

401665



401665

memoria descriptiva

Int. Cl.: <u>C07D</u>	SECCION TECNICA
	CLASIFICACION I. P. C.
	CLASE _____
	SUB CLASE _____

CLASE DE REGISTRO Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE The Upjohn Company.
- sociedad norteamericana -

RESIDENCIA Y DOMICILIO 301 Henrietta Street
Kalamazoo, Michigan (EE.UU.)

OBJETO " Procedimiento para preparar un compuesto de pro-
taglandinas ópticamente activo. "

INVENTOR Barney John Magerlein, - norteamericano -

PRIORIDAD solicitud patente USA No. 133.342 del 12 de Abril de 1971.

401665

- 2 -



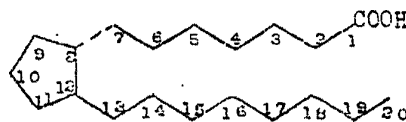
EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Se exponen compuestos de prostaglandinas tipo E_2 , tipo F_2 , tipo A_2 y tipo B_2 con uno o dos substituyentes metilo o etilo en la posición C-16. Estos compuestos son útiles para los mismos propósitos farmacológicos de las prostaglandinas no substituidas.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

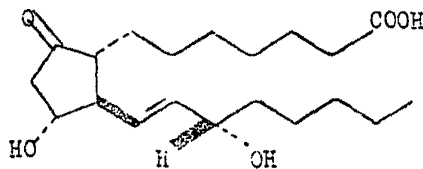
Esta invención se refiere a composiciones de materia, y a métodos e intermediarios para su producción. En particular, los distintos aspectos de esta invención se refieren a nuevos análogos de algunas de las prostaglandinas conocidas, es decir, prostaglandina E_1 (PGE_1), prostaglandina F_1 ($PGF_{1\alpha}$ y $PGF_{1\beta}$), prostaglandina A_1 (PGA_1) y prostaglandina B_1 (PGB_1).

Cada una de las prostaglandinas conocidas antes mencionadas es un derivado del ácido prostanoico que tiene la siguiente estructura y numeración de átomos:



Un nombre sistemático para el ácido prostanoico es ácido 7-[(2E-octil)-ciclopent-1a-il]heptanoico.

El PGE_1 tiene la siguiente estructura:



1

5

10

15

20

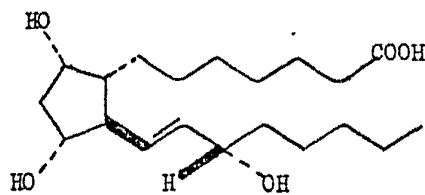
25

30



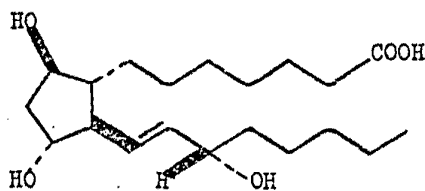
1

El $\text{PGF}_{1\alpha}$ tiene la siguiente estructura:



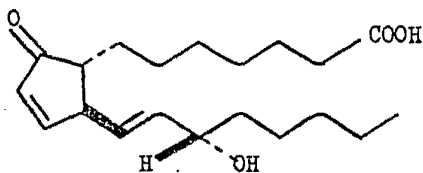
5

El $\text{PGF}_{1\beta}$ tiene la siguiente estructura:



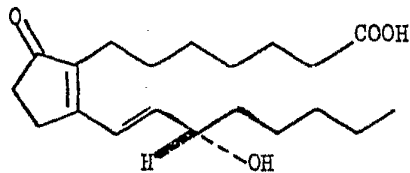
10

El PGA_1 tiene la siguiente estructura:



15

El PGB_1 tiene la siguiente estructura:



20

Cada una de las conocidas prostaglandinas PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{2\beta}$, PGA_2 y PGB_2 tiene una estructura igual a aquellas mostradas para el correspondiente compuesto PG_1 excepto de que en cada uno, C-5 y C-6 están unidos con doble enlace carbono-carbono cis. Por ejemplo, PGE_2 tiene la siguiente estructura:

25

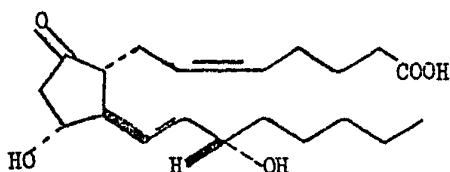
30

40 1665⁴ -

2701



11 ABR 1972



5

10

15

20

Las fórmulas de las prostaglandinas mencionadas anteriormente tienen cada una varios centros de asimetría. Cada fórmula representa la fórmula ópticamente activa particular de la prostaglandina obtenida de algunos tejidos de mamíferos, por ejemplo, glándulas vesiculares de oveja, pulmón de puerco, y plasma seminal humano, o por reducción o deshidratación 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 cada fórmula representa una molécula del enantiómero de dicha prostaglandina. La forma racémica de la prostaglandina consiste de igual número de dos tipos de moléculas, una representada por las fórmulas anteriores y la otra representada por la imagen óptica de dicha fórmula. Por lo tanto, son necesarias ambas fórmulas para definir una prostaglandina racémica. Ver en Nature 212, 38 (1966) la exposición de la estereoquímica de las prostaglandinas.

25

En las fórmulas anteriores, como también en las fórmulas que se especifican más adelante, las uniones de línea punteada al anillo ciclopentano indican sustituyentes en configuración-alfa, es decir, debajo del plano del anillo ciclopentano. Ver, por ejemplo, C-8 y C-11 en la fórmula de PGE₁ anterior. Las uniones en línea

30

2701
11 ABR 1972

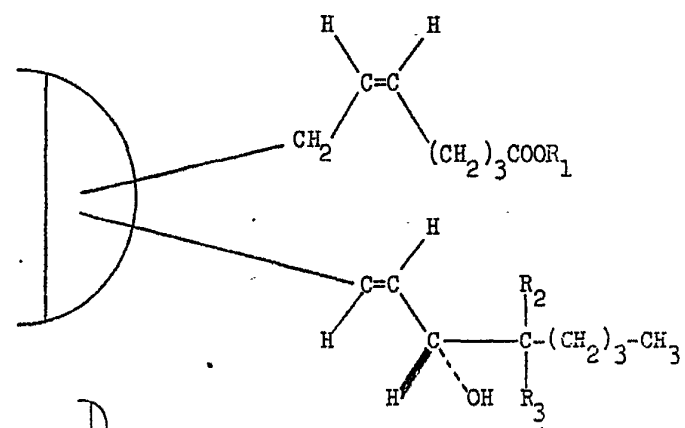
1

entera gruesa al anillo ciclopentano indican substituyentes en configuración beta, es decir, encima del plano del anillo ciclopentano. Ver, por ejemplo, C-9 en la fórmula de PGF_{1β} anterior. El hidroxilo de la cadena lateral en C-15 en las fórmulas anteriores se encuentra en configuración alfa.

5

Cada uno de los nuevos análogos del ácido prostanoico de esta invención está abarcado por la fórmula siguiente o por la combinación de esta fórmula y su imagen óptica

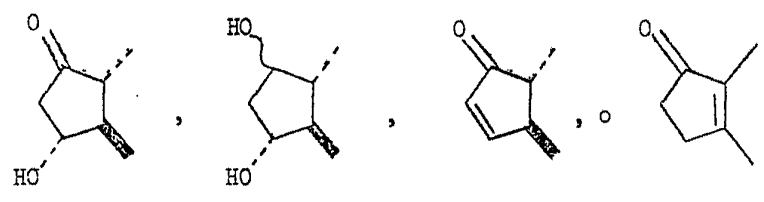
10



15

en donde D es una de cuatro mitades carbocíclicas:

20



en donde indica unión del hidroxilo al anillo ciclopentano en configuración alfa o beta, en donde R₁ es hidrógeno, alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, o un catión farmacológicamente aceptable, y en donde R₂ y R₃ son hidrógeno, metilo o etilo,

25

30

11 ABR 1977

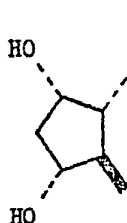


1 con la condición de que por lo menos uno de R_2 y R_3 no sea hidrógeno.

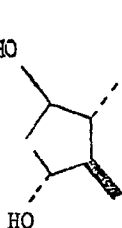
La Fórmula I, que se escribe por conveniencia en forma genérica, representa compuestos tipo PGE_2 cuando D es



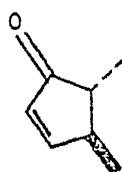
compuestos tipo $PGF_{2\alpha}$ cuando D es HO ; compuestos tipo



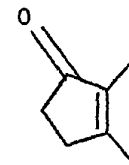
$PGF_{2\beta}$ cuando D es HO ; compuestos tipo PGA_2 cuando D



es



; y compuestos tipo PGB_2 cuando D es



En la Fórmula I, la configuración del hidroxilo en C-15 es alfa como en las prostaglandinas conocidas expuestas anteriormente. Además, los sustituyentes en el doble enlace carbono-carbono $C_{13}-C_{14}$ se encuentran siempre en configuración trans.

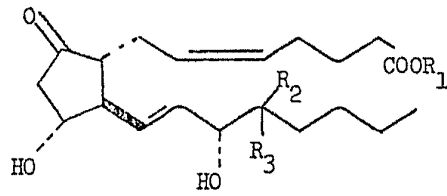
25 Las fórmulas siguientes representan los nuevos análogos de prostaglandina 16 o 16,16-di-metil (o etil) sustituidos de esta

11 ABR 1972

1

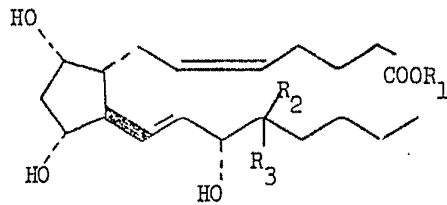
invención, en donde R_1 , R_2 y R_3 son como se definen anteriormente.

5



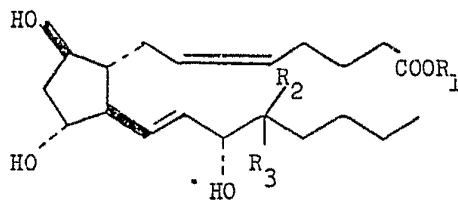
II

10



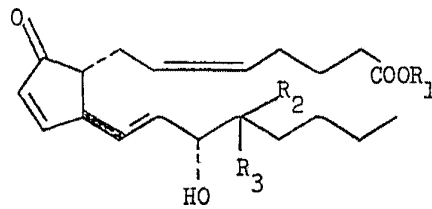
III

15



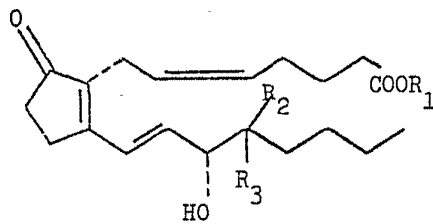
IV

20



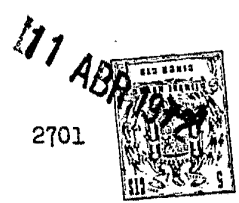
V

25



VI

30



1

Cada uno de los nuevos análogos del ácido prostanoico de esta invención tiene uno o dos substituyentes metilo o etilo en C-16, es decir, el átomo de carbono adyacente al átomo de carbono C-15 substituído con hidroxilo. De este modo, estos nuevos análogos del ácido prostanoico pueden designarse convenientemente 16-metil-prostaglandinas, 16-etil-prostaglandinas, 16,16-dimetil-prostaglandinas, 16,16- dietil-prostaglandinas, o 16-metil-16-etil-prostaglandinas, por ejemplo, 16-metil-PGE₂, 16-etil-PGF_{2α}, 16,16-dimetil-PGF_{2β}, 16,16-dietil-PGA₂, 16-metil-16-etil-PGB₂ y semejantes.

5

10

Con relación a las Fórmulas I-VI, ejemplos de alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y formas isómeras de los mismos.

15

Al igual que las prostaglandinas naturales antes descritas, estos nuevos análogos de prostaglandina 16- o 16,16-disubstituídos tienen varios centros de asimetría. Además de aquellos encontrados en las prostaglandinas naturales, hay un centro de asimetría en C-16 cuando el átomo de carbono está monosubstituído como en los compuestos 16-metil o 16-etil PG. Por lo tanto el 16-metil-PGE₂, tiene dos C-16 epímeros, teniendo ambos la misma configuración en los otros centros de asimetría que el del PGE₂ natural, es decir, alfa para la cadena lateral en C-8 y alfa para los hidroxilos en C-11 y C-15.

20

25

Como en el caso de las fórmulas que representan a las

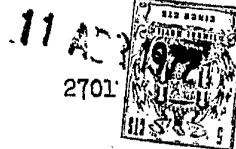
30



1
5
10
15
20
25
30

prostaglandinas, las Fórmulas I a VI se destinan a representar los análogos del ácido prostanoico ópticamente activos con la misma configuración absoluta de PGE_2 obtenido a partir de tejidos de mamíferos. Los nuevos derivados del ácido prostanoico de esta invención también incluyen los correspondientes compuestos racémicos. La Fórmula I más su imagen óptica son necesarios en combinación para describir un compuesto racémico. Por conveniencia de aquí en adelante, cuando la palabra "racémico" va a continuación del nombre de uno de los nuevos derivados del ácido prostanoico de esta invención, el intento es designar un compuesto racémico representado por la combinación de la Fórmula I apropiada y la imagen óptica de dicha fórmula. Cuando la palabra "racémico" no va a continuación del nombre del compuesto, el intento es designar un compuesto ópticamente activo representado solamente por la Fórmula I apropiada y con la misma configuración absoluta de PGE_2 obtenido a partir de tejidos de animales.

PGE_1 y PGE_2 y los correspondientes compuestos PGF_α , PGF_β , PGA , y PGB , y sus ésteres y sales farmacológicamente aceptables, son extremadamente potentes en producir varias respuestas biológicas. Por esta razón, estos compuestos son útiles para propósitos farmacológicos. Ver, por ejemplo, Bergström y col., *Pharmacol. Rev.* 20, 1 (1968), y las referencias allí citadas. Unas pocas de estas respuestas biológicas son estimulación del músculo liso que se demuestra, por ejemplo, por ensayos sobre segmentos de íleon de cobayo, duodeno de conejo, o colon de gerbo; potencialización de otros estimulantes



1
5
10
15
del músculo liso; actividad antilipolítica que se demuestra por antagonismo de la movilización de ácidos grasos libres inducida por la epinefrina o inhibición de la liberación espontánea de glicerol de panículos adiposos de rata aislados; inhibición de la secreción gástrica en el caso de los compuestos PGE y PGA que se demuestran 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 que se demuestra por la adhesividad de plaquetas a vidrio, e inhibición de la aglutinación de plaquetas sanguíneas y formación de trombos inducida por distintos estímulos físicos, por ejemplo, lesión arterial, y distintos estímulos bioquímicos, por ejemplo, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, serotonina, trombina y colágeno; y en el caso de los compuestos PGE y PGB, estimulación de la proliferación y queratinización epidérmica que se demuestra cuando se aplica en cultivo a embriones de pollo y segmentos de piel de rata.

20
25
Debido a estas respuestas biológicas, estas prostaglandinas conocidas son útiles para estudiar, prevenir, controlar, o aliviar una amplia variedad de enfermedades y padecimientos fisiológicos indeseables en aves y mamíferos, incluyendo seres humanos, animales domesticados útiles, animales domésticos, y especies de zoológico, y en animales de laboratorio, por ejemplo, ratones, ratas, conejos, y monos.

