ produce estimulación del músculo liso y una disminución de la presión sanguínea al mismo tiempo que actúa para aumentar la apertura nasal. En sorprendente contraste, cada uno de los nuevos compuestos de fórmulas I, II y III es más específico en producir respuestas biológicas tipo- PGF_β . Cada uno de estos 15 nuevos compuestos es por lo tanto sorprendente e inesperadamente más útil para los propósitos farmacológicos indicados anteriormente debido a que cada uno tiene un espectro diferente y más estrecho de actividad biológica que los compuestos PGF_β naturales, produciendo menos y más pequeños efectos secundarios indeseables que 20 los compuestos naturales.

Para los fines anteriores, los nuevos compuestos de fórmulas I, II y III de esta invención se administran de diversas maneras. Por ejemplo, como se mencionó anteriormente, la administración tópica es la vía preferida cuando el compuesto se usa para 25

373199



373199

promover la apertura nasal en casos de congestión. La administración sistémica, por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, rectal, vaginal, bucal, sublingual y para acción prolongada como implantaciones estériles, se prefiere para los otros propósitos farmacológicos mencionados anteriormente.

5

Para infusión o inyección intravenosa, se prefieren soluciones acuosas isotónicas estériles. Para este propósito, se prefiere, debido a su aumentada solubilidad en agua, de que R_1 en el compuesto de fórmulas I, II, ó III 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 medio acuoso o no acuoso. Para la administración oral, bucal o sublingual, se usan tabletas, cápsulas y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y soluciones simples, con los vehículos farmacéuticos usuales. Para administración rectal o vaginal se usan supositorios o polvos preparados en forma conocida en la materia. Para implantaciones en el tejido se usan tabletas o cápsulas de caucho de silicona estéril que contenga la substancia.

10

15

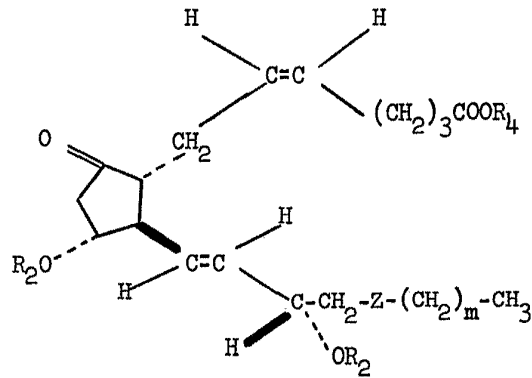
20

Los nuevos compuestos de fórmula I se preparan reduciendo el grupo carbonilo de los compuestos correspondientes de la fórmula:



373199

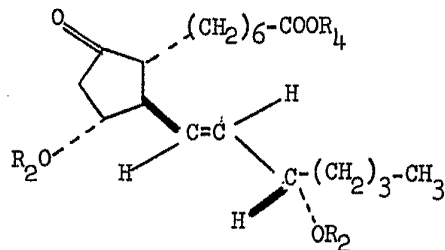
5



VI

En forma similar, los nuevos compuestos de fórmula II se preparan reduciendo el grupo carbonilo de los compuestos correspondientes de la fórmula:

10

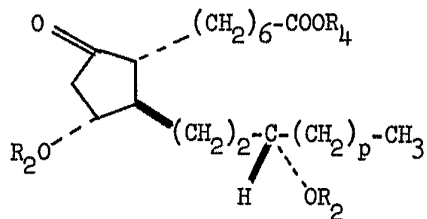


VII

15

En forma similar, los nuevos compuestos de Fórmula III se preparan reduciendo el grupo carbonilo de los compuestos correspondientes de la fórmula:

20



VIII

25

8-5-972

-5



2514

-16-

373199

En las fórmulas VI, VII, y VIII, R_2 , R_3 , m , p , y Z son como se definieron anteriormente, y R_4 es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive.

5 Las cetonas intermediarias de fórmulas VI, VII, y VIII son conocidas en la materia, o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver Beerthuis y col., Rec. Trav. Chim. 87, 461 (1968) para los compuestos de fórmula VI en donde R_2 y R_4 son hidrógeno, m es cero ó 2, y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y para el compuesto de fórmula VII en donde R_2 y R_4 son hidrógeno.

