

Exp: 24.872.

2661A



M./R./G.

SECCION TECNICA	384566
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>607</u> <u>A61</u>	
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>	

TITULO : "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN
 9 α -HIDROXI ACIDO O ESTER OPTICA
 MENTE ACTIVO".

PROPIETARIA: THE UPJOHN COMPANY, Sociedad de
 nacionalidad norteamericana con
 residencia en los E.U.A.

INVENTORES: FRANK HARRIS LINCOLN, Jr. y
 JOHN EDWARD PIKE, ambos de
 nacionalidad norteamericana
 con residencia en los E.U.A.
 ~~~~~

PRIORIDAD: Solicitud patente USA n° 60.928, del 4-8-70  
 " " " " 873.603, " 3-11-69  
 ~~~~~



1

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Las prostaglandinas F_{α} y los ésteres de las mismas se obtienen con rendimientos mejorados en relación con los subproductos usuales prostaglandinas F_{β} y los ésteres de las mismas sililando los

5 compuestos de prostaglandina E correspondientes, reduciendo los compuestos de prostaglandina E sililados a compuestos prostaglandina F sililados y luego eliminando los grupos sililo por hidrólisis.

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

10

Esta solicitud de patente es una continuación en parte de nuestra solicitud de patente copendiente Serie No. 873,603, presentada el 3 de noviembre de 1969.

15

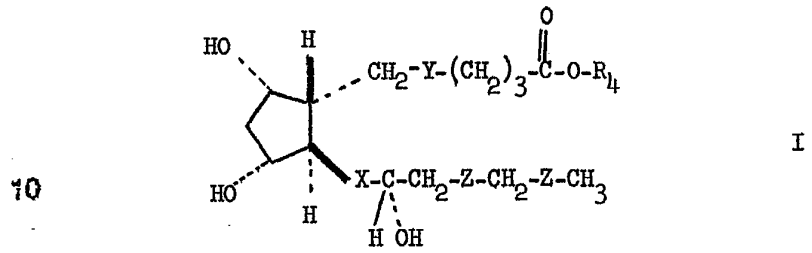
20

25

30

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos procesos para producir compuestos químicos orgánicos y a nuevos intermediarios útiles en esos procesos. En particular, esta invención se refiere a nuevos procesos para producir compuestos ópticamente activos de la fórmula:



o compuestos racémicos de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde X es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o trans-CH=CH- , y tanto Y como Z son $-\text{CH}_2\text{CH}-$, o en donde X es trans-CH=CH- , Y es cis-CH=CH- , y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o cis-CH=CH- , y en donde R_4 es hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, es decir, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario.

En la fórmula I, las uniones de línea punteada al anillo ciclopentano indica substituyentes en configuración alfa, es decir, debajo del plano anillo ciclopentano. Las uniones de línea gruesa al anillo ciclopentano indica substituyentes en configuración beta, es decir, encima del plano del anillo ciclopentano. La cadena lateral hidroxi está en configuración S.

Cuando R_4 en fórmula I es hidrógeno, esta fórmula define cuatro

-4- 384566

15
2661A



1 prostaglandinas F (PGF) ópticamente activas conocidas. Cuando X, Y,
y Z son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, el compuesto definido se conoce como dihidro-
PGF_{1 α} . Cuando X es trans-CH=CH-, e Y y Z son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, el compuesto
definido se conoce como PGF_{1 α} . Cuando X es trans-CH=CH-, e Y y Z
5 son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, el compuesto definido se conoce como PGF_{1 α} . Cuando X
es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-, y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, el compuesto defi-
nido se conoce como PGF_{2 α} . Cuando X es trans-CH=CH-, e Y y Z son
cis-CH=CH-, el compuesto definido se conoce como PGF_{3 α} .

10 Se observará que las moléculas de estas cuatro prostaglan-
dinas F contienen cada una varios centros de asimetría. La fórmula I
cuando R₄ es hidrógeno, representa la forma particularmente activa
de los compuestos prostaglandina F obtenida de ciertos tejidos de
mamíferos, por ejemplo, glándulas vesiculares de oveja, pulmón de
cerdo, o plasma seminal humano o por reducción de carbonilo y/o doble
15 enlace de una prostaglandina así obtenida. Ver, por ejemplo,
Bergstrom y col., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968), y las referencias
allí citadas. La imagen óptica de fórmula I representaría los enan-
tiómeros de las mismas cuatro prostaglandinas F. Las formas racé-
micas de estas cuatro prostaglandinas F contendrían cada una nú-
20 meros iguales de ambas moléculas enantiómeras, y la fórmula I y
la imagen óptica de esta fórmula serían ambas necesarias para repre-
sentar correctamente estos compuestos racémicos. Por conveniencia,
de aquí en adelante, el uso de los términos dihidro-PGF_{1 α} , PGF_{1 α} ,
PGF_{2 α} y PGF_{3 α} significará la forma ópticamente activa de esta
25 prostaglandina F con la misma configuración absoluta que la PGF_{1 α}



1 obtenida de tejidos de mamíferos. Cuando se intente hacer referen-
cia a la forma racémica de una de estas prostaglandinas F, la pala-
bra "racémico" irá a continuación del nombre prostaglandina. De
este modo, dihidro PGF_{1α} racémico, PGF_{1α} racémico, PGF_{2α} racémico,
5 y PGF_{3α} racémico.

Cuando R₄ en la fórmula I o en la combinación de fórmula I
y la imagen óptica de la misma, es alquilo de uno a 4 átomos de carbono
inclusive, se describen los ésteres alquílicos de las cuatro prostaglan-
dinas F ópticamente activas y las cuatro prostaglandinas F racémicas.
10 Ejemplos de alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, son
metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secun-
dario y butilo terciario.