Por ejemplo, estos compuestos y especialmente los compues-



1

tos PGE, son útiles en mamíferos, incluyendo el hombre, como des-
congestionantes nasales. Para este propósito, los compuestos se
usan en un margen de dosis de 10 μ g a 10 mg aproximadamente por ml
de un vehículo líquido farmacológicamente adecuado o como un pul-
verizador en aerosol, ambos para aplicación tópica. En esta apli-
cación y aquellas que siguen, se prefiere para seres humanos el
margen inferior de la dosis, y el margen superior para animales
domésticos, por ejemplo, caballos y vacas.

5

10

Los compuestos PGE y PGA son útiles en mamíferos, inclu-
yendo el hombre y algunos animales útiles, por ejemplo, perros y
puercos, para reducir y controlar la secreción gástrica excesiva,
reduciendo o evitando de este modo la formación de úlceras gastro-
intestinales, y acelerando la curación de dichas úlceras ya presen-
tes en el tracto gastrointestinal. Para este propósito, los com-
puestos se inyectan o infusionan por vía intravenosa, subcutánea
o intramuscular en una dosis de infusión que varía de 0.1 μ g a
500 μ g aproximadamente por kilo de peso corporal por minuto, en
una dosis diaria total por inyección o infusión que varía de 0.1 a
20 mg aproximadamente por kg de peso corporal por día, dependiendo
la dosis exacta de la edad, peso y padecimiento del paciente o ani-
mal, y de la frecuencia y vía de administración.

15

20

25

Los compuestos PGE, PGF_{α} y PGF_{β} son útiles siempre que
se desee inhibir la aglutinación de plaquetas, reducir el carácter
adhesivo de las mismas, y eliminar o prevenir la formación de trom-
bos en mamíferos, incluyendo el hombre, conejos y ratas. Por ejem-

30

40 1665-12 -

2701



1

plo, estos compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de infartos del miocardio, para tratar y prevenir trombosis postoperatorias, para promover que los injertos vasculares se mantengan abiertos después de la cirugía, y para tratar padecimientos tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, defectos de la coagulación sanguínea debidos a lipemia, y otros padecimientos clínicos en los cuales la etiología fundamental está asociada con el desequilibrio de los lípidos o hiperlipemia. Para estos propósitos, estos compuestos se administran por vía sistémica, por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, y para acción prolongada en la forma de implantaciones estériles. Para respuesta rápida, especialmente en situaciones de urgencia, se prefiere la vía de administración intravenosa. Se usan dosis que varían de 0.005 a 20 mg aproximadamente por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso, y padecimiento del paciente o animal, y de la frecuencia y vía de administración.

5

10

15

20

25

Los compuestos PGE, PGF_α y PGF_β son especialmente útiles como aditivos a sangre, productos sanguíneos, substitutos sanguíneos y otros líquidos que se usan en circulación y perfusión extracorpórea artificial de porciones aisladas del organismo, por ejemplo, extremidades y órganos, ya sea unidos al organismo original, separados y estando preservados o preparados para el trasplante, o unidos a un nuevo organismo. Durante estas circulaciones y perfusiones, las plaquetas aglutinadas tienden a bloquear los vasos sanguíneos y porciones del aparato circulatorio. Este bloqueo se evita

30



1

con la presencia de estos compuestos. Para este propósito, el compuesto se agrega gradualmente en porciones únicas o múltiples a la sangre circulante, a la sangre del animal donante, a la porción de organismo perfusionado, unido o separado, al recipiente, a dos o todos ellos a una dosis total que se mantiene constante de 0.001 a 10 mg por litro de líquido circulante. Para estos propósitos es especialmente útil usar estos compuestos en animales de laboratorio, por ejemplo, gatos, perros, conejos, monos y ratas con el fin de desarrollar nuevos métodos y técnicas para el trasplante de órganos y extremidades.

5

10

Los compuestos PGE son extremadamente potentes en producir la estimulación del músculo liso, y son también altamente activos en potencializar otros conocidos estimulantes del músculo liso, por ejemplo, agentes oxitócicos, por ejemplo, oxitocina, y los distintos alcaloides del cornezuelo del centeno incluyendo derivados y análogos de los mismos. Por lo tanto, por ejemplo, el PGE₂, es útil en lugar o en combinación con cantidades menores de las usuales de estos conocidos estimulantes del músculo liso, por ejemplo, para aliviar los síntomas del íleon paralítico, o 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 el último propósito, el compuesto PGE se administra por infusión intravenosa inmediatamente después del aborto o parto a una dosis que varía de unos 0.01 a 50 µg aproximadamente por kg de peso corporal por minuto hasta que se obtiene el efecto deseado. Las

15

20

25

30



1

dosis subsiguientes se administran por inyección intravenosa, subcutánea, o intramuscular o por infusión durante el puerperio en un margen de 0.01 a 2 mg por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y padecimiento del paciente o animal.

5

10

Los compuestos PGE, PGF_{α} y PGF_{β} son útiles en lugar de la oxitocina para inducir la labor del parto en animales hembra preñados, incluyendo la mujer, vacas, ovejas y puercos, a o cerca del término o en animales preñados con muerte intrauterina del feto desde unas 20 semanas antes del término. Para este propósito, el compuesto se infunde por vía intravenosa a una dosis de 0.01 a 50 μ g. por kg de peso corporal por minuto hasta o cerca de la terminación de la segunda etapa de la labor del parto, es decir, expulsión del 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, o 12 a 60 horas después que se han roto las membranas y la labor natural del parto aun no ha comenzado. Una vía alternativa de administración es la vía oral.

15

20

Los compuestos PGE, PGF_{α} y PGF_{β} son útiles para controlar el ciclo reproductor en mamíferos hembra que ovulan, incluyendo seres humanos y animales tales como monos, ratas, conejos, perros, ganado y semejantes. Por el término mamíferos hembra que ovulan, se da a entender animales que son lo suficientemente maduros para ovular pero no tan viejos que la ovulación regular haya cesado. Para este propósito, por ejemplo el $PGF_{2\alpha}$, se administra en forma sisté-

25

30



1

mica a una concentración de dosis que fluctúa de 0.01 mg a uncs:
 20 mg por kg de peso corporal del mamífero hembra, ventajosamente
 durante el lapso que comienza aproximadamente en el momento de la
 ovulación y termina aproximadamente en el momento de la siguiente
 menstruación o justo antes de ella. Vías de administración al-
 ternativa es la intravaginal e intrauterina. Además, la expul-
 sión de un embrión o feto se consigue con la administración simi-
 lar del compuesto durante el primer tercio del período de gestación
 normal del mamífero.

5

10

Como se mencionó anteriormente, los compuestos PGE son
 potentes antagonistas de la movilización de los ácidos grasos li-
 bres inducida por la epinefrina. Para este propósito, este compues-
 to es útil en medicina experimental tanto para estudios in vitro co-
 mo in vivo en mamíferos, incluyendo el hombre, conejos y ratas des-
 tinados a guiar en el entendimiento, prevención, alivio de síntomas,
 y cura de enfermedades que implican la movilización anormal de los
 lípidos y los niveles elevados de ácidos grasos libres, por ejemplo,
 diabetes mellitus, enfermedades vasculares e hipertiroidismo.

15

20

Los compuestos PGA y derivados y sales de los mismos au-
 mentan el flujo de sangre en el riñón de mamíferos aumentando de es-
 te modo el volumen y el contenido de eletrolitos de la orina. Para
 este propósito, los compuestos PGA son útiles en controlar casos de
 disfunción renal, especialmente en casos de flujo sanguíneo renal
 gravemente deteriorado, por ejemplo el síndrome hepatorenal y recha-
 zo temprano del transplante de riñón. En casos de secreción excesi-

25

30



1

va o inapropiada de HAD (hormona antidiurética; vasopresina), el efecto diurético de estos compuestos es aún mayor. En estados anefréticos, la acción de estos compuestos es especialmente útil. Ilustrativamente, los compuestos PGA son útiles para aliviar y corregir casos de edema que resultan, por ejemplo, de quemaduras superficiales extensas, y en el tratamiento del shock. Para estos propósitos, los compuestos PGA se administran primero preferiblemente por inyección intravenosa a una dosis que varía de 10 a 1000 μg por kg de peso corporal o por infusión intravenosa a una dosis que varía de 0.1 a 20 μg por kg de peso corporal por minuto hasta que se obtiene el efecto deseado. Las dosis subsiguientes se administran por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o por infusión a una dosis que varía de 0.05 a 2 mg por kg de peso corporal por día.

5

10

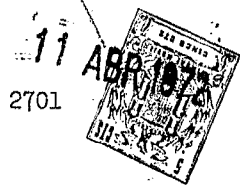
15

Los compuestos PGE y PGB promueven y aceleran el desarrollo de células epidérmicas y de queratina en animales, incluyendo seres humanos, animales domesticados útiles, animales domésticos, especies de zoológico y animales de laboratorio. Para este propósito, estos compuestos son útiles para promover y acelerar la curación de piel que ha sido dañada, por ejemplo, por quemaduras, heridas, y abrasiones y después de la cirugía. Estos compuestos son también útiles para promover y acelerar la adherencia y desarrollo de autoinjertos de piel, especialmente pequeños y profundos, (Davis) que se destinan para cubrir áreas sin piel por crecimiento excéntrico subsiguiente en vez de usar un injerto grande inicialmente, y

20

25

30



1

para retardar el rechazo de autoinjertos.

5

10

15

20

25

30

Para estos propósitos, estos compuestos se administran preferiblemente en forma tópica en o cerca del sitio en donde se desea el crecimiento de células y formación de queratina, ventajosamente como un líquido en aerosol o pulverizador de polvo micronizado, o como una solución acuosa isotónica en el caso de los apósitos húmedos o como una loción, crema o ungüento en combinación con los diluentes farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, por ejemplo, cuando hay una pérdida substancial de líquidos como en el caso de quemaduras extensas o pérdidas de piel debidas a otras causas, es ventajosa la administración sistémica, por ejemplo, por inyección intravenosa o infusión, separada o en combinación con las infusiones usuales de sangre, plasma o substitutos del mismo. Las vías alternativas de administración son las subcutánea o intramuscular cerca del sitio, oral, sublingual, bucal, rectal o vaginal. La dosis exacta depende de factores tales como las vías de administración y la edad, peso y afección del paciente. Para ilustrar, un apósito húmedo para aplicación local a quemaduras de segundo y/o tercer grado de áreas superficiales de 5 a 25 centímetros cuadrados implicaría ventajosamente el uso de una solución acuosa isotónica que contenga de uno a 500 µg/ml del compuesto PGB o varias veces dicha concentración del compuesto PGE.. Especialmente para uso tópico, estas prostaglandinas son útiles en combinación con antibióticos, por ejemplo, gentamicina, neomicina, polimixina B, bacitracina, espectinomina y oxitetraciclina, con otros



1

antibacterianos, por ejemplo, clorhidrato de mafenida, sulfadiazina, cloruro de furazolio, y nitrofurazona y con corticosteroides, por ejemplo, hidrocortisona, prednisona, metilprednisona, y fluprednisona, usándose cada uno de estos en combinación a la concentración usual adecuada para su uso por sí solo.

5

Los nuevos compuestos tipo PGE de Fórmula II, los nuevos compuestos tipo PGF_{α} y tipo PGF_{β} de Fórmula III y IV, los nuevos compuestos tipo PGA de Fórmula V y los nuevos compuestos tipo PGB de Fórmula VI, 16- y 16,16-disustituídos produce cada uno las respuestas biológicas antes descritas para los compuestos PGE, PGF_{α} , PGF_{β} , PGA y PGB, respectivamente, y cada uno de estos nuevos compuestos en consecuencia es útil para los propósitos correspondientes antes descritos, y se usan para los mismos de la misma manera anteriormente descrita.

10

15

Los conocidos compuestos PGE, PGF_{α} , PGF_{β} , PGA y PGB, producen uniformemente múltiples respuestas biológicas aún a bajas dosis. Por ejemplo, PGE_1 y PGE_2 producen ambos vasodilatación y estimulación del músculo liso al mismo tiempo que ejercen actividad antilipolítica. Además, para muchas aplicaciones, las nuevas prostaglandinas tienen una actividad biológica de duración inconveniente corta. En contraste sorprendente, los nuevos análogos de prostaglandina de Fórmulas I a VI son substancialmente más específicas en relación a la potencia de producir respuestas biológicas tipo prostaglandina y tienen una actividad biológica de duración substancialmente más larga. Por lo tanto, cada uno de estos nuevos análogos

20

25

30



1

de prostaglandina es útil en lugar de una de las correspondientes prostaglandinas conocidas antes mencionadas en por lo menos uno de los propósitos farmacológicos antes indicados para los últimos, y es sorprendente e inesperadamente más útil para dicho propósito debido a que tiene un espectro de actividad biológica diferente y más estrecho que las prostaglandinas conocidas, y por lo tanto es más específico en su actividad y produce menos y menores efectos secundarios indeseables que las prostaglandinas conocidas. Además, debido a su actividad prolongada, pueden usarse frecuentemente para obtener el resultado deseado menos y menores dosis del nuevo análogo de prostaglandina.

5

10

15

20

Otra ventaja de los nuevos compuestos de esta invención, especialmente los compuestos preferidos, definidos anteriormente, comparados con las prostaglandinas conocidas, es que estos nuevos compuestos se administran eficazmente por vía oral, sublingual, intravaginal, bucal o rectal, además de los métodos usuales de inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión indicados anteriormente para los usos de las prostaglandinas conocidas. Estas cualidades son ventajosas debido a que facilitan mantener niveles uniformes de estos compuestos en el organismo, con menos dosis, más cortas o más pequeñas, y hacer posible la autoadministración por el paciente.

25

Los compuestos tipo PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, $PGF_{2\beta}$, PGA_2 , y PGB_2 , 16- y 16,16-di-substituidos abarcados por las Fórmulas I-VI, se usan para los propósitos antes descritos en la forma de ácido libre, en

30



1
5
la forma éster, o en la forma de sal farmacológicamente aceptable. Cuando se usa la forma éster, el éster es cualquiera de aquellos dentro de la definición anterior de R_1 . Sin embargo, se prefiere que el éster sea alquilo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive. De estos alquilo, metilo y etilo son especialmente preferidos para la absorción óptima del compuesto por el organismo o por el animal experimental.

10
Las sales farmacológicamente aceptables de estos compuestos de Fórmulas I-VI útiles para los propósitos antes descritos son aquellas con cationes metálicos, amonios, cationes amina, o cationes de amonio cuaternario, farmacológicamente aceptables.

15
Los cationes metálicos especialmente preferidos son aquellos derivados de metales alcalinos, por ejemplo, litio, sodio y potasio, y de 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.

20
25
30
Los cationes amina farmacológicamente aceptables son aquellos derivados de aminas primarias, secundarias o terciarias. Ejemplos de aminas adecuadas son metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, diciclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, α -feniletilamina, β -feniletilamina, etilendiamina, dietilentriamina, y semejantes aminas alifáticas, cicloalifáticas y aralifáticas que contienen hasta e inclu-



1

yendo unos 18 átomos, como también aminas eterocíclicas, 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-butil-etanolamina, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, tris(hidroxi-metil)aminometano, N-fenil-etanolamina, N-(p-t-amilfenil)dietanolamina, galactamina, N-metil-glucamina, N-metilglicosamina, efedrina, fenilefrina, epinefrina, procaína y semejantes.

5

10

15

Ejemplos de cationes amonio cuaternario farmacológicamente aceptables son tetrametilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio, feniltriethylamonio y semejantes.

20

Como se expuso anteriormente, los compuestos de Fórmulas I-VI se administran por distintas vías para los distintos propósitos; por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral, intravaginal, rectal, bucal, sublingual, tópica, y para acción prolongada en la forma de implantaciones estériles.