10 Los compuestos de fórmula VI en donde R_2 y R_4 son hidrógeno, m es cero o 2, y Z es cis-CH=CH- , se preparan a partir del ácido 5,8,11,14,17-nonadecapentaenoico ($m = 0$) y ácido 5,8,11,14,17-heneicosapentaenoico ($m = 2$) como lo describe Struijk y col., Rec. Trav. Chim. 85, 1233 (1966), para la producción de PGE_3 a

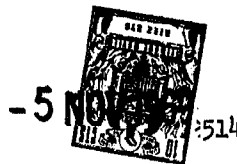
15 partir del ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. Estos ácidos nonadecapentaenoico y heneicosapentaenoico se preparan por saponificación de los ésteres metílicos correspondientes, los cuales se preparan como se describe por la combinación de Van der Steen

20 y col., Rec. Trav. Chim. 82, 1015 (1963) y Pabon y col., Rec. Trav. Chim. 84, 1319 (1965), usando en lugar del reactivo inicial de Pabon y col., es decir 1-bromo-2-pentina, 1-bromo-2-butina (C-19) y 1-bromo-2-hexina (C-21). Los dos últimos reactivos se preparan haciendo reaccionar los correspondientes alcoholes acetilénicos con PBr_3 .

25

El compuesto de fórmula VIII en donde R_2 y R_4 son hidrógeno

-17-
373199



5 se prepara reduciendo los dobles enlaces carbono-carbono de cualquiera de los compuestos de fórmula VI en donde R_2 y R_4 son hidrógeno, y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ó cis-CH=CH- . Alternativamente, la reducción del doble enlace carbono-carbono del compuesto de fórmula VII en donde R_2 y R_4 son hidrógeno, lleva al correspondiente compuesto de fórmula VIII en donde R_2 y R_4 son hidrógeno y p es 3. Un método alternativo para producir el compuesto de fórmula VIII en donde R_2 y R_4 son hidrógeno y p es 5, es la reducción del doble enlace carbono-carbono del compuesto conocido -homo PGE_1 . Ver Beerthuis y col., citado anteriormente.

10

15 Los nuevos compuestos de fórmula I, fórmula II, y fórmula III de esta invención en donde R_1 es alquilo, se preparan reduciendo el carbonilo de los correspondientes ésteres alquílicos de las cetonas intermediarias de fórmula VI, VII ó VIII. Estos estères alquílicos se preparan esterificando las correspondientes cetonas intermediarias de fórmula VI, VII ó VIII en donde R_4 es hidrógeno. Alternativamente, los ésteres alquílicos de fórmula I, II ó III se preparan esterificando los correspondientes ácidos de fórmulas I, II, ó III, es decir, en donde R_1 es hidrógeno.

20 Los nuevos compuestos de fórmula I, fórmula II, y fórmula III de esta invención en donde R_1 es un catión farmalógicamente aceptable, se preparan preferiblemente transformando el correspondiente ácido libre de fórmula I, II ó III ($R_1 = \text{H}$) en la sal deseada.

25 Los nuevos compuestos de fórmula I, fórmula II y fórmula III de esta invención en donde ambos R_2 son alcanilo, se preparan

373 199



2514

reduciendo el carbonilo de los correspondientes alcanoil derivados de las cetonas intermediarias de fórmula VI, VII ó VIII, en donde ambos R_2 son alcanoil. Esto produce un dialcanoil compuesto de fórmula I, II ó III en donde R_3 es hidrógeno. Estas dialcanoil cetonas intermediarias de fórmulas VI, VII y VIII se preparan acilando las correspondientes cetonas intermediarias de fórmulas VI, VII ó VIII en donde ambos R_2 son hidrógeno.

5

Cuando se desea que R_3 en los nuevos compuestos de fórmula I, fórmula II, o fórmula III de esta invención sea alcanoil, se acila el compuesto de fórmula I, II ó III, donde R_3 es hidrógeno. Cuando ambos R_2 en el compuesto de fórmula I, II ó III son alcanoil, el alcanoil introducido en R_3 puede ser igual o diferente que los alcanoilos de R_2 . Cuando ambos R_2 en el compuesto de fórmula I, II ó III son hidrógeno, la acilación cambia los tres grupos hidroxilo por el mismo grupo alcanoiloxi.

10

15

En un compuesto de fórmula I, fórmula II, o fórmula III, cuando R_1 debe ser alquilo y R_3 y/o R_2 han de ser alcanoil, cualquiera o ambos, el alquilo y los alcanoilos se agregan antes o después de la reducción del carbonilo de la cetona intermediaria de fórmula VI, VII ó VIII.