Como se mencionó anteriormente, son conocidos en la materia
los compuestos ópticamente activos dihidro-PGF_{1α}, PGF_{1α}, PGF_{2α} y
15 PGF_{3α} que responden a la configuración absoluta mostrada en la fór-
mula I. Las formas racémicas de PGF_{1α} y PGF_{2α} son también cono-
cidas. Ver, por ejemplo, Just y col., J. Am. Chem. Soc. 91, 5364
(1969), Corey y col., J. Am. Chem. Soc. 90, 3245 (1968), y Schneider,
Chemical Communications (Gran Bretaña), 304 (1969). La forma ra-
20 cémica de dihidro-PGF_{1α} se encuentra fácilmente disponible por hidro-
genación catalítica de PGF_{1α} racémico o PGF_{2α} racémico, por ejem-
plo, en presencia de un catalizador paladio al 5% en carbón en
solución de acetato de etilo a 25° C. y una atmósfera de presión
de hidrógeno. La forma racémica de PGF_{3α} se hace fácilmente dispo-
25 nible por reducción con borohidruro de sodio del éster metílico



1 de PGE₃ racémico o por el nuevo proceso de esta invención seguido por saponificación. El éster metílico de PGE₃ racémico es conocido en la materia. Ver Axen y col., Chemical Communications 602 (1970).

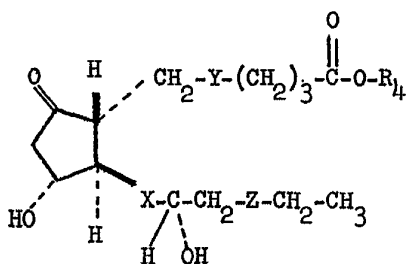
5 Los ésteres alquílicos de estas prostaglandinas F ópticamente activas y racémicas son también conocidas o se preparan por métodos conocidos en la materia, por ejemplo, por reacción de la correspondiente prostaglandina F de fórmula I correspondiente (R₄ es hidrógeno) con el diazohidrocarburo apropiado, o por reacción de la sal de plata de dicho ácido con el yoduro de alquilo apropiado.

10 Las diversas prostaglandinas F ópticamente activas y racémicas y los ésteres alquílicos de las mismas abarcados por la fórmula I y por la combinación de esta fórmula y la imagen óptica de la misma son útiles para diversos propósitos farmacológicos, con particular relación a PGF_{2α}, ver, por ejemplo, Bergstron y col., citado anteriormente, y las referencias allí citadas, Wiquist y col., The Lancet, 889 (1970), y Karim y col., J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth., 76, 769 (1969). Las otras prostaglandinas F ópticamente activas y racémicas antes mencionadas, y también los diversos ésteres alquílicos antes mencionados, son útiles para los mismos propósitos. Ver, por ejemplo, Ramwell, y col., Nature, 221, 1251 (1969).

15 Es conocida la preparación de prostaglandinas F ópticamente activas y racémicas y los ésteres alquílicos de las mismas abarcados por la fórmula I y por la combinación de esta fórmula



1 y la imagen óptica de la misma por reducción del carbonilo de los com-
 puestos prostaglandina E ópticamente activos o racémicos correspon-
 dientes. El último tiene la fórmula;



II

10 o la combinación de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en
 donde X, Y, Z y R₄ son como se definieron anteriormente para la fór-
 mula I. Estos reactivos ópticamente activos y racémicos son cono-
 cidos en la materia o pueden prepararse por métodos conocidos en ella.
 15 Se observará que la fórmula II difiere de la fórmula I en que la
 fórmula II tiene un carbonilo en el anillo (en la posición 9) en vez
 del alfa-hidroxi en el anillo de la fórmula I.

20 Para esta reducción, se hace uso de cualquiera de los
 agentes reductores de carbonilo cetónico conocido que no reducen
 los grupos éster o ácido o dobles enlace carbono-carbono cuando lo
 último es indeseable. Ejemplos de estos son los borohidruros metá-
 licos, especialmente borohidruros de sodio, potasio y zinc, (tri-
 butoxi-terciario) hidruro de aluminio y litio, trialcoxi borohi-
 25 druros metálicos, por ejemplo, trimetoxiborohidruro de sodio, boro-
 hidruro de litio, hidruro de diisobutil aluminio, y cuando no es



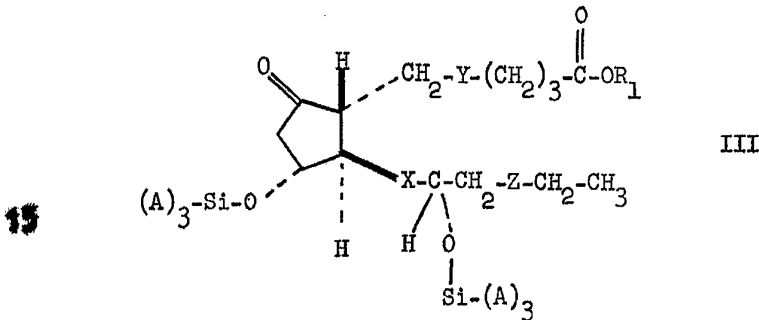
1 un problema la reducción doble enlace carbono carbono, especialmente
cis, los boranos, por ejemplo, disiamilborano.