25

Para inyección o infusión intravenosa, se prefieren las soluciones isotónicas acuosas estériles. Para este propósito, se prefiere debido a la aumentada solubilidad en agua de que R_1 en los compuestos de Fórmula I-VI sea hidrógeno o un catión farmacológicamente aceptable. Para una inyección subcutánea o intramuscular, se

30



1

usan soluciones o suspensiones estériles de la forma ácido, sal o éster en medios acuosos o no acuosos. Para administración oral o sublingual se usan tabletas, cápsulas y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y soluciones simples, con los vehículos farmacéuticamente usuales. Para administración rectal o vaginal, se usan supositorios preparados de una manera conocida en la materia. Para implantaciones en el tejido, se usa una tableta o cápsula de caucho de silicona estéril u otro objeto que contiene o está impregnado con la substancia.

5

10

Los compuestos tipo PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, $PGF_{2\beta}$, PGA_2 y PGB_2 , 16- y 16,16-di-substituidos abarcados por las Fórmulas I-VI se producen por las reacciones y procedimientos descritos y ejemplificados más adelante.

15

Los nuevos ácidos y ésteres tipo 16-alkil y 16,16-dialquil PGE_2 de Fórmula II se preparan por la secuencia de transformaciones mostradas en los Cuadros A y B en donde las Fórmulas VII a XVIII y II, incluyen los compuestos ópticamente activos mostrados y los compuestos racémicos de esas fórmulas y las imágenes ópticas de las mismas. También en los Cuadros A y B, R_2 y R_3 son hidrógeno, metilo o etilo, con la condición de que por lo menos uno de R_2 y R_3 no sea hidrógeno; R_4 es (1) $\text{-C}(=\text{O})\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}(\text{T})_s$, en donde T es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, o nitro, y s es cero a 5 inclusive, con la condición de que no más de dos T sean distinto de alquilo, y que el número total de átomos de carbono en

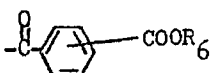
20

25

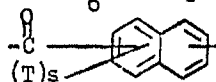
30



1


las T no exceda de 10 átomos de carbono; (2) 

en donde R₆ es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive;

(3)  (T)s en donde T y s se definen como anterior-

5

mente; o (4) acetilo; R₇ es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos

de carbono inclusive; THP es tetrahidropiraniolo; y  indica

unión del hidroxilo en configuración alfa o beta. En el Cuadro B

los nuevos compuestos tipo PGE₂ de esta invención están abarcados

por la Fórmula II.

10

Los diversos compuestos tipo PGF_{2α} y tipo PGF_{2β} abarcados por las Fórmulas III y IV se preparan por reducción del carbonilo de los correspondientes compuestos tipo PGE₂. Por ejemplo, la reducción del carbonilo de 16-metil-PGE₂ produce una mezcla de 16-metil-PGF_{2α} y 16-metil-PGF_{2β}.

15

Esas reducciones del carbonilo en el anillo se llevan a cabo por métodos conocidos en la materia para las reducciones del carbonilo del anillo de conocidos derivados del ácido prostanoico. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., Arkiv Kemi 19, 563 (1963), Acta Chem. Scand. 16, 969 (1962), y Especificación Británica No.

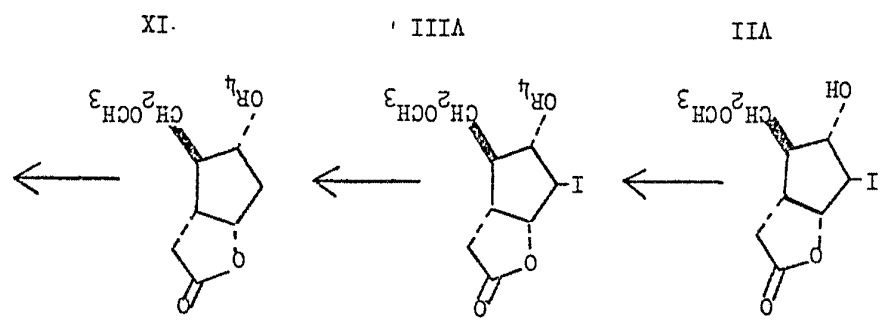
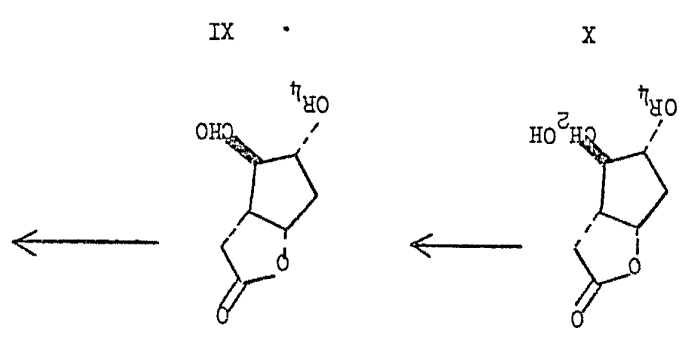
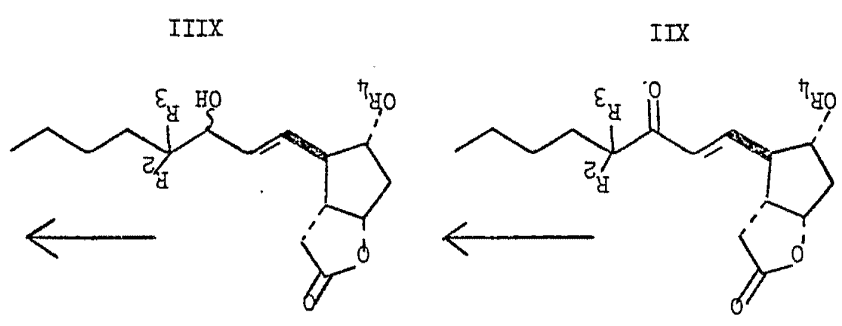
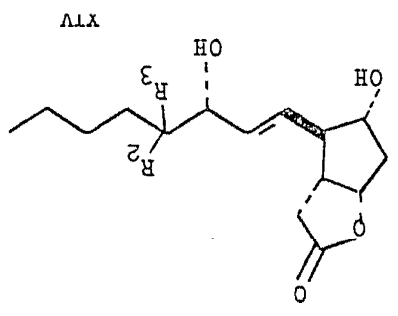
20

1,097,533. Se usa cualquier agente reductor que no reaccione con los dobles enlaces carbono-carbono o grupos éster. Agentes reactivos preferidos son hidruro de (tri-t-butoxi)aluminio y litio, los borohidruros metálicos, especialmente borohidruros de sodio, potasio y zinc, y los trialcóxiborohidruros metálicos, por ejemplo,

25

trimetoxiborohidruro de sodio. Las mezclas de productos de reducción alfa y beta hidroxiladas se separan en los isómeros alfa y beta

30



QUADRO A

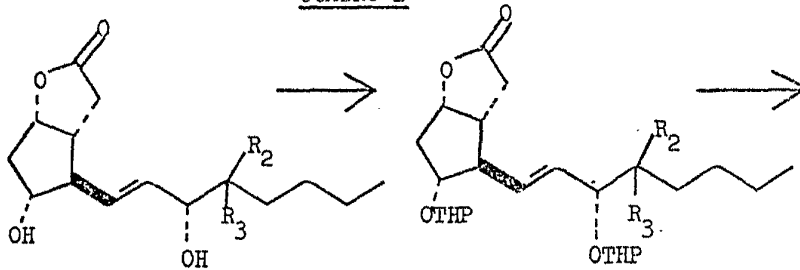


401665



CUADRO B

1

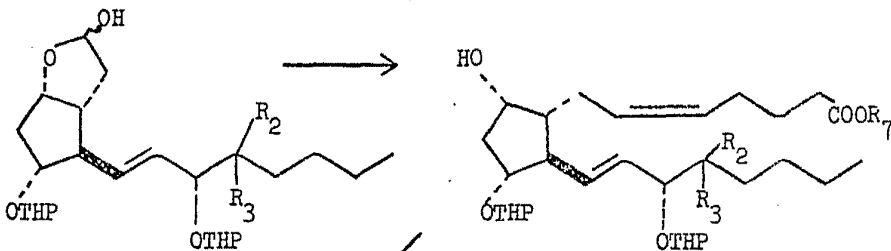


5

XIV

XV

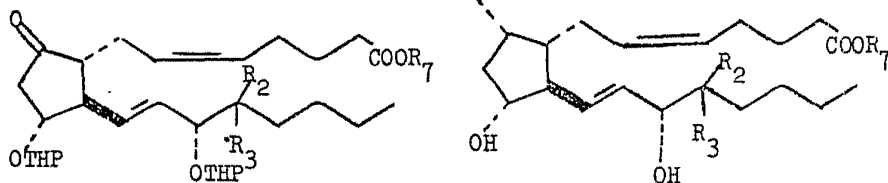
10



XVI

XVII

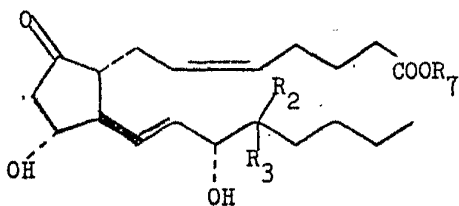
15



XVIII

III

20



25

II

30



1
individuales por métodos conocidos en la materia para la separación de pares análogos de conocidos derivados de isómeros del ácido prostanoico. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., citado anteriormente, 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 normal como en fase inversa, cromatografía en capa delgada preparativa, y procedimientos de distribución en contracorriente.

5
10 Los diversos compuestos tipo PGA_2 abarcados por la Fórmula V se preparan por deshidratación ácida de los correspondientes compuestos tipo PGE_2 . Por ejemplo, la deshidratación ácida de 16-etil- PGE_2 produce 16-etil- PGA_2 .

15 Estas deshidrataciones ácidas se llevan a cabo por métodos conocidos en la materia para las deshidrataciones ácidas de derivados conocidos del ácido prostanoico. Ver, por ejemplo, Pike y col., Proc. Nobel Symposium II, Estocolmo (1966), Interscience Publishers, New York, pág. 162-163 (1967); y Especificación Británica 1,097,533. Los ácidos preferidos para esta deshidratación ácida son los ácidos alcanoicos de 2 a 6 átomos de carbono inclusive, especialmente ácido acético. También son útiles como reactivos para esta deshidratación ácida, las soluciones acuosas diluídas de ácidos minerales, por ejemplo, ácido clorhídrico, especialmente en presencia de un diluyente solubilizante, por ejemplo, tetrahidrofurano, aunque estos reactivos pueden producir la hidrólisis parcial de un reactivo éster.

20
25
30



1

Los distintos compuestos tipo 16-alquil y 16,16-dialquil PGB₂ abarcados por la Fórmula VI. se preparan por deshidratación básica de los correspondientes compuestos tipo PGE, o por contacto de los correspondientes compuestos tipo PGA. con una base. Por ejemplo, tanto el 16,16-dimetil-PGE₂ como el 16,16-dimetil-PGA₂ producen por tratamiento con una base el 16,16-dimetil-PGB₂.

5

Estas deshidrataciones básicas y migraciones del doble enlace se llevan a cabo por métodos conocidos en la materia para reacciones similares para derivados conocidos del ácido prostanoico. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., J. Biol. Chem. 238, 3555 (1963). La base es cualquiera cuya solución acuosa tenga un pH mayor de 10. Bases preferidas son los hidróxidos de metales alcalinos. Es adecuado como medio de reacción una mezcla de agua y suficiente cantidad de un alcohol hidrosoluble para dar una mezcla de reacción homogénea. El compuesto tipo PGE o tipo PGA se mantiene en dicho medio de reacción hasta que no se forma más compuesto tipo PGB, lo cual se demuestra por la absorción de luz ultravioleta característica cercana a 278 mμ del compuesto tipo PGB.

10

15

Las distintas transformaciones de los compuestos tipo PGE₂ de Fórmula II en los correspondientes compuestos tipo PGF_{2α} de Fórmula III, PGF_{2β} de Fórmula IV, PGA₂ de Fórmula V y PGB₂ de Fórmula VI, se muestran en el Cuadro C, en donde R₂, R₃, R₇ y ~ se definen como anteriormente.

20

Observando el Cuadro A, se aclararán las etapas para preparar los intermediarios de Fórmula VII a XIII y de éstos el diol de

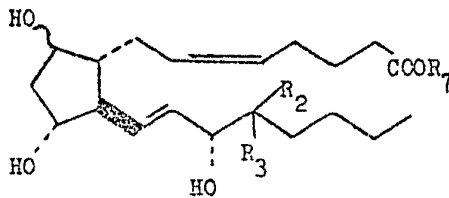
25

30



1

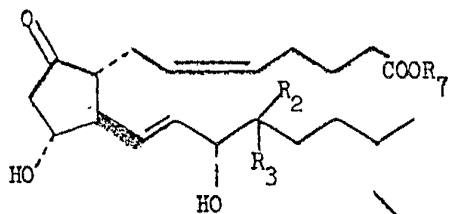
5



III y IV

reducción del carbonilo

10

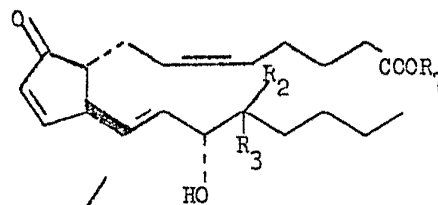


II

ácido

15

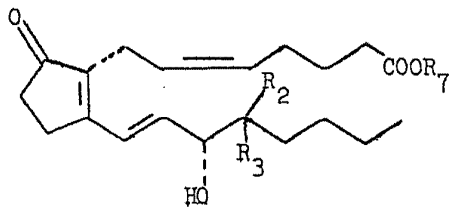
base



V

20

base



VI

25

30

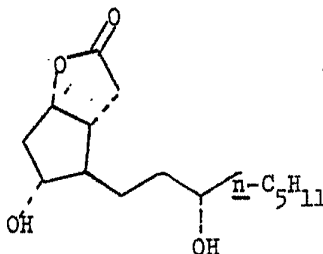


1

lactona tricíclica de Fórmula XIV.

Previamente, la preparación de un diol de lactona bicíclica intermediario de la fórmula

5



10

fué informado por E. J. Corey y col., J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), y luego fué expuesto en una forma ópticamente activa por E. J. Corey y col., J. Am. Chem. Soc. 92, 397 (1970). La conversión de este intermediario en PGE₂ y PGF_{2α}, ya sea en forma racémica u ópticamente activa, fué expuesta en esas publicaciones.

15

La yodolactona de Fórmula VII en el Cuadro A es conocida en la materia (ver Corey y col., anterior). Se encuentra disponible ya sea en forma racémica u ópticamente activa (+ o -). Para productos racémicos, se usa la forma racémica. Para prostaglandinas de configuración natural, se usa la forma levógira (-).

20

El compuesto de Fórmula VIII (Cuadro A) lleva una mitad R₄O- en la posición 4 en donde R₄ se define como anteriormente. Al preparar el compuesto de Fórmula VIII reemplazando el hidrógeno del grupo hidroxilo de la posición 4 por el grupo acilo R₄, se usan métodos conocidos en la materia. De este modo, un ácido aromático de la fórmula R₄OH, en donde R₄ es como se definió anterior-

25

30



1

mente, por ejemplo ácido benzoico, se hace reaccionar con el compuesto de Fórmula VII en presencia de un agente deshidratante, por ejemplo, ácido sulfúrico, cloruro de zinc, o cloruro de fosforilo; o se usa un anhídrido del ácido aromático de la fórmula $(R_4)_2O$, por ejemplo anhídrido benzoico.