20

Un método alternativo para producir compuestos de fórmula III es reducir los dobles enlaces carbono-carbono de los correspondientes compuestos de fórmula I o II o por reducción del doble enlace del producto de la reducción del carbonilo de ω -homo-PGE₁ o su alquil y/o alcanoil derivado.

25

373 199



La reducción del carbonilo para producir los nuevos compuestos de fórmula I, fórmula II, y fórmula III de esta invención en donde R_3 es hidrógeno se lleva a cabo haciendo reaccionar los correspondientes ceto intermediarios de fórmulas VI, VII y VIII con cualquier agente reductor de carbonilos que no reaccione con el grupo éster o los dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de tales agentes reductores son borohidruro de sodio o potasio y (tri-butoxi-terciario)hidruro de aluminio y litio.

Estas reducciones del carbonilo se llevan a cabo por medio de métodos conocidos en la materia para reducciones similares de los derivados del ácido prostanico. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962) y Anggard y col., J. Biol. Chem. 239, 4101 (1964). Se prefieren como solventes de reacción, alcoholes inferiores, por ejemplo, metanol y etanol, aunque se usan también otros solventes, por ejemplo, el dimetiléter del dietilenglicol, especialmente en combinación con el alcohol inferior.

Aunque 0.25 equivalente molecular del agente reductor borohidruro o (tri-butoxi-terciario)hidruro de aluminio y litio es suficiente para reducir un equivalente molecular del reactivo cetona de fórmula VI, fórmula VII, ó fórmula VIII, se prefiere usar un exceso del agente reductor, preferiblemente de alrededor de 1 a unos 15 equivalentes moleculares de agente reductor por equivalente molecular del reactivo cetona. Se prefiere agregar una solución o suspensión del agente reductor al reactivo cetona, aunque también puede usarse el orden inverso. Es generalmente satisfactoria una temperatura

373 199



de reacción en la zona de unos 0° a unos 50° C. A unos 25° C. la reacción deseada se completa generalmente en alrededor de 0.5 a 2 horas. El compuesto complejo resultante se transforma entonces en el producto deseado de la manera usual tratando con ácido acuoso ventajosamente ácido clorhídrico diluido.

5

El producto reducido de fórmula I, fórmula II, o fórmula III deseado, se aísla por técnicas convencionales, por ejemplo, evaporación del solvente de reacción y extracción de la mezcla acuosa residual con un solvente inmiscible en agua, por ejemplo, éter dietílico. La evaporación del último solvente da entonces el producto deseado.

10

Estas reducciones de los reactivos cetónicos de fórmula VI, VII y VIII con borohidruro o (tri-butoxi-terciario)-hidruro de aluminio y litio, produce cada uno una mezcla de un compuesto beta-hidroxi y un compuesto isómero (epímero) alfa-hidroxi. Los componentes alfa y beta de estas mezclas de compuestos hidroxil isómeros se separan uno del otro por métodos conocidos en la materia para la separación de pares análogos de derivados del ácido prostanóico isómeros. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., citados antes, Granstrom y col., J. Biol. Chem. 240,457 (1965), y Green y col., J. Lipid Research 5, 117 (1964). Especialmente preferidos como métodos de separación son los procedimientos de partición cromatográfica, tanto los de fase normal como inversa, cromatografía en capa delgada, y procedimientos de distribución en contracorriente.

15

20

25

La hidrogenación catalítica o diimida se usa para reducir



-21-
373 199

los dobles enlaces carbono-carbono en los diversos intermediarios no saturados usados para producir los compuestos de fórmula III.

Se prefiere para la hidrogenación catalítica, el catalizador paladio, especialmente en un vehículo de carbón. Se prefiere

5 también que la hidrogenación se lleve a cabo en presencia de un diluyente líquido inerte, por ejemplo, metanol, etanol, dioxano, acetato de etilo y semejantes. Se prefieren presiones de hidrogenación que varían de alrededor de la atmosférica a unas 50 libras por pulgada cuadrada, y temperaturas de hidrogenación que varían de alrededor
10 de 10° a unos 100° C. El ácido o estér reducido de fórmula III se aísla de la mezcla de reacción de hidrogenación por métodos convencionales, por ejemplo; separación del catalizador por filtración o centrifugación, seguido por evaporación del solvente. El producto
15 de la hidrogenación deseado se purifica por técnicas convencionales ventajosamente por métodos conocidos de ser útiles para la purificación de prostaglandinas, especialmente cromatografía en capa delgada.
Ver, por ejemplo, Green y col., citado antes.