5 Un problema grave con este método conocido para producir
compuestos prostaglandina F_{β} de fórmula I (α -hidroxi en posición 9),
10 es que se producen simultáneamente grandes cantidades de los corres-
pondientes compuestos prostaglandina F_{α} isómeros (β -hidroxi en posi-
ción 9) y generalmente el isómero F_{β} es el producto predominante. Por
ejemplo, 35 partes de $PGF_{1\alpha}$ y 65 partes de $PGF_{1\beta}$ se producen por
reducción con borohidruro de sodio de PGE_1 ópticamente activo de la
15 configuración natural. En forma similar, 42 partes de $PGF_{2\alpha}$ y 58
partes de $PGF_{2\beta}$ se producen por reducción con borohidruro de sodio
del PGE_2 ópticamente activa de la configuración natural. Similarmente,
la reducción con borohidruro de sodio de PGE_2 racémico da 45 partes
de $PGF_{2\alpha}$ racémico y 55 partes de $PGF_{2\beta}$. Ver Schneider, citado ante-
riormente. Estos subproductos PGF_{β} tienen diferentes espectros
20 farmacológicos que aquéllos que corresponden a los compuestos PGF_{α}
de fórmula I. Por lo tanto, la mezcla de isómeros alfa y beta no
es siempre útil en lugar del compuesto alfa puro, y los dos isó-
meros deben separarse en muchos de los usos destinados para el com-
puesto PGF_{α} . Esta separación se lleva a cabo fácilmente, pero
cuando se desea el compuesto PGF_{α} , el compuesto PGF_{β} se considera
un subproducto indeseable e inútil. Se observa generalmente un
pequeño aumento en la relación del compuesto PGF_{α} a compuesto PGF_{β}
25 cuando se usa como reactivo a reducir un éster alquílico inferior
de PGE , por ejemplo, éster metílico de PGE_2 en lugar del PGE en la



1 forma ácida. El éster de PGF se seponifica entonces en el PGF si
 este último es el preferido. Sin embargo, las grandes proporciones
 de ésteres de PGFβ todavía representan graves problemas económicos
 y de procedimiento cuando se desea el compuesto PGFα, o el éster
 5 del mismo.

Hemos descubierto ahora, ciertos nuevos procesos altamente
 útiles, y económicamente ventajosos para preparar compuestos PGFα
 de fórmula I a partir de los correspondientes compuestos PGE. Estos
 procesos consisten de las etapas de, (1) reducir el carbonilo del
 10 anillo de un compuesto de la fórmula:

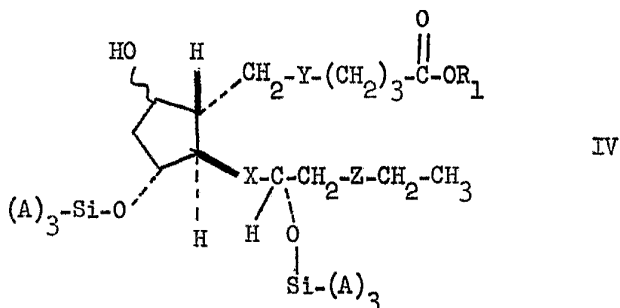


20 en donde X, Y y Z son como se definieron anteriormente para fórmula I,
 A es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fenilo, fenilo
 sustituido con uno o 2 flúor, cloro o alquilo de uno a 4 átomos de
 carbono inclusive, o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclu-
 sive y en donde R₁ es hidrógeno o -Si-(A)₃ cuando R₄ en el producto
 de fórmula I ha de ser hidrógeno, o alquilo de uno a 4 átomos de
 25 carbono inclusive, cuando R₄ ha de ser alquilo, (2) hidrolizar



el producto de la reducción resultante, y (3) separar el α -hidroxi ácido o éster de la mezcla de reacción de hidrólisis. Los reactivos ópticamente activos y racémicos de fórmula III se preparan siliolando las correspondientes prostaglandinas E de fórmula II.

El producto de la reducción intermedia que resulta de la etapa (1) del proceso anterior tiene la fórmula genérica:



en donde X, Y, Z, A y R_1 son como se definieron anteriormente, y \sim indica unión del HO- al anillo en configuración alfa o beta. Este producto es generalmente una mezcla de los isómeros alfa y beta, siendo el isómero alfa el constituyente principal de cada mezcla. En algunos casos, sin embargo, el intermediario de fórmula IV es totalmente el isómero alfa.

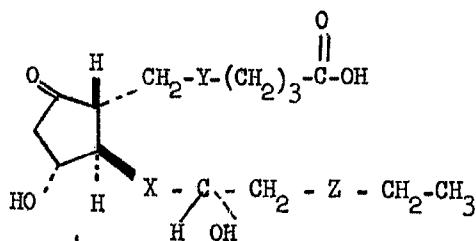
Por conveniencia de aquí en adelante, los procesos de acuerdo a esta invención para producir el ácido de fórmula I y para producir los estéres alquílicos de fórmula I se describirán separadamente.