5

Sin embargo, preferiblemente, se hace reaccionar un haluro de acilo R_4Cl , por ejemplo cloruro de benzoilo, con el compuesto de Fórmula VII en presencia de un compuesto que retira el cloruro de hidrógeno, por ejemplo, una amina terciaria tal como piridina, trietilamina y semejantes. La reacción se lleva a cabo bajo una variedad de condiciones usando procedimientos generalmente conocidos en la materia. En general, se emplean condiciones moderadas, por ejemplo 20-60° C., poniendo en contacto los reactivos en un medio líquido, por ejemplo el exceso de piridina o un solvente inerte tal como benceno, tolueno o cloroformo. El agente acilante se usa ya sea en cantidad estequiométrica o en exceso.

10

15

Los siguientes ejemplos de R_4 se encuentran disponibles como ácidos (R_4OH) , anhídridos $[(R_4)_2O]$, o cloruros de acilo (R_4Cl) : benzoilo; benzoilo sustituido, por ejemplo (2-, 3- o 4-)—metilbenzoilo, (2-, 3-, o 4-)etilbenzoilo, (2-, 3- o 4-)isopropilbenzoilo, (2, 3-, o 4-)t-butilbenzoilo, 2,4-dimetilbenzoilo, 3,5-dimetilbenzoilo, 2-isopropiltoluido, 2,4,6-trimetilbenzoilo, pentametilbenzoilo, α -fenil-(2-, 3-, o 4-)toluido, (2-, 3-, o 4-)fenetilbenzoilo, 2-, 3-, o 4-nitrobenzoilo, (2,4- 2,5- o 3,5)-dinitrobenzoilo, 3,4-dimetil-2-nitrobenzoilo, 4,5-dimetil-2-

20

25

30



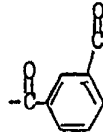
1

nitrobenzoilo, 2-nitro-6-fenetilbenzoilo, 3-nitro-2-fenetilbenzoilo; ftaloilo mono-esterificado, por ejemplo, $\text{-C(=O)-C(=O)-O-CH}_3$,



lo, por ejemplo $\text{-C(=O)-O-C}_2\text{H}_5$, o tereftaloilo, por ejemplo

5



$\text{-C(=O)-O-C}_4\text{H}_9$; (1- o 2-)naftoilo; naftoilo substituído, por ejemplo (2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-)metil-1-naftoilo, (2- o 4-)etil-1-naftoilo, 2-isopropil-1-naftoilo, 4,5-dimetil-1-naftoilo, 6-isopropil-4-metil-1-naftoilo, 8-bencil-1-naftoilo, (3-, 4-, 5-, u 8-)nitro-1-naftoilo, 4,5-dinitro-1-naftoilo, (3-, 4-, 6-, 7-, u 8-)metil-1-naftoilo, 4-etil-2-naftoilo y (5- u 8-)nitro-2-naftoilo; y acetilo. Por lo tanto, puede emplearse cloruro de benzoilo, cloruro de 4-nitrobenzoilo, cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo y semejantes,

10

15

es decir, los compuestos R_4Cl correspondientes a los grupos R_4 anteriores. Si no se encuentra disponible el cloruro de acilo, se prepara a partir del ácido correspondiente y pentacloruro de fósforo de una manera conocida en la materia. Se prefiere que el reactivo R_4OH , $(\text{R}_4)_2\text{O}$, o R_4Cl no tenga substituyentes bloqueadores y voluminosos, por ejemplo butilo terciario, en ambos átomos de carbono del anillo adyacente al lugar en que se adhiere el carbonilo.

20

25

El compuesto de Fórmula IX se obtiene a continuación por desyodación de VIII usando un reactivo que no reaccione con el anillo lactona o la mitad OR_4 , por ejemplo, polvo de zinc, hidruro de sodio, hidrazina-paladio, hidrógeno y nickel de Raney o platino, y semejantes. Especialmente preferido es el hidruro de tributil-estaño

30



1 en benceno a unos 25° C con 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo) como iniciador.

5 El compuesto de Fórmula X se obtiene por desmetilación de IX con un reactivo que no ataque la mitad OR₄, por ejemplo trichloruro o tribromuro de boro. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente inerte alrededor de 0-5° C.

10 El compuesto de Fórmula XI se obtiene por oxidación del -CH₂OH de X a -CHO, evitando la descomposición del anillo lactona. Util para este propósito son dicromato-ácido sulfúrico, reactivo de Jones, tetraacetato de plomo, y semejantes. Especialmente preferido es el reactivo de Collins (piridina-CrO₃) a unos 0-10° C.

25 El compuesto de Fórmula XII se obtiene por alquilación de Wittig de XI, usando el derivado sódico del dimetil-2-oxoheptilfosfonato. La trans enona lactona se obtiene estereoespecíficamente [ver D. H. Wadsworth y col., J. Org. Chem. Vol. 30, p. 680 (1965)].

20 El compuesto de Fórmula XIII se obtiene como una mezcla de isómeros alfa y beta por reducción de XII. Para esta reducción, se hace uso de cualquiera de los conocidos agentes reductores del carbonilo cetónico que no reduzca los grupos éster o ácido o los dobles enlaces carbono-carbono cuando lo último es indeseable. Ejemplos de estos agentes son los borohidruros metálicos, especialmente borohidruros de sodio, potasio y zinc, hidruro de (tri-t-butoxi)aluminio y litio, trialcoxi-borohidruros metálicos, 25 por ejemplo, trimetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de litio,



1
hidruro de diisobutilaluminio, y cuando no es un problema la reducción del doble enlace carbono-carbono, los boranos, por ejemplo, disiamilborano.

5
Para la producción de compuestos tipo PG de configuración natural, la forma alfa deseada del compuesto de Fórmula XIII se separan del isómero beta por cromatografía sobre sílica gel.

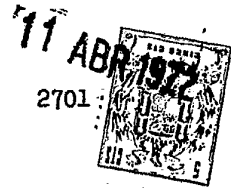
El compuesto de Fórmula XIV se obtiene luego por deacilación de XIII con un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio en metanol a unos 25° C.

10
Las transformaciones de los compuestos de Fórmula XIV en compuestos tipo PGE₂ de Fórmula II y compuestos tipo PGF_{2α} de Fórmula III se muestran en el Cuadro B.

25
El bis(tetrahidropiranyl) éter XV se obtiene por reacción del diol de Fórmula XIV con dihidropirano en un solvente inerte, por ejemplo, cloruro de metileno, en presencia de un agente condensador de ácido tal como un ácido p-toluenosulfónico. El dihidropirano se usa en exceso, preferiblemente de 4 a 10 veces la cantidad teórica. La reacción se completa normalmente en 15-30 minutos a 20-30° C.

20
El lactol XVI se obtiene por reducción de la lactona de Fórmula XV sin reducir el grupo 13,14-etilénico. Para este propósito, se usa hidruro de diisobutilaluminio. La reducción se realiza preferiblemente de -60 a -70° C.

25
El compuesto de Fórmula XVII se obtiene por la reacción de Wittig, usando un reactivo de Wittig derivado del bromuro de



1

4-carboxi-butiltrifenilfosfonio y sodio-dimetil-sulfinilcarbanida, junto con el lactol de Fórmula XVI a unos 25° C. Este compuesto de Fórmula XVII sirve como un intermediario para preparar tanto el producto tipo $\text{PGF}_{2\alpha}$ como el de tipo PGE_2 .

5

El compuesto tipo $\text{PGF}_{2\alpha}$ de Fórmula III se obtiene por hidrólisis de los grupos tetrahidropiraniilo del compuesto de Fórmula XVII, por ejemplo, con metanol/ácido clorhídrico o con ácido acético/agua/tetrahidrofurano a 40-55° C., evitando de este modo la formación como subproducto de los compuestos tipo PGA_2 .

10

Para preparar los compuestos tipo PGE_2 de Fórmula II, el bis(tetrahidropiraniil) éter de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Fórmula XVII) se oxida en la posición 9-hidroxi, preferiblemente con reactivo de Jones. Finalmente los grupos tetrahidropiraniilo se reemplazan por hidrógeno, mediante hidrólisis como en la preparación del producto tipo $\text{PGF}_{2\alpha}$.

15

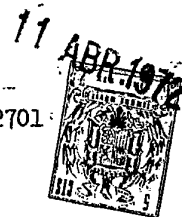
Cuando el reactivo de Wittig para la preparación del compuesto de Fórmula XVII es un éster de ácido carboxílico, es decir, el haluro de fosfonio es de la fórmula $\text{Br}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{COOR}_7$ en donde R_7 es alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, los correspondientes grupos éster se encuentran presentes en los productos finales tipo $\text{PGF}_{2\alpha}$ o PGE_2 .

20

Como se expuso anteriormente, los procesos de los Cuadros B y C que utilizan los intermediarios del Cuadro A, llevan ya sea a los ácidos (R_7 es hidrógeno) o a los ésteres alquílicos (R_7 es alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive). Cuando se ha preparado un ácido tipo PG 16- o 16,16-di-substituído de Fórmula I-VI

25

30



1

y se desea un éster alquílico, la esterificación se consigue ventajosamente por la interacción del ácido con el diazohidrocarburo apropiado. Por ejemplo, cuando se usa diazometano, se producen los ésteres metílicos. El uso similar de diazoetano, diazobutano y 1-diazo-2-etilhexano, por ejemplo, produce los ésteres etílico, butílico y 2-etilhexílico, respectivamente.

5

10

La esterificación con diazohidrocarburos se lleva a cabo mezclando una solución del diazohidrocarburo en un solvente inerte adecuado, preferiblemente éter etílico, con el residuo ácido, ventajosamente en el mismo o un diluyente inerte diferente. Después de completar la reacción de esterificación, este 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 no sea mayor del necesario para efectuar la esterificación deseada, preferiblemente de uno a diez minutos aproximadamente, para evitar cambios moleculares indeseados. Los Diazohidrocarburos son conocidos en la materia o pueden prepararse por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, Organic Reactions, John Wiley y Sons, Inc., New York, N.Y., Vol. 8, pág. 389-394. (1954).

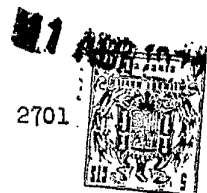
15

20

25

Un método alternativo para esterificar la mitad carboxilo de los compuestos tipo PG consiste en transformar el ácido libre en la correspondiente sal de plata, seguida por interacción de la sal con un yoduro de alquilo. Ejemplos de yoduros adecuados son yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de butilo, yoduro de isobutilo,

30



1

yoduro de butilo-terciario y semejantes. Las sales de plata se preparan por métodos convencionales, por ejemplo, disolviendo el ácido en amoníaco acuoso diluído frío, evaporando el exceso de amoníaco a presión reducida, y luego agregando la cantidad estequiométrica de nitrato de plata.

5

Los compuestos finales de Fórmula I-VI preparados por los procesos de esta invención, en la forma ácido libre, se transforman en las sales farmacológicamente aceptables por neutralización con cantidades apropiadas de la base inorgánica u orgánica correspondiente, ejemplos de los cuales corresponde a los cationes y aminas antes mencionados. Estas transformaciones se 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 de amonio, sales, 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 Fórmula I-VI 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 produce una solución de la sal sódica. La evaporación del agua o adición de un solvente hidrosoluble de moderada polaridad, por ejemplo, un alcohol inferior o una alcanona inferior, produce la sal inorgánica sólida si esa forma es la deseada.

10

15

20

25

30



1

Para producir una amino sal, el ácido de Fórmula I-VI se disuelve en un solvente apropiado de ya sea moderada o baja polaridad. Ejemplos del primero son etanol, acetona y acetato de etilo. Ejemplos del último son éter etílico 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 con el agregado de un diluyente miscible de baja polaridad o por evaporación. Si la amina es relativamente volátil, cualquier exceso puede eliminarse fácilmente por evaporación. Se prefiere usar cantidades estequiométricas de las aminas menos volátiles.

5

10

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

15

Se encuentran dentro del alcance de esta invención, tanto la forma ópticamente activa como racémica de los compuestos tipo PG 16- y 16,16-di-substituídos. Como se expuso anteriormente, los intermediarios racémicos, por ejemplo, el aldehído racémico de Fórmula XI, cuando se hace reaccionar con fosfonatos de Wittig racémicos, llevan a productos racémicos. Los intermediarios ópticamente activos llevan a productos ópticamente activos. Si se desea, los productos racémicos se separan de los productos ópticamente activos por resolución, utilizando procedimientos conocidos en la materia. Por ejemplo, un compuesto ácido libre de Fórmula I-VI

20

25

30



1 :

5

10

15

20

25

30

se resuelve haciendo reaccionar dicho ácido libre por procedimientos generales conocidos con una base ópticamente activa, por ejemplo, brucina o estricnina para dar una mezcla de dos diastereoisómeros que se separan por procedimientos generales conocidos, por ejemplo, cristalización fraccionada, para dar las sales diastereoisómeras separadas. El ácido ópticamente activo de Fórmula I a VI se obtiene luego por tratamiento de la sal con un ácido por procedimientos generales conocidos.

Aquellos productos, racémicos u ópticamente activos, que muestran por ensayos biológicos selectivos tener la mayor actividad biológica son los más útiles para los propósitos aquí descritos. Por ejemplo, la estimulación del músculo liso se indica en ensayos sobre segmentos del músculo liso (ver J.R. Weeks, y col., Journal of Applied Physiology 25, (No. 6), 783 (1968); y la actividad antisecretora se indica en ensayos in vivo con animales de laboratorio (ver A. Robert, "Antisecretory Property of Prostaglandins", Prostaglandin Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology, Interscience, 1968, pág. 47-54).

DESCRIPCION DE LAS FORMAS PREFERIDAS

La invención puede entenderse más completamente con los siguientes ejemplos y preparaciones:

Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Los espectros de absorción infrarrojos se registran en un espectrofotómetro infrarrojo Perkin-Elmer modelo 421. Excepto cuando se especifica lo contrario, se usan muestras sin diluir

01 ABR 1972



1

(puras).

5

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registran en un espectrofotómetro Varian A-60. en soluciones de deuterio-cloroformo con tetrametilsilano como un standard interno (hacia abajo en el campo magnético).

Los datos del espectro de masa se obtienen en un Espectrómetro de Masa de Alta Resolución de Consolidated Electrodynamic Corporation Modelo 21-110 B.

10

"Salmuera" en la forma aquí usada se refiere a una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

Preparación 1 γ -Lactona del Acido 3 α -Benzoiloxi-5 α -hidroxio-4-yodo-2 β -metoximetilciclopentanoacético (Fórmula VIII: R₄ es benzoilo).

15

Observar el Cuadro A. A una mezcla de yodolactona VII ópticamente activa levógira (-) [E. J. Corey y col., J. Am. Chem. Soc. Vol. 92, pág. 397 (1970), 75 g] en 135 ml de piridina seca en una atmósfera de nitrógeno, se agregan 30.4 ml de cloruro de benzoilo con enfriamiento para mantener la temperatura alrededor de los 20-40° C. Se continúa revolviendo durante 30 minutos adicionales. Se agrega alrededor de 250 ml de tolueno y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en un litro de acetato de etilo, se lava con ácido sulfúrico al 10%, salmuera, carbonato de sodio saturado acuoso y salmuera. La solución de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida para dar un aceite, 95 g. La cristalización del aceite produce el

20

25

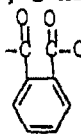
30



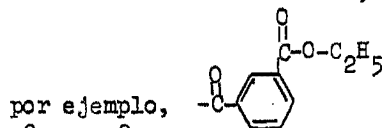
1

compuesto del título, punto de fusión 84-86° C.; $[\alpha]_D + 7^\circ$ (CHCl₃);
absorciones en el espectro infrarrojo a 1768, 1722, 1600, 1570,
1490, 1275, 1265, 1180, 1125, 1090, 1060, 1030, y 710 cm⁻¹; y picos
de resonancia magnética nuclear a 2.1-3.45, 3.3, 3.58, 4.38, 5.12,
5.51, 7.18-7.58, y 7.83-8.05 δ.