Para la reducción con diimida, se usa el procedimiento general descrito por van Tamelen y col., J. Am. Chem. Soc., 83, 3726
20 (1961). Ver también Fieser y col., "Topics in Organic Chemistry," Reinhold Publishing Corp., New York, pág. 432-434 (1963) y las referencias allí citadas para procedimientos generales útiles. El reactivo ácido o estér no saturado se mezcla con una sal de ácido azodifórmico, preferiblemente una sal de metal alcalino tal como sal
25 disódica o dipotásica, en presencia de un diluyente inerte, preferible-

SECRET



-22-

2514

373199

mente un alcohol inferior tal como metanol o etanol, y preferiblemente en la ausencia de cantidades apreciables de agua. Se usa por cada equivalente molecular de reactivo, por lo menos un equivalente molecular de sal de ácido azodifórmico. La suspensión resultante se re-
5 vuelve entonces, preferiblemente en ausencia de oxígeno y la mezcla se acidifica ventajosamente con un ácido carboxílico tal como ácido acético. Cuando se usa un reactivo ácido, este ácido también sirve para acidificar una cantidad equivalente de la sal del ácido azodi-
fórmico. Es generalmente adecuada una temperatura de reacción en la
10 zona de unos 10° a unos 40° C. Dentro de este margen de temperatura, la reacción se completa generalmente en menos de 24 horas. El producto de la reducción deseada se aísla luego por métodos convenciona-
les, por ejemplo, evaporación del diluyente, seguido de separación de los materiales inorgánicos por extracción con solventes. El producto
15 se purifica, si se desea, como se describió antes.

La esterificación de los ácidos de fórmula I, II, ó III, o cualquiera de los otros reactivos ácidos se lleva a cabo por inter-
reacción del ácido con el diazohidrocarburo adecuado. Por ejemplo, cuando se usa diazometano, se producen los ésteres metílicos. El
20 uso similar del diazoetano, diazobutano, y 1-diazo-2-etilhexano, por ejemplo, da respectivamente los ésteres etílico, butílico, y 2-etilhexílico.

La esterificación con diazohidrocarburos se lleva a cabo mezclando una solución del diazohidrocarburo en un solvente inerte
25 adecuado, preferiblemente éter dietílico, con el reactivo ácido,



373199

5 ventajosamente, en el mismo diluyente inerte o uno diferente. Después que se completa la reacción de esterificación, el solvente se elimina por evaporación y el éster se purifica, si se desea, por métodos convencionales, preferiblemente por cromatografía. Se prefiere que el contacto de los reactivos ácidos con el diazohidrocarburo sea no mayor del necesario para efectuar la esterificación deseada, preferiblemente de alrededor de uno a unos 10 minutos, para evitar cambios moleculares indeseados. Los diazohidrocarburos son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, 10 Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., Vol. 8, pág. 389-394 (1954).

15 Un método alternativo para la esterificación consiste en la transformación del ácido libre en la correspondiente sal de plata, seguida por la reacción de esta sal con un yoduro de alquilo. Ejemplos de yoduros adecuados son yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de butilo, yoduro de isobutilo, yoduro de butilo-terciario, y semejantes. Las sales de plata se preparan por métodos convencionales, por ejemplo, disolviendo el ácido en amoníaco acuoso diluido frío, evaporando el exceso de amoníaco a presión reducida, y luego 20 agregando la cantidad estequiométrica de nitrato de plata.

25 La carboxiacilación de las mitades hidroxí en los reactivos ceto o en los compuestos hidroxí de fórmulas I, II ó III se lleva a cabo por reacción del compuesto hidroxí con un agente carboxiacilante, preferiblemente el anhídrido de un ácido alcanoico de uno a 8 átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, el uso de anhídrido acético.

373199



373199

2514

da el correspondiente diacetato. El uso similar de los anhídridos propiónico, isobutírico y hexanóico da los correspondientes carboxiacilatos.