1

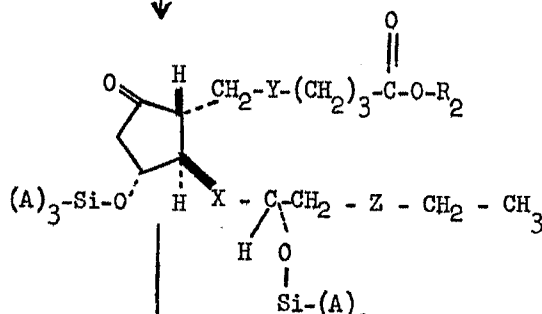
CUADRO A

5



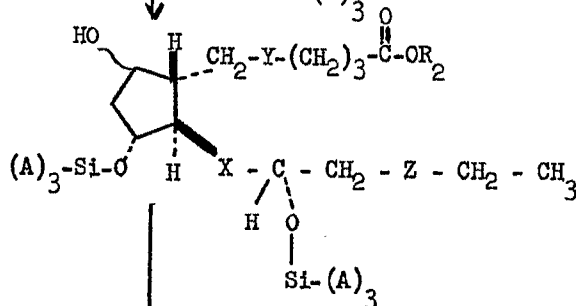
V

10



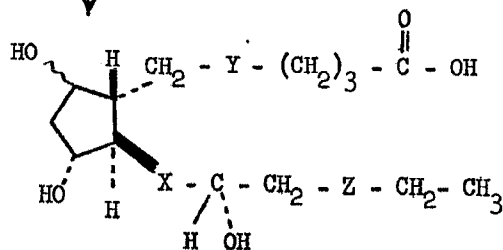
VI

15



VII

20



VIII

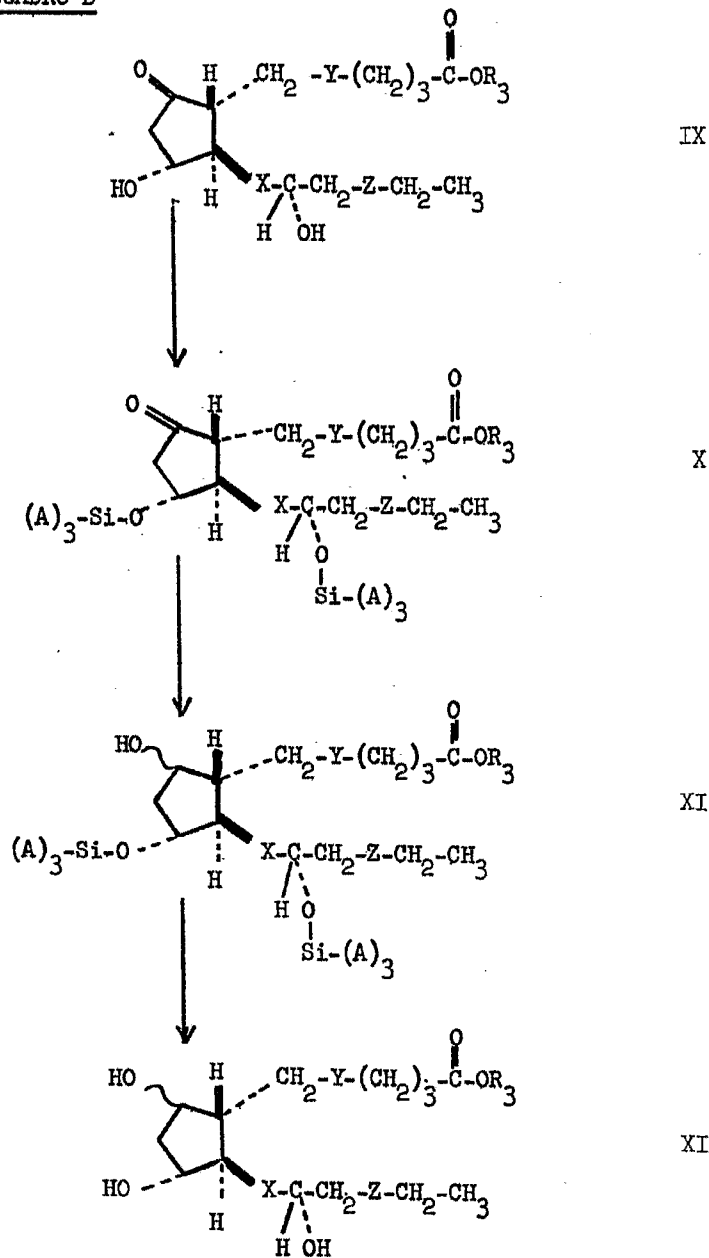
25

30



CUADRO B

1
5
10
15
20
25





1 El cuadro A describe los nuevos procesos de esta invención para producir compuestos de fórmula I en donde R_4 es hidrógeno, es decir, los PGF_α . El cuadro B describe los nuevos procesos de esta invención para producir compuestos de fórmula I en donde R_4 es alquilo
 5 de uno a 4 átomos de carbono inclusive, es decir, ésteres alquílicos de PGF_α .

En los Cuadros A y B, X, Y, Z y A se definen como anteriormente.

10 Las diversas A de una mitad $-Si-(A)_3$ son iguales o diferentes. Por ejemplo, un $-Si(A)_3$ puede ser trimetilsililo, dimetilfenilsililo, o metilfenilbencilsililo.

En el Cuadro A, R_2 es hidrógeno o $-Si-(A)_3$ en donde A es como se define anteriormente. En el Cuadro B, R_3 es alquilo de uno a
 4 átomos de carbono inclusive.

15 Haciendo referencia ahora a los Cuadros A y B, el PGE de fórmula V y el éster de PGE de fórmula IX se transforman en los silil derivados de fórmulas VI y X, respectivamente, por procedimientos conocidos en la materia. Ver, por ejemplo, Pierce, "Silylation of
 20 Organic Compounds," Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. (1968). Ambos grupos hidroxil del reactivo PGE de fórmulas V o IX se transforman de este modo en mitades $-O-Si-(A)_3$ y se usa suficiente agente sili-
 lante para conseguir esto de acuerdo con procedimientos conocidos. Los agentes sililantes necesarios para este propósito son conocidos
 25 en ella. Ver, por ejemplo, Post, "Silicons and Other Organic Silicon Compounds," Reinhold Publishing Corp., New York, N.Y. (1949).



4 En el caso del reactivo PGE de fórmula V el exceso de agentes sililante y el tratamiento prolongado también transforman el -COOH en -COO-Si-(A)₃. Es opcional en los nuevos procesos de esta invención el esterificar o no el -COOH del reactivo PGE de fórmula V a


5 -COO-Si-(A)₃.