5

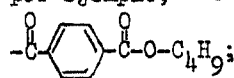
Siguiendo los procedimientos de la Preparación 1, la yo-
dolactona ópticamente activa de Fórmula VII se transforma en un
compuesto de Fórmula VIII usando en lugar de cloruro de benzoilo,
un reactivo R₄Cl, en donde R₄ es benzoilo substituído, por ejemplo,
(2-, 3- o 4-)metilbenzoilo, (2-, 3-, o 4-)etilbenzoilo, (2-, 3-, o
4-)isopropilbenzoilo, (2-, 3-, o 4-)t-butilbenzoilo, 2,4-dimetil-
benzoilo, 3,5-dimetilbenzoilo, 2-isopropiltoluido, 2,4,6-trimetil-
benzoilo, pentametilbenzoilo, α-fenil-(2-, 3-, o 4-)toluido, 2-,
3-, o 4-fenetilbenzoilo, 2-, 3-, o 4-nitrobenzoilo, (2,4-, 2,5-,
o 3,5-)dinitrobenzoilo, 3,4-dimetil-2-nitrobenzoilo, 4,5-dimetil-2-
nitrobenzoilo, 2-nitro-6-fenetilbenzoilo, 3-nitro-2-fenetilbenzoilo;
ftaloilo mono-esterificado, por ejemplo  isoftaloilo,

15



o tereftaloilo, por ejemplo,

20



(1- o 2-)naftoilo; naftoilo substituído, por
ejemplo, (2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-)metil-1-naftoilo, (2- o 4-)etil-
1-naftoilo, 2-isopropil-1-naftoilo, 4,5-dimetil-1-naftoilo, 6-iso-
propil-4-metil-1-naftoilo, 8-bencil-1-naftoilo, (3- 4-, 5- u 8)ni-
tro-1-naftoilo, 4,5-dinitro-1-naftoilo, (3-, 4-, 6-, 7- u 8-(metil-
1-naftoilo, 4-etil-2-naftoilo y (5- u 8-)nitro-2-naftoilo; y acetilo.

25

30



1

Siguiendo los procedimientos de la Preparación 1, pero reemplazando ésta yodolactona ópticamente activa de Fórmula VII por el compuesto racémico de dicha fórmula y la imagen óptica de la misma, y empleando ya sea cloruro de benzoilo o cada uno de los reactivos R_4Cl expuestos anteriormente, se obtiene el correspondiente compuesto racémico de Fórmula VIII.

5

Preparación 2 γ -Lactona del Acido 3α -Benzoiloxi- 5α -hidroxio- 2β -metoxi-metilciclopentanoacético... (Fórmula XI: R_4 es benzoilo).

10

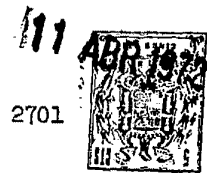
Observar el Cuadro A. A una solución del compuesto benzoxi de Fórmula VIII ópticamente activo (Preparación 1, 60 g) en 240 ml de benceno seco se agregan 2,2'-azobis-(2-metil-propionitrilo) (aproximadamente 60 mg)... La mezcla se enfría hasta $15^{\circ}C$ y se le agrega una solución de 75 g de hidruro de tributilestaño en 600 ml de éter, con agitación, a una velocidad tal para mantener reacción continua a alrededor de $25^{\circ}C$. Cuando la reacción se ha completado, según se demuestra por cromatografía en capa delgada, la mezcla se concentra a presión reducida hasta un aceite. El aceite se mezcla con 600 ml de Skellysolve B (hexanos isómeros) y 600 ml de agua y se revuelve durante 30 minutos... La capa acuosa, conteniendo el producto, se separa, luego se mezcla con 450 ml de acetato de etilo y suficiente cantidad de cloruro de sodio sólido para saturar la fase acuosa. La capa de acetato de etilo que ahora contiene el producto, se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra a presión reducida hasta un aceite, 39 g de

15

20

25

30



1

compuesto del título. Una muestra analítica produce $[\alpha]_D -99^\circ$ (CHCl_3); absorciones en el espectro infrarrojo a 1775, 1715, 1600, 1585, 1490, 1315, 1275, 1180, 1110, 1070, 1055, 1025, y 715 cm^{-1} ; picos de resonancia magnética nuclear a 2.15-3.0, 3.25, 3.34, 4.84-5.17, 5.17-5.4, 7.1-7.5, y 7.8-8.05 δ ; y picos en el espectro de masa a 290, 168, 105 y 77:

5

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 2, cada uno de los compuestos de Fórmula VIII ópticamente activos o racémicos que siguen a continuación de la Preparación 1 se transforma en el correspondiente compuesto de Fórmula IX ópticamente activo o racémico.

10

Preparación 3 γ -Lactona del Acido 3 α -Benzoiloxi-5 α -hidroxí-2 β -hidroxí-metilciclopentanoacético (Fórmula X: R_4 es benzoilo).

15

Observar el Cuadro A. A una solución fría (0-5° C) de lactona IX (Preparación 2, 20g) en 320 ml de cloruro de metileno bajo nitrógeno se agrega a una solución de 24.8 ml de tribromuro de boro en 320 ml de cloruro de metileno, gota a gota y con vigorosa agitación en un período de 50 minutos a 0-5° C. Se continúa revolviendo y enfriando durante 1 hora. Cuando la reacción es completa, según se muestra por cromatografía en capa delgada, se agrega cuidadosamente una solución de carbonato de sodio (78 g. monohidratado) en 200 ml de agua. La mezcla se revuelve a 0-5° C durante 10-15 minutos, se satura con cloruro de sodio, y se separa la capa de acetato de etilo. Las extracciones con acetato de etilo adicionales de

20

25

30



1

de la capa acuosa se mezclan con la solución principal de acetato de etilo. Las soluciones mezcladas se enjuagan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida hasta un aceite, 18.1 g del compuesto del título. Una muestra analítica tiene punto de fusión 116-118°C; $[\alpha]_D^{20} -80^\circ$ (CHCl₃); absorciones en el espectro infrarrojo a 3460, 1735, 1708, 1600, 1580, 1490, 1325, 1315, 1280, 1205, 1115, 1090, 1070, 1035, 1025, 730, y 720; y picos de resonancia magnética nuclear a 2.1-3.0, 3.58, 4.83-5.12, 5.2-5.45, 7.15-7.55, y 7.8-8.0 δ.

5

10

Siguiendo los procedimientos de la Preparación 3, cada uno de los compuestos de Fórmula IX ópticamente activos o racémicos que siguen a continuación de la Preparación 2 se transforman en el correspondiente compuesto hidroximetilo de Fórmula X ópticamente activo o racémico.

15

Preparación 4 γ-Lactona del Acido 3α-Benzoiloxi-2β-carboxaldehído-5α-hidroxi-ciclopentanoacético. (Fórmula XI: R₄ es benzoilo).

20

Observar el Cuadro A. A una mezcla de 150 ml de cloruro de metileno seco y el reactivo de Collins [J.C. Collins y col., Tetrahedron Lett. 3363 (1968), 28 g] a unos 10°C bajo nitrógeno se agregan, con vigorosa agitación, una solución fría (10°C) de la hidroximetil lactona X ópticamente activa (Preparación 3, 5.0 g) en 150 ml. de cloruro de metileno. Después de revolver 5 minutos más, se agregan unos 100 ml de benceno seco, la mezcla se filtra, y la solución se concentra a presión reducida. El volumen se lleva a alrededor de

25

30



1

150 ml con benceno. La solución del compuesto del título de Fórmula XI se usa directamente.

5

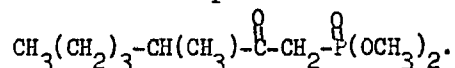
A partir de un proceso similar, se obtiene un aceite por concentración de la solución bencénica a presión reducida, el cual por trituración con éter, produce cristales del compuesto de Fórmula XI ópticamente activo, punto de fusión 115° C (descomposición); y teniendo picos de resonancia magnética nuclear a 1.8-3.7, 4.9-5.2, 5.54-5.77, 7.2-7.6, 7.7-8.0, y 9.8 δ.

10

Siguiendo los procedimientos de la Preparación 4, cada uno de los hidroximetil compuestos de Fórmula X ópticamente activos o racémicos que siguen a la Preparación 3 se transforma en el correspondiente aldehído de Fórmula XI ópticamente activo o racémico en donde R₄ es uno de los grupos R₄ enumerados después de la Preparación 1, por ejemplo 2-metilbenzoilo, pentametilbenzoilo, 2,5-dinitrobenzoilo, monometilftaloilo, 1-naftoilo, acetilo, y semejantes.

15

Ejemplo 1 2-Oxo-3-metilheptilfosfonato de dimetilo,



20

Se agrega lentamente n-butillitio (150 ml) a una solución de metilfosfonato de dimetilo (25.6 g) en 475 ml de tetrahydrofurano a unos -65° C. A la mezcla se agrega una solución de 2-metilhexanoato de etilo racémicos (18.4 g) en 50 ml de tetrahydrofurano, y la mezcla resultante se revuelve a -70° C durante 2 horas. Luego, se agregan 16 ml de ácido acético y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se mezcla con cloruro

25

30



1

de metileno (unos 400 ml) y agua (unos 50 ml), se agita y se separa. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La destilación produce el compuesto del título 16.7 g, punto de ebullición 126-129° C/1 mm.

5

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1 pero reemplazando el 2-metilhexanoato de etilo racémico por los ésteres etílicos de los isómeros (+) y (-) del ácido 2-metilhexanoico [ver P. A. Levene y col., J. Biol. Chem. 70, 211 (1926) y 84, 571 (1929)] se obtienen los correspondientes compuestos del título ópticamente activos (+) y (-).

10

Asimismo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero reemplazando el 2-metilhexanoato de etilo por el 2-hetilhexanoato de etilo ópticamente activo o racémico, se obtienen los correspondientes fosfonatos ópticamente activos o racémicos de la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$, es decir los homólogos del compuesto del título en donde el grupo 3-metilo se reemplaza por 3-etilo.

15

20

Ejemplo 2 γ -Lactona del Acido 3 α -Benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-4-metil-trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético (Fórmula XII: R₂ es hidrógeno, R₃ es metilo, y R₄ es benzoilo).

25

Observar el Cuadro A. Una solución de 2-oxo-3-metilheptilfosfonato de dimetilo racémico (Ejemplo 1, 7.9 g) en 36 ml de tetrahidrofurano se agrega, con agitación, a una suspensión fría (5° C) de hidruro de sodio (55%, 1.62 g) en 180 ml de tetrahidro-

30



1

furano. Luego la mezcla de reacción se revuelve a unos 25° C durante 2.5 horas, se enfría hasta -10° C. A la mezcla se le agrega una solución bencénica del aldehído XI ópticamente activo. (Preparación 4, 108 ml). Después de 1.5 horas, se agrega 1.8 ml de ácido acético y el tetrahidrofurano se destila al vacío. EL residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra a presión reducida. La cromatografía sobre sílica gel usando 25-30% de acetato de etilo en Skellysolve B (hexanos isómeros) para la elución produce los epímeros separados C-16 del compuesto del título de Fórmula XII.

5

10

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 2, usando el aldehído XI ópticamente activo, pero reemplazando el fosfonato racémico por cada uno de los fosfonatos ópticamente activos (+) y (-) que siguen al Ejemplo 1, se obtienen los correspondientes compuestos de Fórmula XII ópticamente activos.

15

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 2, pero reemplazando el aldehído XI por cada uno de los aldehídos de Fórmula XI ópticamente activos o racémicos expuestos a continuación de la Preparación 4, y usando ya sea el fosfonato ópticamente activo o racémico del Ejemplo 1 y lo que le sigue, se obtienen los correspondientes compuestos de Fórmula XII en donde R₄ corresponde a la mitad R₄ en el aldehído de Fórmula XI. De este modo, como en el Ejemplo 2, los aldehídos de Fórmula XI ópticamente activos, cuando se hacen reaccionar con un fosfonato racémico, cada uno produce un par de diastereoisómeros, es decir, 16-epímeros de XII,

20

25

30



1

los cuales se separan por métodos conocidos a los paritos en la materia, por ejemplo, por cromatografía sobre sílica gel. Los aldehidos ópticamente activos, al hacerse reaccionar con un fosfonato ópticamente activo, produce cada uno el correspondiente compuesto XII ópticamente activo. Los aldehidos de Fórmula XI racémicos, cuando se hacen reaccionar con un fosfonato racémico, produce cada uno dos pares de racematos de Fórmula XII que se pueden separar en pares separados de compuestos racémicos por métodos conocidos en la materia, por ejemplo, cromatografía sobre sílica gel. Los aldehidos racémicos, al hacerse reaccionar con un fosfonato ópticamente activo, produce cada uno un par de diastereoisómeros, que se pueden separar, por ejemplo, por cromatografía sobre sílica gel.

5

10

15

Asimismo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando el 2-oxo-3-metilheptilfosfonato de dimetilo por 2-oxo-3-etilheptilfosfonato de dimetilo ópticamente activo o racémico descrito a continuación del Ejemplo 1, y haciendo reaccionar esos fosfonatos con los aldehidos de Fórmula XI ópticamente activos o racémicos expuestos a continuación de la Preparación 4, se obtienen los correspondientes compuestos de Fórmula XII ópticamente activos o racémicos en donde R_2 es hidrógeno, R_3 es etilo y R_4 es igual que la mitad R_4 en el aldehido intermediario.

20

25

Ejemplo 3 γ -Lactona del Acido 3 α -Benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(3 α -hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético (Fórmula XIII: R_2 es hidrógeno R_3 es metilo,

30



1

R_4 es benzoilo y \sim es alfa).

5

Observar el Cuadro A. Se agrega con agitación y enfriamiento hasta -10° C una solución conteniendo los 16-epímeros de cetona XII (Ejemplo 2, 2.75 g) en 14 ml de 1,2-dimetoxietano a una mezcla de borohidruro de zinc preparado a partir de cloruro de zinc (anhidro 4.94 g) y borohidruro de sodio (1.12 g) en 48 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Se continúa revolviendo durante 2 horas a 0° C, y se agrega cuidadosamente agua (7.8 ml), seguida por 52 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el filtrado se separa. La solución de acetato de etilo se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra a presión reducida hasta una mezcla de los correspondientes isómeros de Fórmula XIII 15-alfa y 15-beta. Los compuestos se someten a la cromatografía sobre una columna de sílica gel, eluyendo con acetato de etilo, para separar los isómeros 15-alfa (menos polares) y 15-beta de los epímeros C-16 de los compuestos del título de Fórmula XIII.

10

15

20

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 3, las cetonas ópticamente activas o racémicas de Fórmula XII derivadas de los fosfonatos ópticamente activos o racémicos, descritos a continuación del Ejemplo 2, en donde R_4 es benzoilo, se transforman en los correspondientes compuestos hidroxilo de Fórmula XIII ópticamente activos o racémicos.

25

También siguiendo los procedimientos del Ejemplo 3, cada una de las cetonas ópticamente activas o racémicas de Fórmula XII descritas a continuación del Ejemplo 2, en donde R_4 es distinto de

30



1

benzoilo se transforma en los correspondientes compuestos hidroxí 3'α y 3'β de Fórmula XIII reteniendo la mitad R₄ de la cetona de Fórmula XII.

5

Asimismo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 3, cada una de las 4'-etil cetonas de Fórmula XII ópticamente activas o racémicas descritas a continuación del Ejemplo 2 se transforma en los correspondientes compuestos 4'-etil hidroxí de Fórmula XIII.

10

Ejemplo 4 γ-Lactona del Acido 3α,5α-Dihidroxi-2β-(3α-hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-1α-ciclopentanoacético (Fórmula XIV: R₂ es hidrógeno y R₃ es metilo).