5 La carboxiacilación se lleva a cabo ventajosamente mezclando el compuesto hidroxilado y el anhídrido de ácido, preferiblemente en presencia de una amina terciaria tal como piridina o trietilamina. Debe usarse un exceso apreciable del anhídrido, preferiblemente de unos 10 a unos 10,000 moles de anhídrido por mol del reactivo compuesto hidroxilado. El exceso de anhídrido sirve como un diluyente de reacción y como solvente. Puede también agregarse un diluyente orgánico inerte, por ejemplo, dioxano. Se prefiere usar suficiente de la amina terciaria para neutralizar el ácido carboxílico producido por la reacción, como también cualquier grupo carboxilo libre presente en el reactivo compuesto hidroxilado:

15 La reacción de carboxiacilación se lleva a cabo preferiblemente en la zona de 0° a unos 100° C. El tiempo de reacción necesario dependerá de factores tales como temperatura de reacción, y la naturaleza de los reactivos anhídrido y amina terciaria. Con anhídrido acético, piridina, y una temperatura de reacción de 25° C., se usa un tiempo de reacción de 12 a 24 horas.

20 El producto carboxiacilado se aísla de la mezcla de reacción por métodos convencionales. Por ejemplo, el exceso de anhídrido se descompone con agua, y la mezcla resultante se acidifica y luego se extrae con un solvente tal como éter dietílico. El carboxiacilato deseado se recupera del extracto de éter dietílico por evaporación. El carboxiacilato se purifica luego por métodos convencionales,

25

373199



ventajosamente por cromatografía.

Los ácidos de fórmula I, II, ó III (R_1 = hidrógeno) se transforman en sales farmacológicamente aceptables neutralizando con cantidades apropiadas de la correspondiente base inorgánica u orgánica, ejemplo de los cuales corresponden a los cationes y aminas enumerados anteriormente. Estas transformaciones se llevan a cabo por una variedad de procedimientos conocidos en la materia de ser útiles generalmente para la preparación de sales inorgánicas, por ejemplo, metálicas o amoniacaes, sales por adición de aminoácidos, 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 fórmulas I, II ó III en agua que contiene 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 prostanoico, (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, el ácido de fórmula I, II, ó III 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



373199

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 se elimina fácilmente por evaporación. Se prefiere usar cantidades estequiométricas de las aminas menos volátiles.

Las sales en donde el catión es amonio cuaternario se producen mezclando el ácido de fórmula I, II ó III con la cantidad estequiométrica del hidróxido de amonio cuaternario correspondiente en solución acuosa, seguido por evaporación del agua.

La invención se entenderá más completamente con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1 ω -nor PGF_{2 β} (fórmula I: R₁, R₂, y R₃ = H, m = 0, Z = -CH₂CH₂-).

Una suspensión de borohidruro de sodio (900 mg.) en 100 ml. de metanol a unos 5° a 10° se agrega gradualmente con agitación en un período de 2 minutos a una solución de ω -nor-PGE₂ (300 mg.) en 30 ml. de metanol a unos 0° a 5° C. Se continúa revolviendo de 0° C. a 5° C. durante 20 minutos. La mezcla de reacción se deja entonces calentar a 25° C., y se revuelve a esta temperatura durante una hora. La mezcla resultante se concentra luego por evaporación a 2/3 de su volumen original, se mezcla con 25 ml. de agua, y se evapora posteriormente para eliminar el metanol. La solución acuosa que resulta se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae tres veces con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se mezclan, se

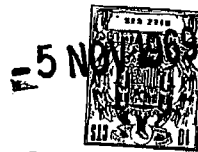


373199

lavan con agua, se secan y evaporan para dar una mezcla de epimeros beta y alfa de ω -nor-PGF₂.

La mezcla de ácidos epimeros se somete a cromatografía de partición en fase inversa sobre tierra de diatomeas silanizada (Gas Chrom CLZ malla 100/120, un producto de Applied Science Labs., State College, Pa.), usando como fase móvil metanol-agua (516 ml.-684 ml.) y como fase estacionaria, isooctanol-cloroformo (60 ml.-60 ml.). El soporte de columna (500 g.) se mezcla con 45 ml. de fase estacionaria, y luego se carga en la forma columna como una suspensión ligera con fase móvil. La mezcla de ácidos ω -nor-PGF₂ epimeros se disuelve en 15 ml. de fase estacionaria y se mezclan con 12 g. adicionales del soporte de columna. La suspensión resultante se vierte en la columna. La columna se eluye luego con fase móvil y se recogen fracciones de eluido de 50 ml.. Las fracciones de eluido que contienen el epímero beta, como se ve por ensayo del músculo liso, se mezclan y evaporan para dar ω -nor-PGF_{2 β} .