Haciendo referencia nuevamente a los Cuadros A y B, los intermediarios de PGE de fórmula VI disililados o trisililados y los intermediarios de PGE de fórmula X disililados se reducen en los correspondientes intermediarios de PGF sililados de fórmula VII y XI, respectivamente. Estas reducciones del carbonilo del anillo se llevan a cabo por métodos conocidos en la materia para la reducción del carbonilo del anillo de compuestos conocidos de tipo PGE. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., Arkiv Kemi, 19, 563 (1963), y Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962), y Especificación Británica No. 1,097,533. Agentes reductores útiles son aquellos mencionados anteriormente para usarse para este propósito general cuando se reduce, por ejemplo, PGE₁ y PGE₂ directamente en las correspondientes mezclas de PGFO y PGFB. Se prefieren para este propósito los borohidruros metálicos, especialmente borohidruros de sodio, potasio y zinc.

Haciendo referencia nuevamente a los Cuadros A y B, los intermediarios de PGF de fórmula VII disililados y trisililados y los intermediarios de PGF de fórmula XI disililados se hidrolizan en los correspondientes PGF de fórmula VIII, y ésteres de fórmula de PGF de fórmula XII, respectivamente. Estas hidrólisis se llevan



4 a cabo por procedimientos conocidos en los antecedentes en la materia
de ser útiles para transformar silil éteres y silil ésteres en alcoho-
les y ácidos carboxílicos, respectivamente. Ver, por ejemplo, Pierce,
citado anteriormente, especialmente p. 447 del mismo. Representa un
5 medio de reacción adecuado una mezcla de agua y suficiente de un dilu-
ente orgánico miscible en agua para dar una mezcla de reacción de
hidrólisis homogénea. El agregado de una cantidad catalítica de un
ácido inorgánico u orgánico acelera la hidrólisis. El período de
tiempo requerido para la hidrólisis se determina en parte por la
10 temperatura de hidrólisis. Con una mezcla de agua y metanol a 25° C.
varias horas es generalmente suficiente para la hidrólisis. A 0° C.
son necesarios generalmente varios días.

Haciendo referencia nuevamente a los Cuadros A y B, los
productos PGF de fórmula VIII y los productos éster de PGF de fórmula
15 XII son generalmente cada uno mezclas de los dos isómeros, 9 α y 9 β ,
como se muestra por la línea ondulada  que une al grupo 9 hidroxil
al anillo ciclopentano. Como se mencionó anteriormente, también
se obtienen mezclas de PGF α y PGF β o sus ésteres por reducción directa
del carbonilo de los correspondientes PGE o sus ésteres. Sorpren-
20 dentemente y de manera muy inesperada, las mezclas obtenidas de
fórmula VIII y fórmula XII por los procesos de los Cuadros A y B,
respectivamente, contienen cantidades apreciablemente mayores del
isómero alfa deseado y menos del isómero beta menos deseado que cuando
se reduce directamente el PGE o los ésteres del mismo en un PGF o
25 éster del mismo por los procedimientos usados previamente en la



7 materia. Por esta razón, los nuevos procesos de esta invención representan un avance apreciable en esta materia.

5 Cuando se desea, el PGF α o el éster de PGF α se separan por procedimientos conocidos del PGF β o éster de PGF β en las mezclas de fórmula VIII y fórmula XII. Procedimientos útiles para esta separación son aquéllos usados para separar mezclas conocidas de PGF α y PGF β o ésteres de los mismos obtenidos por reducción directa del carbonilo del correspondiente PGE o éster del mismo. Ver, por ejemplo, 10 Schneider, citado anteriormente, Bergstrom y col., Arkiv Kemi, 19, 563 (1963) y Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962), Especificación Británica No. 1,097,533, Granstrom y col., J. Biol. Chem. 240, 457 (1965), y Green y col., J. Lipid Research 5, 117 (1964).

La invención puede entenderse más completamente con los siguientes ejemplos.

15 Ejemplo 1 Éster Metílico de PGF $_{2\alpha}$

Una solución de PGE $_2$ (0.50 g.) en 10 ml. de diclorometano se mezcla con exceso de diazometano en solución de éter dietílico. Después de 10 minutos a 25 $^{\circ}$ C., la mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo de éster metílico se disuelve en 25 ml. de 20 tetrahidrofurano anhidro. Protegiendo de la humedad, se agrega hexametildisilazano (5 ml.) y trimetilclorosilano (1 ml.) y la mezcla turbia de color blanco resultante se mantiene a 25 $^{\circ}$ C. durante 16 horas. La mezcla se evapora entonces a 50 $^{\circ}$ C. a presión 25 reducida para dar una mezcla de aceite y un residuo sólido. Se agrega a la mezcla benzeno (25 ml.) dos veces y luego se evapora



15

1 a presión reducida. El residuo se disuelve entonces en 135 ml. de metanol y la solución se enfría a 0° C. Protegiendo de la humedad y continuando el enfriamiento a 0° C., se agrega una solución de borohidruro de sodio (0.50 g.) en 25 ml. de metanol a -5° C. en un

5 período de 2 minutos. La mezcla resultante se revuelve 10 minutos a 0° C. Luego, se agregan 2 ml. de acetona, y la mezcla se revuelve durante 10 minutos más. Se agrega ácido acético (0.8 ml.), y la mezcla se evapora a presión reducida hasta 10 ml. de volumen. Esta mezcla se diluye entonces con 25 ml. de solución acuosa saturada de cloruro

10 de sodio y la mezcla diluida se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo mezclados se secan y se evaporan. El residuo se disuelve en 25 ml. de metanol y la solución se diluye con 10 ml. de agua. La mezcla se mantiene a 25° C. durante 16 horas y luego se concentra a presión reducida para eliminar el

15 metanol. El residuo resultante se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos mezclados se secan y se evaporan y el residuo se cromatografía sobre 50 g. de sílica gel (Merck Darmstadt), eluyendo sucesivamente con 250 ml. de acetato de etilo al 50% en Skellysolve B (una mezcla de hexanos isómeros), 250 ml. de acetato

20 de etilo al 75% en Skellysolve B, 750 ml. de acetato de etilo y 250 ml. de acetato de etilo conteniendo 10% de metanol. Los eluidos de acetato de etilo se evaporan para dar éster metílico de PGF_{2α} (0.375 g.). Los eluidos de acetato de etilo-metanol se evaporan para dar una mezcla de ésteres metílicos de PGF_{2α} y PGF_{2β} conteniendo 20% en peso de éster metílico de PGF_{2α}.