15

Observar el Cuadro A. Se agrega carbonato de potasio (0.79 g) a una solución de los compuestos alfa-hidroxi C-16 alfa y beta epímeros mezclados de Fórmula XIII (Ejemplo 3, 2.2 g) en 25 ml de metanol, y la mezcla se revuelve durante 1 hora a unos 25° C. Luego se agregan 80 ml de cloroformo, la mezcla se filtra y la fase orgánica se concentra a presión reducida. El residuo se toma en cloruro de metileno y la solución se lava con salmuera. La concentración de la fase orgánica produce un residuo que se tritura con Skellysolve B, luego se concentra en los correspondientes compuestos del título-15-alfa C-16 alfa y beta epímeros mezclados de Fórmula XIV, 1.2 g.

20

25

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4, cada uno de los compuestos hidroxí de Fórmula XIII ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 3, en donde R₄ es benzoilo, se transforman en el correspondiente compuesto del título

30



1

de Fórmula XIV ópticamente activo o racémico.

5

También siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4, pero reemplazando aquellos compuestos de Fórmula XIII por cada uno de los compuestos de Fórmula XIII ópticamente activos o racémicos expuestos a continuación del Ejemplo 3, en donde R_4 es distinto de benzoilo, dichos compuestos se transforman en los correspondientes compuestos del título de Fórmula XIV ópticamente activos o racémicos.

10

Asimismo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 4, pero empleando los 4'-etil hidroxí compuestos de Fórmula XIII, es decir, en donde R_3 es etilo, se obtienen los correspondientes compuestos del título de Fórmula XIV ópticamente activos o racémicos en donde R_2 es hidrógeno y R_3 es etilo.

15

Ejemplo 5 3,3'-Bis(tetrahidropiranyl) Eter de la γ -Lactona del Acido 3 α ,5 α -Dihidroxí-2 β -(3 α -hidroxí-4-metil-trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético (Fórmula XV: R_2 es hidrógeno y R_3 es metilo).

20

Observar el Cuadro B. Una solución de los dioles de Fórmula XIV (Ejemplo 4, 1.3 g), 4.25 ml de dihidropirano y 0.019 g de ácido p-toluenosulfónico en 35 ml de cloruro de metileno se revuelve a alrededor de 25° C durante 30 minutos. La solución se lava con solución de bicarbonato de potasio, se seca y se concentra a presión reducida para dar los compuestos del título de Fórmula XV, 2.7 g.

25

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 5, cada uno de los compuestos de Fórmula XIV ópticamente activos o racémicos des-

30



1

critos a continuación del Ejemplo 4 se transforma en el correspondiente compuesto de Fórmula XV ópticamente activo o racémico, por ejemplo, aquellos en donde R₂ es hidrógeno y R₃ es ya sea metilo o etilo.

5

Ejemplo 6 3,3'-Bis(tetrahidropiranyl) Eter del γ -Lactol del 3 α ,5 α -Dihidroxi-2 β -(3 α -hidroxi-4-metil-trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacetaldehido (Fórmula XVI: R₂ es hidrógeno, R₃ es metilo, y \sim es alfa o beta).

10

Observar el Cuadro B. Se agrega gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (2.6 ml) en 25 ml de tolueno a una solución revuelta de los tetrahidropiranyl éteres de Fórmula XV (Ejemplo 5, 2.7 g) en 30 ml de tolueno enfriado hasta -70° C. Se continúa revolviendo a -70° C durante 30 minutos, luego de lo cual se agrega cautelosamente una solución de 12 ml de tetrahidrofurano y 6 ml de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se lava con salmuera, se seca, y se concentra para obtener los isómeros alfa y beta hidroxi mezclados de los compuestos del título de Fórmula XVI, 2.4 g, no mostrando absorción de la lactona en su espectro infrarrojo.

15

20

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 6, cada uno de los compuestos de Fórmula XV ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 5 se transforma en el correspondiente compuesto de Fórmula XVI ópticamente activo o racémico.

25

Ejemplo 7 11,15-Bis(tetrahidropiranyl) Eter de 16-Metil-PCF_{2 α} , (Fórmula XVII: R₂ y R₇ son hidrógeno, y R₃ es metilo).

30



1

5

10

15

20

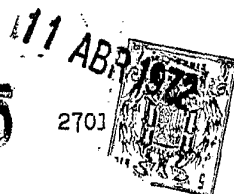
25

30

Observar el Cuadro B. Se agrega bromuro de 4-carboxibutil-trifenilfosfonio (5.94 g) a una solución de sodio-dimetilsulfinil-carbanida preparada a partir de hidruro de sodio (60%, 0.90 g) y 19 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se revuelve durante 20 minutos alrededor de 25° C. A este reactivo se agrega gota a gota los lactoles de Fórmula XVI (Ejemplo 6, 2.4 g) en 4 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se revuelve a unos 25° C durante 16 horas, luego se diluye con unos 30 ml de benceno. Se le agrega gota a gota una solución de sulfato ácido de potasio (3.64 g) en 30 ml de agua, con enfriamiento y agitación. Se separa la capa orgánica, se lava con agua, se seca, y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre sílica gel usando para la elución cloroformo-metanol (10:1), para dar los compuestos de Fórmula XVII, 1.5 g.

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 7, cada uno de los compuestos de Fórmula XVI ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 6 se transforma en el correspondiente compuesto de Fórmula XVII ópticamente activo o racémico.

Asimismo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 7, pero reemplazando el bromuro de 4-carboxibutil-trifenilfosfonio por otros compuestos de la fórmula $\text{Br}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{COOR}_7$, en donde R_7 no es solamente hidrógeno pero también alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, aquí definido, se obtienen los correspondientes compuestos de Fórmula XVII en donde R_7 es alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive.



1

Ejemplo 8 16-Metil-PGF_{2α} (Fórmula III: R₂ y R₇ son hidrógeno, y R₃ es metilo).

5

Observar el Cuadro B. A una solución de los bis(tetrahidropiranyl) éteres de Fórmula XVII (Ejemplo 7, 0.6 g) en 5 ml de tetrahidrofurano se agregan 15.5 ml de ácido acético (acuoso) al 67%. La mezcla se calienta hasta unos 55° durante 2 horas, luego se concentra bajo una presión de 1 mm. El residuo se disuelve en benceno y se cromatografía sobre sílica gel usando para la elución cloroformo-metanol (4:1). Aquellas fracciones que muestran por cromatografía en capa delgada usando el sistema A-IX' contener el producto deseado se mezclan y concentran para dar los compuestos del título de Fórmula III, 0.23 g. El espectro de masa de alta resolución del derivado trimetilsililado: M+, 656.4135.

10

15

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 8, cada uno de los compuestos de Fórmula XVII ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 7 se transforma en el correspondiente compuesto de Fórmula III ópticamente activo o racémico. De este modo se obtienen también los correspondientes compuestos 16-etil-PGF_{2α}.

20

Ejemplo 9 11,15-Bis(tetrahidropiranyl) Eter de 16-Metil-PGE₂, (Fórmula XVIII: R₂ y R₇ son hidrógeno, y R₃ es metilo).

25

Observar el Cuadro B. A una solución del bis(tetrahidropiranyl)éter de 16-metil-PGF_{2α} de Fórmula XVII (Ejemplo 7, 0.9 g) en 13 ml de acetona a -20° C se agrega gota a gota 1.0 ml de reac-

30



1

tivo de Jones (2.1 g de anhídrido crómico, 6 ml de agua, y 1.7 ml de ácido sulfúrico concentrado). Después de revolver 15 minutos, se agrega 1 ml de 2-propanol, con agitación adicional, seguido por 35 ml de agua. La solución se agita con tres porciones de cloruro de metileno, los extractos orgánicos se mezclan, se secan, y se concentran a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre sílica gel para dar una fracción que muestra por cromatografía en capa delgada contener los compuestos del título de Fórmula XVIII, 0.5 g.

5

10

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 9, cada uno de los compuestos de Fórmula XVII ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 7 se transforma en el compuesto de Fórmula XVIII ópticamente activo o racémico. Se obtiene de este modo, por ejemplo, el éster metílico de 11,15-bis(tetrahidropiranyl) éter de 16-metil-PGE₂, es decir, Fórmula XVIII en donde R₂ es hidrógeno, y R₃ y R₇ son metilo. Asimismo, se obtiene el 11,15-bis-(tetrahidropiranyl) éter de 16-etil-PGE₂, es decir, Fórmula XVIII en donde R₂ y R₇ son hidrógeno, y R₃ es etilo.

15

20

Ejemplo 10 16-Metil-PGE₂ (Fórmula II: R₂ y R₇ son hidrógeno, y R₃ es metilo).

Observar el Cuadro B. Una solución preparada a partir del diéter de Fórmula XVIII (Ejemplo 9, 0.5 g) en 2 ml de tetrahidrofurfano y 20 ml de ácido acético al 67% (acuoso) se mantiene a 40° C durante 2 horas. El solvente se elimina a presión reducida, y el residuo se cromatografía sobre sílica gel usando cloroformo-metanol

25

30



1

(10:1) para la elución. Las fracciones que contienen el producto deseado según se muestra por cromatografía en capa delgada se mezclan y concentran para dar los compuestos del título de Fórmula II, 0.17 g. El espectro de masa de alta resolución del trimetilsilil derivado: $M^+-C_6H_{13}$, 497.2582.

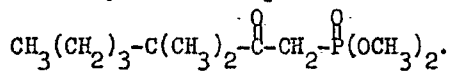
5

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 10, cada uno de los compuestos de Fórmula XVIII ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 9 se transforma en el correspondiente compuesto de Fórmula II ópticamente activo o racémico. Se obtiene de este modo, por ejemplo, éster metílico de 16-metil-PGE₂, es decir, Fórmula II en donde R₂ es hidrógeno, y R₃ y R₇ son metilo. Asimismo, se obtiene 16-etil PGE₂, es decir, Fórmula II en donde R₂ y R₇ son hidrógeno, y R₃ es etilo.

10

15

Ejemplo 11 2-Oxo-3,3-dimetilheptilfosfonato de dimetilo,

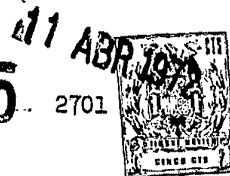


Se agrega lentamente n-butillitio (400 ml) a una solución de metilfosfonato de dimetilo (73.7 g) en 1.3 litros de tetrahidrofurano a unos -66° C. A la mezcla se agrega una solución de 2,2-dimetilhexanoato de etilo (53 g) en 150 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla resultante se revuelve a -70° C durante 2 horas. Luego, se agregan 46 ml de ácido acético y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se mezcla con porciones de cloruro de metileno (aproximadamente 1.2 litros) y agua (aproximadamente 150 ml), se agita, y se separa. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La destilación produce el compuesto

20

25

30



del título, 41.6 g, punto de ebullición 117-120° C/1 mm...

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 11, pero reemplazando el 2,2-dimetilhexanoato de etilo por 2,2-dietilhexanoato de etilo o 2-etil-2-metilhexanoato de etilo, se obtienen los correspondientes fosfonatos, es decir, 2-oxo-3,3-dietilheptilfosfonato de dimetilo y 2-oxo-3-metil-3-etilheptilfosfonato de dimetilo.

Ejemplo 12 γ -Lactona del Acido 3 α -Benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(3-oxo-4,4-dimetil-trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético (Fórmula XII: R₂ y R₃ son metilo, y R₄ es benzoilo).

Observar el Cuadro A. Una solución de 2-oxo-3,3-dimetilheptilfosfonato de dimetilo (Ejemplo 11, 11.0 g) en 50 ml de tetrahydrofurano se agrega con agitación a una suspensión fría (5° C) de hidruro de sodio (55%, 2.26 g) en 250 ml de tetrahydrofurano. Luego la mezcla de reacción se revuelve a unos 25° C durante 2.5 horas, y se enfría hasta -10° C. A la mezcla se agrega una solución bencénica del aldehído XI ópticamente activo (Preparación 4, 150 ml). Después de 1.5 horas, se agregan 2 ml de ácido acético y el tetrahydrofurano se destila al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra a presión reducida. La cromatografía sobre sílica gel usando 25-30% de acetato de etilo en Skellysolve B para la elución produce el correspondiente compuesto del título ópticamente activo, 4.6 g, punto de fusión 82-3° C.

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 12, pero reemplazando



zando el aldehído XI por cada uno de los aldehídos de Fórmula XI ópticamente activos o racémicos expuestos a continuación de la Preparación 4 se obtiene el correspondiente compuesto de Fórmula XII ópticamente activo o racémico en donde R_4 corresponde a la mitad R_4 del aldehído de Fórmula XI.

Asimismo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 12, pero reemplazando el 2-oxo-3,3-dimetilheptilfosfonato de dimetilo por 2-oxo-3-diethylheptilfosfonato de dimetilo o 2-oxo-3-etil-3-metilheptilfosfonato de dimetilo descritos a continuación del Ejemplo 11, se obtiene el correspondiente compuesto de Fórmula XII ópticamente activo o racémico en donde R_2 y R_3 son ambos etilo o en donde uno es etilo y el otro es metilo.

Ejemplo 13 γ -Lactona del Acido 3 α -Benzoiloxi-5 α -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-4,4-dimetil-trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético (Fórmula XIII: R_2 y R_3 son metilo, R_4 es benzoilo, y \sim es alfa o beta).

Observar el Cuadro A. Una solución de lactona XII (Ejemplo 12, 4.65 g) en 30 ml de 1,2-dimetoxietano se agrega con agitación y enfriamiento hasta -10°C . a una mezcla de borohidruro de zinc preparada a partir de cloruro de zinc (anhidro, 7.95 g) y borohidruro de sodio (1.75 g) en 71 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Se continúa revolviendo durante 2 horas a 0°C , y se agrega cuidadosamente agua (12 ml), seguido por 25 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtra y el filtrado se separa. La solución de acetato de etilo se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se



1
5
concentra a presión reducida para dar una mezcla de los isómeros de Fórmula XIII. Los compuestos del título isómeros alfa y beta se separan por cromatografía sobre una columna de sílica gel, elu-
yendo con acetato de etilo, para dar 2.1 g del isómero alfa y 0.4 g del isómero beta, respectivamente, de los compuestos del título ópticamente activos.

10
Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 13, cada uno de las cetonas de Fórmula XII ópticamente activas o racémicas expuestas a continuación del Ejemplo 12 se transforma en el correspondiente compuesto hidroxilo de Fórmula XIII reteniendo la mitad R_4 de la cetona de Fórmula XII. De este modo se obtienen compuestos hidroxilo de Fórmula XIII en donde R_2 y R_3 son ambos metilo o ambos etilo, o en donde uno es etilo y el otro es metilo.

15
Ejemplo 14 γ -Lactona del Acido 3 α ,5 α -Dihidroxi-2 β -(3 α -hidroxilo-4,4-dimetil-trans-1-octenil)-1 α -ciclopentanoacético
(Fórmula XIV: R_2 y R_3 son metilo).

20
Observar el Cuadro A. Se agrega carbonato de potasio (0.72 g) a una solución del compuesto alfa-hidroxilo de Fórmula XIII ópticamente activo (Ejemplo 13, 2.1 g) en 35 ml de metanol, y la mezcla se revuelve durante 1 hora a alrededor de 25° C. Luego se agregan 75 ml de cloroformo, la mezcla se filtra, y la fase orgánica se concentra a presión reducida. El residuo se toma en cloruro de metileno y la solución se lava con salmuera. La concentración
25
de la fase orgánica produce un residuo que se tritura con Skellysolve B, y luego se concentra hasta el correspondiente compuesto del título



1

de Fórmula XIV ópticamente activo, 1.4 g.