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando en lugar del ω -nor-PGE₂, ω -nor-PGE₁, ω -nor-dihidro-PGE₁, ω -nor-PGE₃, ω -homo-PGE₁, ω -homo-PGE₂, ω -homo-dihidro-PGE₁, ω -homo-PGE₃, los ésteres metílicos de cada uno de ellos y también de ω -nor-PGE₂, los diacetatos de cada uno de ellos y también de ω -nor-PGE₂, y los ésteres metílicos diacetatos de cada uno de ellos y también de ω -nor-PGE₂, se obtienen ω -nor-PGF_{1 β} , ω -nor-dihidro-PGF_{1 β} , ω -nor-PGF_{3 β} , ω -homo-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{2 β} , ω -homo-dihidro-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{3 β} , los estéres metílicos de cada uno de estos análogos de PGF _{β} .



2514

373²⁸199

y también de ω -nor-PGF_{2 β} , los diacetatos de cada uno de estos análogos de PGF _{β} y también de ω -nor-PGF_{2 β} y los ésteres metílicos diacetatos de cada uno de estos análogos de PGF _{β} y también de ω -nor-PGF_{2 β} , respectivamente.

5 Ejemplo 2 Ester metílico de ω -nor-PGF_{2 β} (fórmula I: R₁ = metilo, R₂ y R₃ = H, m = 0, Z = -CH₂CH₂-).

10 Se disuelve ω -nor-PGF_{2 β} (10 mg.) en una mezcla de metanol y éter dietílico (1:1). Se agrega una solución de diazometano (1 g.) en éter dietílico, y la mezcla se deja en reposo a unos 25° C. durante 5 minutos. La mezcla de reacción se evapora luego a sequedad para dar el éster metílico de ω -nor-PGF_{2 β} .

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 pero usando en lugar de diazometano, diazoetano, diazobutano, y 1-diazo-2-etilhexano, se obtienen respectivamente los ésteres etílico, butílico, y 2-etilhexílico.

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, el ω -nor-PGF_{1 β} , ω -nor-dihidro-PGF_{1 β} , ω -nor-PGF_{3 β} , ω -homo-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{2 β} , ω -homo-dihidro-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{3 β} , los diacetatos y triacetatos de cada uno de ellos y también de ω -nor-PGF_{2 β} , -nor-PGE₂, ω -nor-PGE₁, ω -nor-dihidro-PGE₁, ω -nor-PGE₃, ω -homo-PGE₁, ω -homo-PGE₂, ω -homo-dihidro-PGE₁, ω -homo-PGE₃, y los diacetatos de cada uno de ellos se transforman cada uno en los correspondientes ésteres metílico, etílico, butílico, y 2-etilhexílico.

25 Ejemplo 3 Triacetato de ω -nor-PGF_{2 β} (fórmula I: R₁ = H, R₂ y R₃ = acetilo, m = 0, Z = -CH₂CH₂-).



373199

Se mezcla ω -nor-PGF_{2 β} (10 mg.) con anhídrido acético (3 ml.) y piridina (3 ml.), y la mezcla se deja en contacto a 25° C. durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se enfría con hielo, se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta pH 1. La mezcla se extrae entonces tres veces con éter dietílico. Los extractos de éter dietílico se mezclan, y se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio y agua. El éter dietílico se evapora entonces para dar triacetato de ω -nor-PGF_{2 β} .

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero reemplazando el anhídrido acético por anhídrido propiónico, anhídrido isobutírico, y anhídrido del ácido hexanóico, se obtienen los correspondientes tricarboxiacil derivados de ω -nor-PGF_{2 β} .

15 También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, el ω -nor-PGF_{1 β} , ω -nor-dihidro-PGF_{1 β} , ω -nor-PGF_{3 β} , ω -homo-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{2 β} , ω -homo-dihidro-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{3 β} , y los ésteres metílicos de cada uno de ellos y también de ω -nor-PGF_{2 β} se transforman cada uno en los correspondientes triacetatos, tripropionatos, triisobutiratos y trihexanoatos.

20 También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, el ω -nor-dihidro-PGE₁, ω -nor-PGE₁, ω -nor-PGE₂, ω -nor-PGE₃, ω -homo-dihidro-PGE₁, ω -homo-PGE₁, ω -homo-PGE₂, ω -homo-PGE₃, y los ésteres metílicos de cada uno de ellos se transforman cada uno en los correspondientes triacetatos, tripropionatos, triisobutiratos y trihexanoatos.