25

30

384566

-18-

2661A



Ejemplo 2 Ester Metílico de PGE₂

Una solución de PGE₂ (16.0 g.) en 150 ml. de diclorometano se mezcla con exceso de diazometano en solución de éter dietílico. Después de 10 minutos a 25° C., se agregan unas gotas de ácido acético a la solución amarilla para destruir el exceso de diazometano. La solución resultante se evapora a presión reducida y el residuo de ester metílico se disuelve en 300 ml. de tetrahidrofurano anhidro. Protegiendo de la humedad, se agregan hexametildisilazano (50 ml.) y trimetilclorosilano (10 ml.), y la mezcla resultante se revuelve lentamente a 25° C. durante 20 horas. La mezcla turbia de color blanco se evapora hasta un jarabe a 50° C. a presión reducida. Se agrega al jarabe dos veces benceno anhidro (200 ml.), evaporándose cada vez a presión reducida. El residuo se disuelve entonces en 2500 ml. de metanol enfriado previamente a 5° C. La solución resultante se enfría a 0° C. Una solución de borohidruro de sodio (46 g.) en 2500 ml. de metanol enfriado a -10° C. se agrega entonces con agitación en porciones en un período de 10 minutos a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se eleva a 10° C. La mezcla total se revuelve entonces 10 minutos más a 10° C. Luego, se agrega 50 ml. de acetona y la mezcla se revuelve durante 10 minutos más. Luego se agregan 75 ml. de ácido acético y la mezcla se concentra a presión reducida de 40° a 50° C. hasta un volumen de 1000 ml. Se agrega entonces agua (200 ml.) y la mezcla se revuelve 3 horas a 25° C. Esta mezcla se concentra a presión reducida para eliminar el metanol. El residuo resultante se extrae cuatro veces con acetato



de etilo. Los extractos mezclados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de benceno y la solución se cromatografía sobre 1 kg. de sílica gel cargado en húmedo con acetato de etilo al 50% en Skellysolve B, eluyendo sucesivamente con (A) 5 litros de acetato de etilo al 50% en Skellysolve B, (B) 5 litros de acetato de etilo al 75% en Skellysolve B, (C) 2 litros de acetato de etilo, (D) 1 litro de acetato de etilo, (E) 1 litro de acetato de etilo, (F) 10 litros de acetato de etilo, (G) 1 litro de acetato de etilo, (H) 1 litro de metanol al 10% en acetato de etilo, y (I) 4 litros de metanol al 10% en acetato de etilo, recogiendo y evaporando cada uno de los eluidos correspondientes a presión reducida. El residuo del eluido F es éster metílico de $\text{PGF}_2\alpha$ (9.67 g.). El residuo del eluido E y los residuos mezclados de los eluidos D y G se cromatografían separadamente de la misma manera, usando proporcionalmente cantidades menores de sílica gel y solventes para dar un total adicional de 1.73 g. de éster metílico de $\text{PGF}_2\alpha$.

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2, pero usando éster metílico de dihidro- PGE_1 , éster metílico de PGE_1 y éster metílico de PGE_3 en lugar del éster metílico de PGE_2 , se obtienen mezclas de éster metílico de PGE que contienen cantidades mayores del éster metílico de dihidro $\text{PGF}_1\alpha$, éster metílico de $\text{PGF}_1\alpha$ y éster metílico de $\text{PGF}_3\alpha$, respectivamente. Estos ésteres de $\text{PGF}\alpha$ se separan cada uno de la mezcla del producto de la reducción como se describió

384566



1 en los Ejemplos 1 y 2.

También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2, pero usando el éster metílico de dihidro-PGE₁ racémico, éster metílico de PGE₁ racémico, éster metílico de PGE₂ racémico y éster metílico de PGE₃ racémico en lugar del éster metílico de PGE₂, se obtienen las mezclas de éster metílico de PGF racémico que contienen cantidades mayores de éster metílico de dihidro-PGF₁α racémico, éster metílico de PGF₁α racémico, éster metílico de PGF₂α racémico y éster metílico de PGF₃α racémico, respectivamente. Estos ésteres de PGFα se separan cada uno de la mezcla de producto de reducción como se describió en los Ejemplos 1 y 2.

También siguiendo los procedimientos de Ejemplos 1 y 2, los ésteres etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario y butílico terciario de dihidro PGE₁, dihidro PGE₁ racémico, PGE₁, PGE₁ racémico, PGE₂, PGE₂ racémico, PGE₃ y PGE₃ racémico, se transforman cada uno en las correspondientes mezclas de éster PGF que contienen cantidades mayores del éster PGFα. Estos ésteres de PGFα se separan cada uno de la mezcla del producto de reducción como se describió en los Ejemplos 1 y 2.

También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2, pero preparando los di-trifenilsilil ésteres y di-tribenzilsilil ésteres de los ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, butílico secundario y butílico terciario de dihidro PGE₁, dihidro PGE₁ racémico, PGE₁, PGE₁ racémico, PGE₂



1 PGE₂ racémico, PGE₃, y PGE₃ racémico, se obtienen las mezclas de estéres de PGF que contienen cantidades mayores de los ésteres de PGE_α. Estos ésteres de PGE_α se separan cada uno de la mezcla de productos de reducción como se describió en los Ejemplos 1 y 2.