5

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 14, pero reemplazando el compuesto de Fórmula XIII por cada uno de los compuestos de Fórmula XIII ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 3, que tienen R_4 distinto de benzoilo, se obtiene también el correspondiente compuesto del título de Fórmula XIV ópticamente activo o racémico. De este modo, se obtienen los compuestos de Fórmula IV en donde R_2 y R_3 son ambos metilo o son ambos etilo, o en donde uno es etilo y el otro es metilo.

10

Ejemplo 15 3,3'-Bis(tetrahidropiranyl) Eter de la γ -Lactona del Acido $3\alpha,5\alpha$ -Dihidroxi- 2β -(3α -hidroxi-4,4-dimetil-trans-1-octenil)- 1α -ciclopentanoacético (Fórmula XV: R_2 y R_3 son metilo).

15

Observar el Cuadro B. Una solución del diol de Fórmula XIV ópticamente activo (Ejemplo 14, 1.4 g), 4.3 ml de dihidropirano, y 0.023 g de ácido p-toluenosulfónico en 30 ml de cloruro de metileno se revuelve a unos 25° C durante 30 minutos. La solución se lava con solución de bicarbonato de potasio, se seca, y se concentra a presión reducida para dar el correspondiente compuesto del título de Fórmula XV ópticamente activo, 3.0 g.

20

25

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 15, los compuestos de Fórmula XIV ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 14 se transforman en los correspondientes compuestos de Fórmula XV ópticamente activos o racémicos. De este modo, se obtienen compuestos de Fórmula XV en donde R_2 y R_3 son ambos

30



1

metilo o ambos etilo, y en donde uno es etilo y el otro es metilo.

Ejemplo 16 3,3'-Bis(tetrahidropiranyl) Eter de γ -Lactol de
3 α ,5 α -Dihidroxi-2 β -(3 α -hidroxi-4,4-dimetil-trans-1-
5 octenil)-1 α -ciclopentanoacetaldehido (Fórmula XVI:
R₂ y R₃ son metilo, y \sim es alfa o beta).

5

Observar el Cuadro B. Se agrega gota a gota hidruro de
diisobutilaluminio (2.5 ml) en 16 ml de tolueno a una solución re-
vuelta del tetrahidropiranyl éter de Fórmula XV ópticamente activo
10 (Ejemplo 15, 3.0 g) en 25 ml de tolueno enfriado a -70° C. Se con-
tinúa revolviendo a -70° C durante 30 minutos, luego de lo cual se
agrega cuidadosamente una solución de 9 ml de tetrahidrofurano y
4.6 ml de agua. La mezcla se filtra y el filtrado se lava con sal-
muera, se seca y se concentra hasta una mezcla de los isómeros alfa
15 y beta hidroxi del correspondiente compuesto del título de Fórmula
XVI ópticamente activo, 2.8 g, no mostrando absorción de lactona
en su espectro infrarrojo.

15

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 16, los compues-
tos de Fórmula XV ópticamente activos o racémicos descritos a con-
20 tinuación del Ejemplo 15 se transforman en los correspondientes
compuestos de Fórmula XVI ópticamente activos o racémicos.

20

Ejemplo 17 11,15-Bis(tetrahidropiranyl) Eter de 16,16-Dimetil-
PGF_{2 α} (Fórmula XVII: R₂ y R₃ son metilo y R₇ es hi-
drógeno).

25

Observar el Cuadro B. Se agrega bromuro de 4-carboxibu-
tiltrifenilfosfonio (10.5 g) a una solución de sodiodimetilsulfi-

30



1

nilcarbanida preparada a partir del hidruro de sodio (60%, 2.0 g) y 50 ml de dimetilsulfóxido, y la mezcla se revuelve durante 20 minutos a alrededor de 25° C. A este reactivo se agrega gota a gota el lactol de Fórmula XVI ópticamente activa (Ejemplo 16, 2.8 g) en 9 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla se revuelve a unos 25° C durante 2 horas, luego se diluye con alrededor de 30 ml de benceno. Se le agrega gota a gota una solución de sulfato ácido de potasio (6.4 g) en 30 ml de agua, con enfriamiento y agitación. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre sílica gel usando para la elución cloroformo-metanol (10:1) para dar el correspondiente compuesto de Fórmula XVII ópticamente activo, 1.6 g.

5

10

15

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 17, los compuestos de Fórmula XVI ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 16 se transforman en los correspondientes compuestos de Fórmula XVII ópticamente activos o racémicos.

20

Asimismo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 17, pero reemplazando el bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio por otros compuestos de la fórmula $\text{Br}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{COOR}_7$, en donde R_7 no es solamente hidrógeno sino también alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, aquí definidos, se obtienen los correspondientes compuestos de Fórmula XVII en donde R_7 es alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive.

25

Ejemplo 18 16,16-Dimetil-PGF_{2α} (Fórmula III: R_2 y R_3 son metilo, y R_7 es hidrógeno).

30



1

Observar el Cuadro B. A una solución del bis(tetrahi-
 dropirani) éter del compuesto de Fórmula XVII ópticamente activo
 (Ejemplo 17, 0.8 g) en 5.6 ml de tetrahidrofurano se agregan 18.6
 ml de ácido acético (acuoso) al 67%. La mezcla se calienta hasta
 alrededor de 55° durante 2 horas, luego se concentra bajo una pre-
 sión de 1 mm. El residuo se disuelve en benceno y se cromatogra-
 fía sobre sílica gel usando para la elución cloroformo-metanol
 (4:1). Aquellas fracciones que muestran por cromatografía en capa
 delgada contener el producto deseado se mezclan y concentran para
 dar el correspondiente compuesto del título de Fórmula III óptica-
 mente activo, 0.34 g. El espectro de masa de alta resolución del
 derivado trimetilsililado: M+ - CH₃, 655.4047.

5

10

15

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 18, los compues-
 tos de Fórmula XVII ópticamente activos o racémicos descritos a
 continuación del Ejemplo 17 se transforman en los correspondientes
 compuestos de Fórmula III ópticamente activos o racémicos. De este
 modo, se obtienen también los correspondientes compuestos 16,16-
 dietil y 16-etil-16-metil-PGF_{2α}.

20

Ejemplo 19 11,15-Bis(tetrahidropirani) Eter de 16,16-Dimetil-
 PGE₂, (Fórmula XVIII: R₂ y R₃ son metilo, y R₇ es
 hidrógeno).

25

Observar el Cuadro B. A una solución del bis(tetrahidro-
 pirani) éter de 16,16-dimetil-PGF_{2α} de Fórmula XVII ópticamente
 activo (Ejemplo 17, 0.8 g) en 13 ml de acetona a -20° C se agrega
 gota a gota 0.88 ml del reactivo de Jones (2.1 g de anhídrido cró-

30

40 1665

11 A 2701



1

mico, 6 ml de agua y 1.7 ml de ácido sulfúrico concentrado). Después de revolver durante 15 minutos, se agrega 1 ml de 2-propanol, con agitación adicional seguidos por 35 ml. de agua. La solución se agita con tres porciones de cloruro de metileno, los extractos orgánicos se mezclan, se secan y se concentran a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre sílica gel para dar una fracción que muestra por cromatografía en capa delgada contener el correspondiente compuesto del título de Fórmula XVIII ópticamente activo, 0.7 g.

5

10

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 19, los compuestos de Fórmula XVII ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 18 se transforman en los correspondientes compuestos de Fórmula XVIII ópticamente activos o racémicos. Se obtienen de este modo los 16,16-dietil y 16-etil-16-metil derivados de PGE₂ de Fórmula XVIII en donde R₂ y R₃ son ambos metilo o ambos etilo, o en donde uno es etilo y el otro es metilo.

15

Ejemplo 20 16,16-Dimetil-PGE₂ (Fórmula II: R₂ y R₃ son metilo, y R₇ es hidrógeno.

20

Observar el Cuadro B. Una solución preparada a partir del dieter de Fórmula XVIII ópticamente activo (Ejemplo 19, 0.7 g) en 5 ml de tetrahidrofurano y 18 ml de ácido acético (acuoso) de 67% se mantiene a 40° C durante 2 horas. El solvente se elimina a presión reducida, y el residuo se cromatografía sobre sílica gel usando para la elución cloroformo-metanol (10:1). Las fracciones que contienen el producto deseado según se demuestra por cromatografía en

25

30



1
5
10
15
20
25
30

capa delgada se mezclan y concentran para dar el compuesto del título de Fórmula II ópticamente activo, 0.37 g. El espectro de masa de alta resolución del derivado trimetilsililado: $M^+ - C_7H_{15}$, 497.2521.

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 20, los compuestos de Fórmula XVIII ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 19 se transforman en los correspondientes compuestos de Fórmula II ópticamente activos o racémicos. De este modo, se obtienen los correspondientes compuestos 16,16-dietil-PGE₂ y 16-etil-16-metil-PGF_{2α}.

Ejemplo 21 16-Metil-PGF_{2α} y 16-Metil-PGF_{2β} (Fórmulas III y IV, respectivamente: R₁ y R₂ son hidrógeno, y R₃ es metilo).

Observar el Cuadro C. Una solución de 16-metil-PGE₂ (Ejemplo 10, 300 mg), 20 ml de tetrahidrofurano, 2.0 ml de hexametildisilazano, y 0.15 ml de cloruro de trimetilsililo se revuelve a 25° durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío, se diluye con benceno, y se concentra, y este procedimiento se repite. El residuo se disuelve en 10 ml de metanol, se enfría en un baño de hielo-metanol, y se le agrega gota a gota brcródru-ro de sodio (60 mg) en 20 ml de agua fría. El metanol se elimina, la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno, y la solución de cloruro de metileno resultante se seca y se concentra al vacío. El residuo se cromatografía sobre 45 g de sílica gel usando 70 ml de acetato de etilo y luego un gradiente de 0-8% de metanol-acetato de



1

etilo como solvente de elución, recogiendo fracciones de 10 ml. Las fracciones que muestran por cromatografía en capa delgada con- tener el compuesto del título de Fórmula III, libre de materiales de partida y subproductos, se mezclan y concentran para dar el com-
 5 puesto del título deseado tipo $PGF_{2\alpha}$ de Fórmula III. En forma si- milar, las fracciones que muestran contener el compuesto del título de Fórmula IV se mezclan y concentran para dar el compuesto del tí- tulo deseado tipo $PGF_{2\beta}$ de Fórmula IV.

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, se transforma el 16,16-dimetil-PGE₂ (Ejemplo 20) en 16,16-dimetil-PGF_{2 α} y -PGF_{2 β} .

15

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 21, cada uno de los compuestos tipo PGE₂ de Fórmula II ópticamente activos o racé- micos a continuación de los Ejemplos 10 y 20 se transforma en los compuestos correspondientes tipo $PGF_{2\alpha}$ de Fórmula III y tipo $PGF_{2\beta}$ de Fórmula IV ópticamente activos o racémicos. De este modo, se obtienen los compuestos 16-etil-, 16,16-dietil- y 16-etil-16-metil- tipo $PGF_{2\alpha}$ y $PGF_{2\beta}$ ópticamente activos o racémicos.

20

Ejempls 22 16-Metil-PGA₂ (Fórmula V: R₁ y R₂ son hidrógeno, y R₃ es metilo).

25

Observar el Cuadro C. Una solución de 16-metil-PGE₂ (Ejemplo 10, 300 mg), 4 ml de tetrahidrofurano y 4 ml de ácido clor- hídrico 0.5 N se deja en contacto a 25° C durante cinco días. Se agrega salmuera y cloruro de metileno-éter (1:3) y la mezcla se re- vuelve. La capa orgánica se separa, se seca y se concentra. El
 25 residuo se disuelve en éter, el cual se lava con bicarbonato de sodio

30



1

acuoso saturado, se seca y se concentra. La fase acuosa se acidifica rápidamente con ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno el cual a su vez se seca y se concentra.

5

El residuo se disuelve nuevamente en éter, se extrae con bicarbonato de sodio acuoso, y la fase acuosa se procesa como se expuso anteriormente. Este procedimiento se repite una vez más para dar el compuesto del título deseado de Fórmula V.

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22, se transforma 16,16-dimetil-PGE₂, (Ejemplo 20) en 16,16-dimetil-PGA₂.

15

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 22, cada uno de los compuestos tipo PGE₂ de Fórmula II ópticamente activos o racémicos descritos a continuación de los Ejemplos 10 y 20, se transforma en el correspondiente compuesto tipo PGA₂ de Fórmula V ópticamente activo o racémico. De este modo, se obtienen los compuestos 16 etil-, 16,16-dietil-, y 16-etil-16-metil- tipo PGA₂ ópticamente activos o racémicos.

20

Ejemplo 23 Ester Metílico de 16-Metil-PGA₂, (Fórmula V: R₁ y R₃ son metilo, y R₂ es hidrógeno).

25

Una mezcla de éster metílico de 16-metil-PGE₂, (siguiendo el Ejemplo 10, 6 mg), dicitclohexilcarbodiimida (20 mg), cloruro de cobre (II) dihidratado (2 mg), y éter dietílico (2 ml) se revuelve en nitrógeno a 25° C durante 16 horas. Luego, se agrega dicitclohexilcarbodiimida adicional (20 mg), y la mezcla se revuelve 32 horas más a 25° C bajo nitrógeno. La mezcla resultante se filtra, y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se cromato-

30



1

grafía por cromatografía en capa delgada preparativa con el sistema A-IX para dar el producto de Fórmula V deseado.

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23, pero sustituyendo el compuesto de 16-metil PGE₂, por el éster metílico de 16,16-dimetil-PGE₂, se obtiene el correspondiente compuesto de Fórmula V, es decir, el éster metílico de 16,16-dimetil-PGA₂.

10

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23, pero substituyendo el compuesto 16-metil-PGE₂, los compuestos PGE₂ y los que siguen a los Ejemplos 10 y 20, se obtienen los correspondientes compuestos tipo PGA₂ de Fórmula V.

Ejemplo 24 16-Metil-PGB₂ (Fórmula VI: R₁ y R₂ son hidrógeno, y R₃ es metilo).

15

Observar el Cuadro C. Una solución de 16-metil-PGE₂ (Ejemplo 10, 200 mg) en 100 ml de etanol acuoso al 50% conteniendo alrededor de un gramo de hidróxido de potasio se mantiene a 25° C durante 10 horas bajo nitrógeno. Luego, la solución se enfría a 10° C y se neutraliza con el agregado de ácido clorhídrico 3 N a 10° C. La solución resultante se extrae repetidamente con acetato de etilo, y los extractos de acetato de etilo mezclados se lavan con agua y luego con salmuera, se secan, y evaporan para dar el compuesto del título deseado de Fórmula VI.

20

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24, se transforma también 16-metil-PGA₂ en el compuesto del título tipo PGB₁.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24, se transforman 16,16-dimetil-PGE₂ y 16,16-dimetil-PGA₂ en 16,16-dimetil-PGB₂.

30



1

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 24, cada uno de los compuestos tipo PGE_2 de Fórmula II ópticamente activos o racémicos descritos a continuación de los Ejemplos 10 y 20, y cada uno de los compuestos tipo PGA_2 de Fórmula V ópticamente activos o racémicos descritos a continuación del Ejemplo 22 se transforman en el correspondiente compuesto tipo PGB_2 de Fórmula VI ópticamente activo racémico. De este modo, se obtienen los compuestos 16-etil-, 16,16-dietil-, y 16-etil-16-metil- tipo PGB_2 ópticamente activos o racémicos.

5

10

Ejemplo 25 Ester Metílico de 16-Metil- PGA_2 (Fórmula V: R_1 y R_3 son metilo, y R_2 es hidrógeno).

20

Una solución de diazometano (aproximadamente 50% de exceso) en éter dietílico (25 ml) se agrega a una solución de 16-metil- PGA_2 (Ejemplo 22, 50 mg) en 25 ml de una mezcla de metanol y éter etílico (1:1). La mezcla se deja en contacto a $25^\circ C$ durante 5 minutos. Luego, la mezcla se evapora para dar el compuesto del título de Fórmula V.