25



373 109

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, los diacetatos de ω -nor-PGF_{1 β} , ω -nor-dihidro-PGF_{1 β} , ω -nor-PGF_{2 β} , ω -nor-PGF_{3 β} , ω -homo-dihidro-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{2 β} , y ω -homo-PGF_{3 β} se transforman cada uno en los correspondientes triacetatos, propionato-diacetatos, butiratos-diacetatos, y hexanoato-diacetatos.

5

Ejemplo 4 Sal Sódica de ω -nor-PGF_{2 β} (Fórmula I: R₁ = Na⁺, R₂ y R₃ = H, m = 0, Z = -CH₂CH₂-).

Se disuelve ω -nor-PGF_{2 β} (10 mg.) en 10 ml. de agua-etanol (1:1). La solución se enfría a unos 10° C., y se neutraliza con una cantidad equivalente de solución de hidróxido de sodio acuoso 0.1 N. La evaporación a sequedad da sal sódica de ω -nor-PGF_{2 β} .

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 pero usando en lugar de hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de tetrametilamonio e hidróxido de bencitrimetilamonio, se obtienen las correspondientes sales de ω -nor-PGF_{2 β} .

15

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se transforma cada uno de los otros analogos de PGF _{β} y los diacil y triacil análogos de PGF _{β} anteriormente mencionados en las correspondientes sales de sodio, potasio, calcio, tetrametilamonio y benciltrimetilamonio.

20

Ejemplo 5 ω -nor-dihidro-PGF_{1 β} (fórmula III: R₁, R₂, y R₃ = H, p = 3).

Una solución de ω -nor-PGF_{1 β} (100 mg.) en 8 ml. de acetato de etilo se agita con hidrógeno a aproximadamente una atmósfera de presión y 25° C. en presencia de paladio al 5% en carbón (15 mg.).

25



373199

Se absorbe un equivalente de hidrógeno en alrededor de 100 minutos. La hidrogenación se suspende y el catalizador se separa por filtración. La evaporación del filtrado da un residuo gomoso que se cromatografía sobre sílica gel con acetato de etilo y hexano (3:1) para dar

5 ω -nor-dihidro-PGF_{1 β}

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, se transforma ω -nor-PGF_{2 β} y ω -nor-PGF_{3 β} cada uno en ω -nor-dihidro-PGF_{1 β} , usando respectivamente 2 y 3 equivalentes de hidrógeno.

10 También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, se transforma ω -homo-PGF_{1 β} , ω -homo-PGF_{2 β} y ω -homo-PGF_{3 β} cada uno en ω -homo-dihidro-PGF_{1 β} , usando uno, 2 y 3 equivalentes de hidrógeno, respectivamente.

15 También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y usando la cantidad apropiada de hidrógeno, el ω -nor-PG₁, ω -nor-PGE₂ y ω -nor-PGE₃ se transforman cada uno en ω -nor-dihidro-PG₁ y el ω -homo-PGE₁, ω -homo-PGE₂ y ω -homo-PGE₃ se transforman cada uno en ω -homo-dihidro-PGE₁.

20 También, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y usando la cantidad apropiada de hidrógeno, se transforma cada uno de los alquil ésteres no saturados y di- y trialcanoatos mencionados anteriormente en los correspondientes análogos de dihidro-PGE₁ y análogo de dihidro-PGE_{1 β} .

Ejemplo 6 ω -nor-dihidro-PGF_{1 β} (Fórmula III: R₁, R₂ y R₃ = H, P = 3).

25 Se disuelve ω -nor-PGF_{1 β} (50 mg.) en 10 ml. de etanol absoluto. Se expulsa el aire del recipiente de reacción con una corriente