5 También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2 pero usando borohidruro de potasio, borohidruro de zinc, (tri-butoxi-terciario) hidruro de aluminio y litio, trimetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de litio, e hidruro de diisobutilaluminio, cada uno en lugar del borohidruro de sodio de los Ejemplos, se obtienen
 10 las mezclas de éster metílico de PGE₂ que contienen cantidades mayores de éster metílico de PGE_{2α} que se separan de las mezclas de producto de reducción como se describió en los Ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 3 PGE_{2α}

Se agregan a 25° C. hexametildisilazano (8 ml.) y trimetil-
 15 clorosilano (1.6 ml.) a una solución protegida de la humedad bajo nitrógeno de PGE₂ (0.400 g.) en 40 ml. de tetrahidrofurano. La suspensión turbia resultante se revuelve en nitrógeno a 25° C. durante 16 horas, y luego se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve dos veces en tolueno, la solución se evapora cada vez a
 20 presión reducida a 50° C. Se agrega entonces en porciones una solución de borohidruro de sodio (0.40 g.) en 20 ml. de metanol a 0° C. en un período de 1 minuto a una solución de residuo en 105 ml. de metanol protegido de la humedad y a 0° C. La mezcla resultante se mantiene a 0° C. durante 20 minutos. Luego, se agregan 2 ml. de
 25 acetona. Luego, se agregan 0.5 ml. de ácido acético, y el metanol



7 se evapora a presión reducida. El residuo se mezcla con 5 ml. de agua y la mezcla se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico 3 N, se satura con cloruro de sodio y se extrae cuatro veces con acetato de etilo. Los extractos mezclados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca y se evapora. El residuo se disuelve en 10 ml. de metanol. La solución se diluye con 3 ml. de agua, y la mezcla se mantiene a 5° C. durante 100 horas. La mezcla se evapora entonces a presión reducida, y el residuo acuoso se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca y se evapora para dar un residuo que se cromatografía sobre 50 g. de sílica gel lavado con ácido (Silicar CC4), eluyendo sucesivamente con 250 ml. de acetato de etilo al 50% en Skellysolve B, 250 ml. de acetato de etilo al 75% en Skellysolve B, 750 ml. de acetato de etilo, y 500 ml. de acetato de etilo que contienen 5% de metanol recogiendo fracciones de 50 ml. después que el frente del solvente alcanza la parte inferior de la columna. Las fracciones 16 a 28 se mezclan y evaporan para dar 0.289 g. de $PGF_2\alpha$. La fracción 29 se evapora para dar 0.013 g. de $PGF_2\alpha$ que contiene una traza de $PGF_2\beta$. Las fracciones 30 a 34 se mezclan y evaporan para dar 0.059 g. de $PGF_2\beta$ que contiene alrededor del 15% de $PGF_2\alpha$.

Ejemplo 4 $PGF_2\alpha$

Se agrega hexametildisilazano (40 ml.) y luego trimetilclorosilano (10 ml.) con agitación a 25° C. a una solución de PGE_2 (10.0 g.) a una solución de PGE_2 (10.0 g.) en 200 ml. de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se protege entonces de la humedad



7 y se revuelve lentamente a 25° C. durante 16 horas. La mezcla resul-
tante se evaporó entonces hasta un jarabe a presión reducida a 50° C.
El jarabe se diluye luego dos veces con varios volúmenes de benceno,
evaporándose cada vez la solución a presión reducida a 50° C. El re-
5 siduo resultante se disuelve entonces en 1600 ml. de metanol preen-
friado a 5° C. La solución se enfría a -10° C. y se agrega rápida-
mente una solución de borohidruro de sodio a 28 g. en 1600 ml. de meta-
nol preenfriado a -10° C. con vigorosa agitación y enfriando de modo
que la temperatura de la mezcla de reacción permanezca debajo de
10 5° C. Se mantiene una atmósfera de nitrógeno en el recipiente de
reacción. La mezcla resultante se revuelve 10 minutos más. Luego,
se agregan 30 ml. de acetona, y la mezcla se revuelve 10 minutos más.
Luego, se agregan 42 ml. de ácido acético y la solución neutra se
concentra a presión reducida a 50° C. hasta un volumen de 700 ml.
15 Se agrega luego agua (130 ml.) y la mezcla se deja en reposo a
25° C. durante 4 horas. Esta mezcla se concentra a presión reducida
para eliminar el metanol. El residuo resultante se acidifica a
pH 2.5 con ácido clorhídrico 2N, y luego se extrae cuatro veces con
acetato de etilo. Los extractos mezclados se lavan dos veces con
20 solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de
magnesio anhidro y se evaporan a presión reducida. El residuo se
disuelve en una pequeña cantidad de diclorometano y la solución se
cromatografía sobre 700 g. de sílica gel lavado con ácido (Silicar
CC4) cargado en húmedo con acetato de etilo al 50% en Skellysolve B,
25 eluyendo sucesivamente con 3500 ml. de acetato de etilo al 50% en



1 Skellysolve B, 7000 ml. de acetato de etilo al 75% en Skellysolve B,
3500 ml. de acetato de etilo y 3500 ml. de metanol al 5% en Skelly-
solve B, recogiendo fracciones de 700 ml. Las fracciones 8 al 15 se
mezclan y evaporan para dar 6.66 g. de $\text{PGF}_2\alpha$. Las fracciones 21 al
5 25 se mezclan y evaporan para dar un residuo cristalino que se recr-
taliza para dar 1.37 g. de $\text{PGF}_2\beta$. El licor madre de esta recrystal-
zación se evapora, y el residuo se mezcla con el residuo obtenido por
evaporación de las fracciones del eluido 16 a 20. Estos residuos
mezclados se cromatografían de la misma manera, usando proporcional-
mente cantidades menores de sílica gel y solventes para dar un adi-
10 cional de 1.24 g. de $\text{PGF}_2\alpha$.