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, cada uno de los otros ácidos libres específicos tipo PGB_2 , tipo PGA_2 , tipo PGE_2 , y tipo PGF_2 sustituidos con 16-metilo o 16,16-dimetilo, definidos anteriormente, se convierte en el correspondiente éster metílico.

30

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, pero usando en lugar del diazometano, el diazoetano, diazobutano, 1-diazo-2-etilhexano, y diazociclohexano, se obtienen los correspondientes



1

ésteres etílico, butílico, 2-etilhexílico, y ciclohexílico de 16-metil-PGA₂. De la misma manera, cada uno de los otros ácidos libres específicos tipo PGB₂, tipo PGA₂, tipo PGE₂ y tipo PGF₂ sustituidos con 16-metilo- o 16,16-dimetilo, definidos anteriormente, se convierte en el correspondiente éster etílico, butílico, 2-etilhexílico, y ciclohexílico.

5

Ejemplo 26 Sal Sódica de 16-Metil-PGE₂.

10

Una solución de 16-metil-PGE₂ (Ejemplo 10, 100 mg) en 50 ml de una mezcla de agua-etanol (1:1) se enfría a 5° C y se neutraliza con una cantidad equivalente de solución de hidróxido de sodio acuoso 0.1 N. La solución neutra se evapora para dar el compuesto del título.

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26 pero usando hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de tetrametilamonio, e hidróxido de benciltrimetilamonio en lugar del hidróxido de sodio, se obtienen las correspondientes sales de 16-metil-PGE₂.

25

También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26 cada uno de los ácidos tipo PGE₂, tipo PGF₂, tipo PGA₂, y tipo PGB₂, 16-metil o 16,16-dimetil-sustituidos, definidos anteriormente, se transforma en las sales sódica, potásica, cálcica, de tetrametilamonio, y benciltrimetilamonio.

30

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 2, cada uno de los pares de diastereoisómeros, es decir, epímeros C-16 de los Ejemplos 2 a 10 inclusive y lo que les sigue, se separan por métodos conocidos en la materia, por ejemplo, cromatografía sobre sílica gel.



1
5
Aquellos productos que muestran tener la mayor actividad biológica en ensayos biológicos de selección, por ejemplo, ensayos sobre segmentos del músculo liso y ensayos antise-
cretorios in vivo mencionados anteriormente, son los más útiles para los propósitos aquí descritos.

Los sistemas solventes usados en la cromatografía en capa delgada incluyen:

10 A IX Acetato de etilo-ácido acético-2,2,4-trimetilpentano-agua (90:20:50:100).

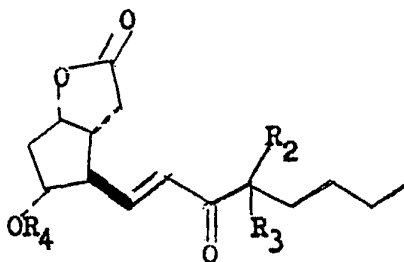
A IX' Acetato de etilo-ácido acético-Skeyllysolve B (hexanos-isómeros)-agua (90:20:50:100)

15 Ver M. Hamberg y B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 241, 257 (1966).

N O T A .
=====

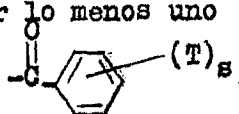
20 La presente patente de invención consta de las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para preparar un compuesto de prostaglandinas ópticamente activo, de la fórmula

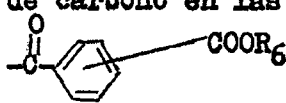





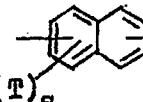
1

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde R₂ y R₃ son hidrógeno, metilo o etilo, con la condición de que por lo menos uno de R₂ y R₃ no sea hidrógeno; y R₄ es (1) , en donde T es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive, o nitro, y s es cero a 5 inclusive, con la condición de que no más de dos T sean distintas de alquilo, y que el número total de átomos de carbono en las T no exceda de 10 átomos de carbono;

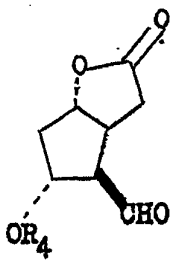
5

(2) , en donde R₆ es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive; (3) 

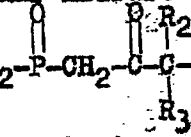
10

 (T)_s en donde T y s se definen como anteriormente; o (4) acetilo, caracterizado porque consiste en tratar un compuesto ópticamente activo de la fórmula:

15



20

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde R₄ se define como anteriormente, con un intermediario producido haciendo reaccionar hidruro de sodio con un compuesto de la fórmula $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P-CH}_2\text{-C(=O)-C(=O)-R}_2$  $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$, en donde R₂ y R₃ se definen como anteriormente.

25

30





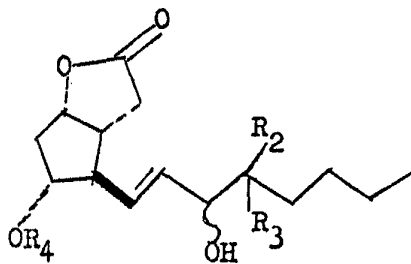
1

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivin -
dicación 1, caracterizado porque alquilo es metilo o
etilo, y R₄ es benzoilo.

5

3.- Procedimiento para preparar un compuesto
ópticamente activo, de la fórmula

10



15

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óp-
tica de la misma, en donde R₂ y R₃ son hidrógeno, meti-
lo o etilo, con la condición de que por lo menos uno de

R₂ y R₃ no sea hidrógeno; y R₄ es (1) (T)_s,
en donde T es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclu-
sive, fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono inclusive,
o nitro, y s es cero a 5 inclusive, con la condición de
que no más de dos T sean distintas de alquilo, y que el
número total de átomos de carbono en las T no exceda de

20

10 átomos de carbono; (2) en

25

donde R₆ es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclu-
sive; (3) en donde T y s se de-
finen como anteriormente; o (4) acetilo, y in-
dica unión del hidroxilo a la cadena lateral en configu

30

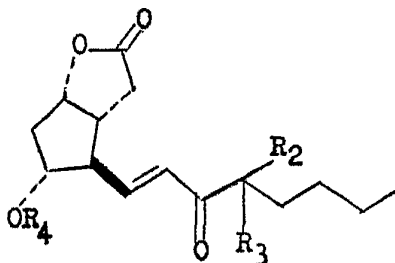




1

ración alfa o beta; caracterizado porque consiste en tratar un compuesto ópticamente activo de la fórmula

5

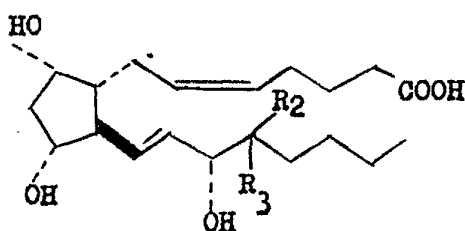


10

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde R_2 , R_3 y R_4 se definen como anteriormente, con un agente reductor, y luego separar los isómeros alfa y beta.

15

4.- Procedimiento para preparar un compuesto ópticamente activo, de la fórmula



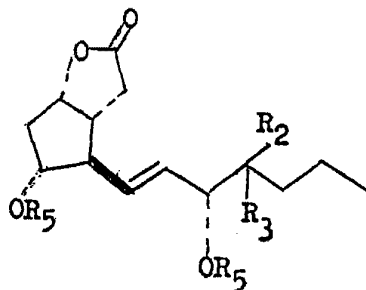
20

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma en donde R_2 y R_3 son hidrógeno, metilo o etilo, con la condición de que por lo menos uno de R_2 y R_3 no sea hidrógeno; que consiste en comenzar _ _ con un compuesto ópticamente activo o racémico de la fórmula

25

30





en donde R_2 y R_3 se definen como anteriormente, y R_5 es hidrógeno o tetrahidropirani, caracterizado por que dicho compuesto es sometido sucesivamente a las siguientes reacciones:

10 a) reducción del grupo oxo de la lactona a un grupo hidroxí;

b) alquilación de Wittig con un compuesto de la fórmula $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$ en donde Hal es bromo o cloro; y

15 c) transformar los grupos tetrahidropirani loxi en grupos hidroxí; con la condición de que se omite la etapa c) cuando R_5 es hidrógeno.

20 5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque R_5 es tetrahidropirani.

6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, porque R_2 es hidrógeno y R_3 es metilo.

25 7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque R_2 y R_3 son metilo.

8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque R_5 es hidrógeno, y se omite





1

la etapa c).

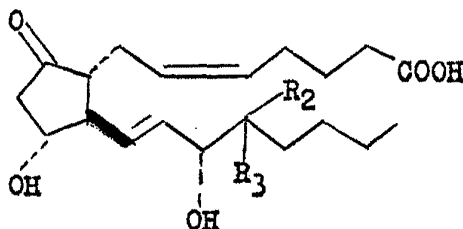
5

9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque R₂ es hidrógeno y R₃ es metilo.

10.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque R₂ y R₃ son metilo.

10

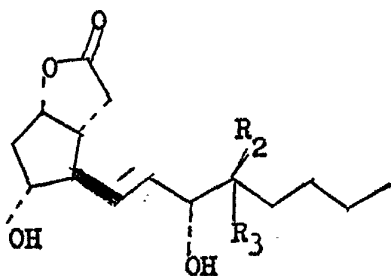
11.- Procedimiento para preparar un compuesto ópticamente activo, de la fórmula



15

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde R₂ y R₃ son hidrógeno, metilo o etilo, con la condición de que por lo menos uno de R₂ y R₃ no sea hidrógeno, caracterizado porque consiste en comenzar con un compuesto ópticamente activo o racémico de la fórmula

20



25

en donde R₂ y R₃ se definen como anteriormente, y someter dicho compuesto sucesivamente a las siguientes reacciones:

30





1

a) reemplazar los hidrógenos del hidroxilo por grupos tetrahidropiraniilo;

b) reducir el grupo oxo de la lactona en un grupo hidroxilo;

5

c) alquilación de Wittig con un compuesto de la fórmula Hal-(CH₂)₄-COOH en donde Hal es bromo o cloro;

d) oxidación del 9-hidroxi a oxo; y

e) transformar los grupos tetrahidropiraniilo a grupos hidroxilo.

10

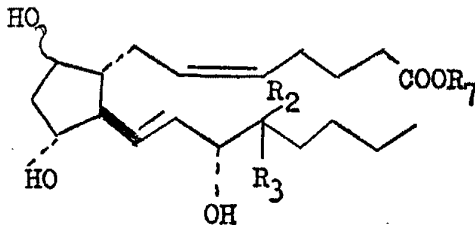
12.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque R₂ es hidrógeno y R₃ es metilo.


13.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque R₂ y R₃ son metilo.

15

14.- Procedimiento para producir un compuesto ópticamente activo, de la fórmula

20



o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde R₂ y R₃ son hidrógeno, metilo o etilo, con la condición de que por lo menos uno de R₂ y R₃ no sea hidrógeno; en donde R₇ es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive; y en donde  indica unión del hidroxilo al anillo ciclopent-

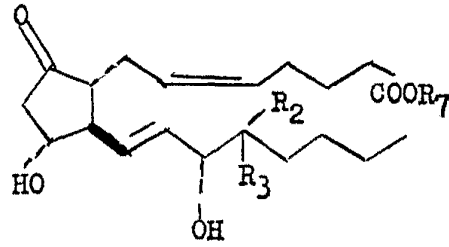
25

30

1

tano en configuración alfa o beta; caracterizado por-
que consiste en hacer reaccionar un compuesto ópticamen-
te activo o racémico de la fórmula

5

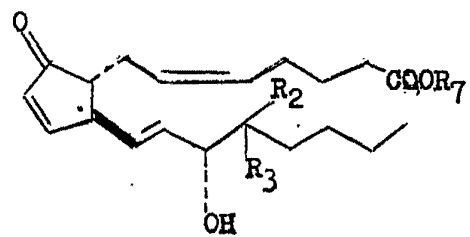


10

en donde R₂, R₃ y R₇ se definen como anteriormente, con
un agente reductor de carbonilo que no altere las mita-
des de éster, ácido o etilénicas.

15.- Procedimiento para producir un compuesto
ópticamente activo, de la fórmula

15



20

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óp-
tica de la misma, en donde R₂ y R₃ son hidrógeno, meti-
lo o etilo, con la condición de que por lo menos uno de
R₂ y R₃ no sean hidrógeno; y en donde R₇ es hidrógeno o
alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive; caracte-
rizado porque consiste en la deshidratación ácida de un
compuesto ópticamente activo o racémico de la fórmula

25

30

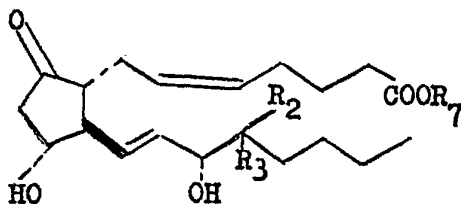


NO 1. APR.



1

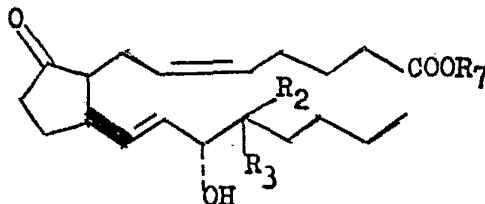
5



en donde R_2 , R_3 , y R_7 se definen como anteriormente.

16.- Procedimiento para producir un compuesto ópticamente activo, de la fórmula

10

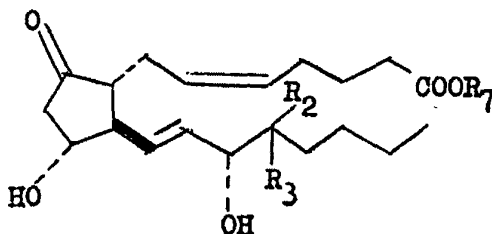


15

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde R_2 y R_3 son hidrógeno, metilo, o etilo, con la condición de que por lo menos uno de R_2 y R_3 no sea hidrógeno; y en donde R_7 es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive; caracterizado porque consiste en la deshidratación con carbodiimida de un compuesto ópticamente activo o racémico de la fórmula

20

25



en donde R_2 , R_3 y R_7 se definen como anteriormente.

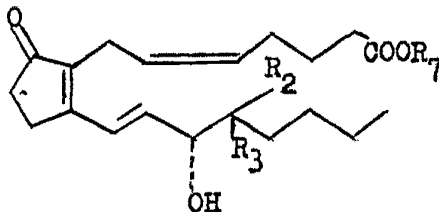
30



11 ABR 1972

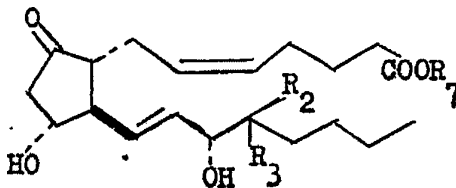


17.- Procedimiento para producir un compuesto ópticamente activo, de la fórmula



o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde R_2 y R_3 son hidrógeno, metilo, o etilo, a condición de que por lo menos uno de R_2 y R_3 no sea hidrógeno; y en donde R_7 es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive; caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto ópticamente activo o racémico de la fórmula

10



en donde R_2 , R_3 y R_7 se definen como anteriormente, con una base cuya solución acuosa tiene un pH mayor de 10.

18.-"Procedimiento para preparar un compuesto de prostaglandinas ópticamente activo".

20

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, cuyo texto consta de setenta y nueve hojas foliadas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid a 11 de Abril de 1972.

CARLOS ROEB
P. P.

Fdo: Francisco del Pozo

25

30