8:00:57



-33-

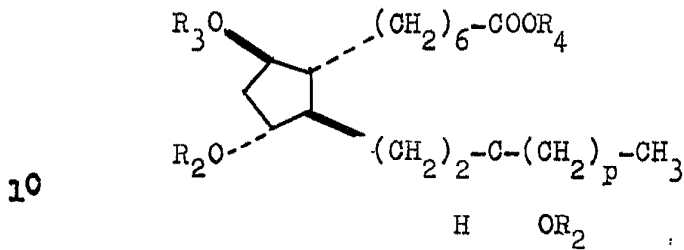
2514

373199

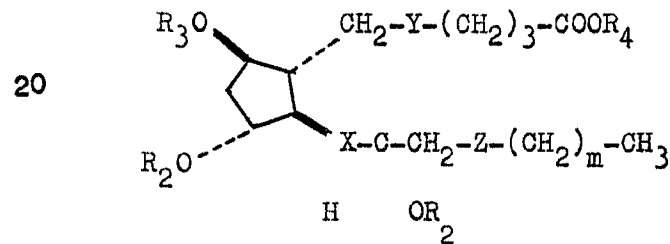
N O T A . -
 = = = = =

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

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



15 en donde R₂ y R₃ son hidrógeno o alcancilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, con la condición de que cuando R₃ es alcancilo, R₂ es también alcancilo, R₄ es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, p es 3 ó 5, caracterizado porque consiste en reducir los dobles enlaces carbono-carbono de un compuesto de la fórmula:





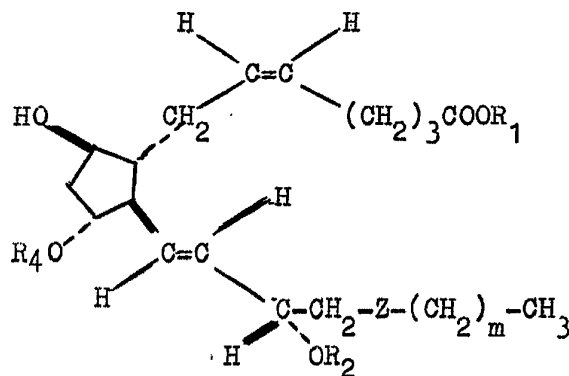
373199

en donde R_2 , R_3 y R_4 son como se define anteriormente, m es cero ó 2, y X es trans-CH-CH y Y y Z son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o X es trans-CH=CH- , Y es cis-CH=CH- , y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y Z es $-\text{CH}_2\text{CH-}$ o $\text{cis-CH}_2\text{CH-}$.

5

2.- Procedimiento para producir un compuesto de prostaglandina de la fórmula:

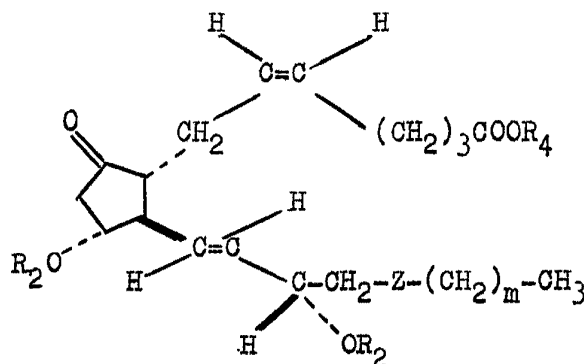
10



15

en donde R_2 es hidrógeno o alcanoílo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, R_4 es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, m es cero ó 2, y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o cis-CH=CH- , caracterizado porque consiste en reducir el grupo carbonilo de un compuesto de la fórmula:

20



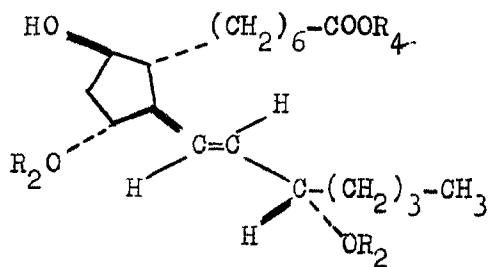
25



en donde R_2 , R_4 , m , y Z son como se definen anteriormente.

3.- Procedimiento para producir un compuesto de prostaglandina, de la fórmula:

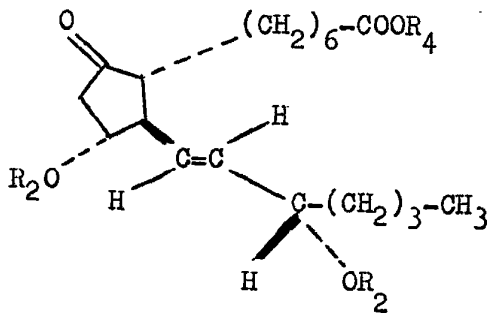
5



10

en donde R_2 es hidrógeno o alcanoílo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, y R_4 es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque consiste en reducir el grupo carbonilo de un compuesto de la fórmula:

15



20

25



373 199

en donde R_2 y R_4 se definen como anteriormente.

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

5

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

10

Madrid, a

- 5 NOV 1969

CARLOS ROER

P.R.