15 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 y 4, pero
usando dihidro PGE_1 , PGE_1 , y PGE_3 en lugar de PGE_2 , se obtienen mez-
clas de PEF que contienen cantidades mayores de dihidro- $\text{PGF}_1\alpha$, $\text{PGF}_1\alpha$
y $\text{PGF}_3\alpha$, respectivamente, de cuyas mezclas estos PGF se separan cada
uno como se describió en los Ejemplos 3 y 4.

20 También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 y 4,
pero usando dihidro - PGE_1 racémico, PGE_1 racémico, PGE_2 racémico, y
 PGE_3 racémico en lugar de PGE_2 , se obtienen mezclas de PGF racémicos
conteniendo proporciones mayores de dihidro- $\text{PGF}_1\alpha$ racémico,
 $\text{PGF}_1\alpha$ racémico, $\text{PGF}_2\alpha$ racémico y $\text{PGF}_3\alpha$ racémico, respectivamente.
Estos compuestos se separan cada uno de la mezcla del producto de
reducción como se describió en los Ejemplos 3 y 4.

25 También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 y 4
pero preparando los trifenilsilil éter-ésteres y tribencilsilil



1

éter-ésteres de dihidro-PGE₁, dihidro PGE₁ racémico, PGE₁, PGE₁ racémico, PGE₂, PGE₂ racémico, PGE₃ y PGE₃ racémico, se obtienen entonces mezclas de PGF que contienen proporciones mayores de los correspondientes PGE_α y cada uno de los cuales se separa de la mezcla de producto de reducción como se describió en los ejemplos 4 y 3.

5

10

También siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 3 y 4 pero usando borohidruro de potasio, borohidruro de zinc, (tri-butoxi-terciario) hidruro de aluminio y litio, trimetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de litio e hidruro de diisobutil aluminio, en lugar del borohidruro de sodio en los Ejemplos, se obtienen mezclas de PGF₂ que contienen proporciones mayores de PGE_{2α} que se separan de las mezclas de producto de reducción como se describió en los Ejemplos 3 y 4.

15

20

N O T A . -
 = = = = =

La presente patente de invención, consta de las siguientes reivindicaciones:

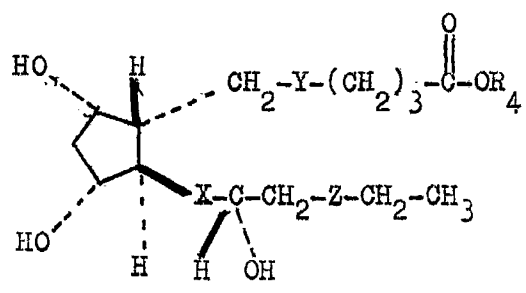
25

1.- Procedimiento para producir un 9_α-hidroxi ácido o éster ópticamente activo de la fórmula:

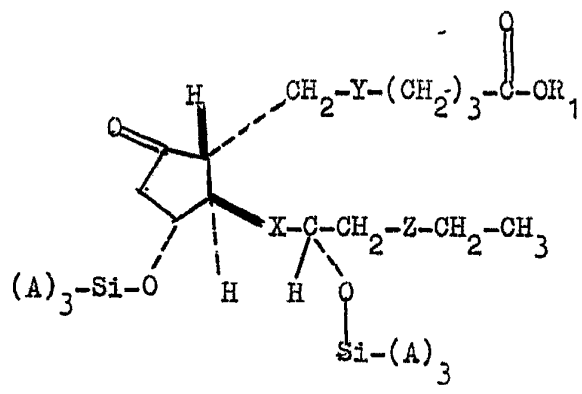
30

Handwritten signature or mark.

384566



o un ácido o éster racémico de esta fórmula y la imagen óptica del mismo, en donde X es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o trans-CH=CH- , y tanto Y como Z son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o en donde es trans-CH=CH , Y es cis-CH=CH , y Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ o cis-CH=CH , y en donde R_4 es hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque consiste de las etapas, de (1) reducir el carbonilo del anillo de un compuesto ópticamente activo de la fórmula:



o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde X, Y y Z son como se define anteriormente, y en donde A es alquilo de uno a 4 átomos de

30 / 17.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

carbono inclusive, fenilo, fenilo substituido con uno ó 2 fluor, cloro o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, y en donde R_1 es hidrógeno o $-Si-(A)_3$ cuando R_4 ha de ser hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, cuando R_4 ha de ser tal alquilo, (2) hidrolizar el producto de la reducción resultante, y (3) separar el ácido o éster 90% -hidroxi de la mezcla de reacción de hidrólisis.

10 2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R_4 es alquilo.

3.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R_4 es metilo.

15 4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R_4 es hidrógeno.

20 5.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque A es metilo.

25 6.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los reactivos ciclopentano y productos son ópticamente activos.

30 7.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera

35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

ly.

384566

-28-

2661A



15 OCT 1970

1 de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los reactivos ciclopentano y productos son racémicos.

3 8.- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el agente reductor de carbonilo es borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, ó borohidruro de zinc.

9.- "Procedimiento para producir un 9α -hidroxi ácido o éster ópticamente activo".

10 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, cuya memoria consta de veintiocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, a

15 OCT 1970

CARLOS ROEN
P.P.

20
25
30 /6/