

PATENTE DE INVENCION

"PROSTAGLANDINS I"



Int. Cl.: C07C // A61K

9 FEB. 1973

406965

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO
DE PROSTAGLANDINA.

Solicitante: RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED, entidad inglesa,
residente en Dansom Lane, Hull, Yorkshire, Inglaterra.

Esta invención se relaciona con la producción de
compuestos que pueden utilizarse como intermediarios en la
preparación de prostaglandinas, tal como prostaglandina
F2 α (PGF2 α).

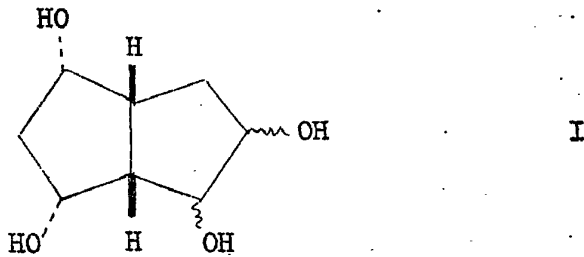
5. De acuerdo con esta invención, se proporcionan

406965

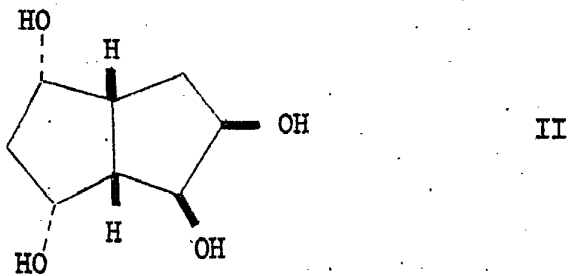
- 2 -



biciclo (3,3,0) octanos sustituidos, de fórmula general:

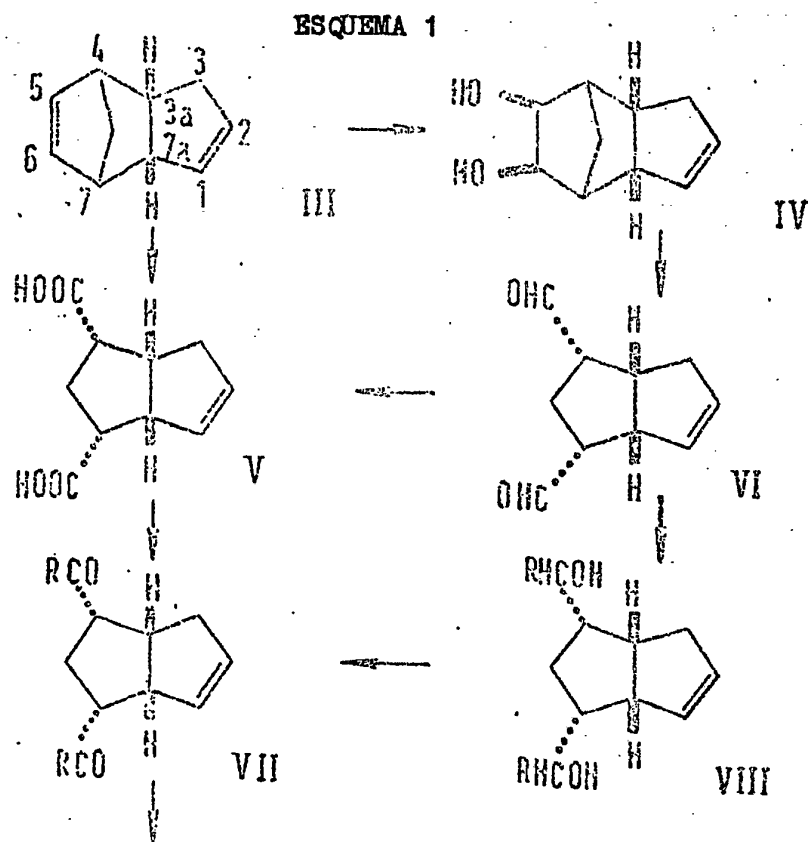


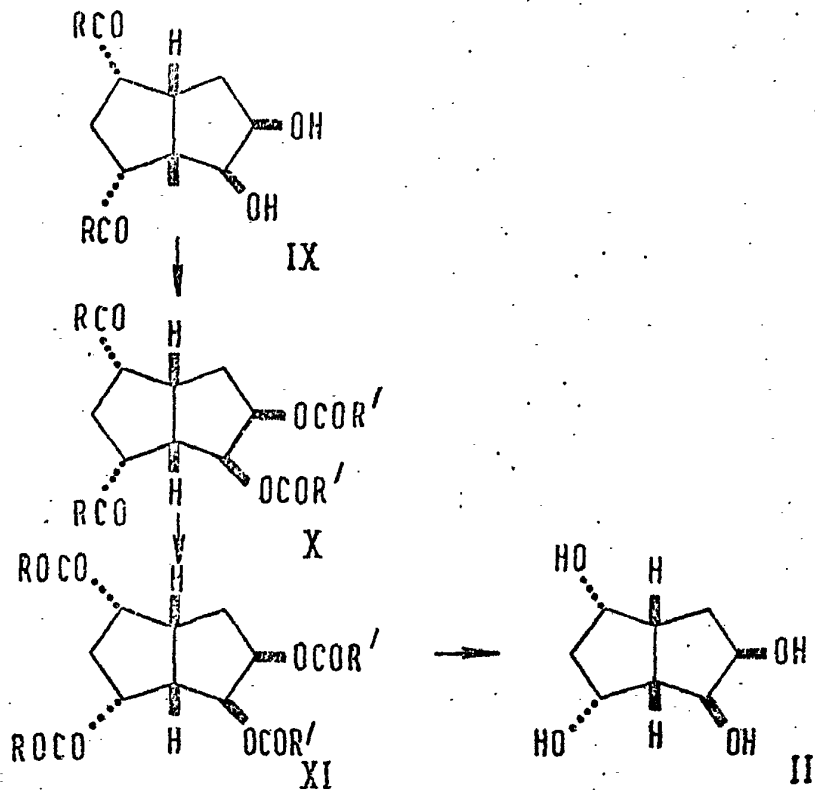
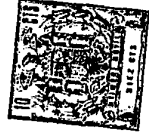
y, en particular, se proporciona un compuesto de fórmula:



5.

El compuesto de fórmula II puede prepararse a partir del diciticlo pentadieno (III) de acuerdo con el siguiente esquema:





En las fórmulas del anterior esquema, R puede ser un grupo alquilo primario de 1 a 6 átomos de carbono y R' puede ser un grupo arilo o alquilo primario de 1 a 6 átomos de carbono. Convenientemente, R y R' son ambos grupos metilo.

5.

La presente invención se relaciona particularmente con un procedimiento para la preparación de un compuesto como anteriormente se ha descrito, que comprende llevar a cabo las etapas secuenciales anteriormente indicadas, de modo que un compuesto de fórmula III se convierte al compuesto de fórmula II. Podrá apreciarse que en las diversas etapas del esquema anteriormente indicado, todos los compuestos asimétricos pueden producirse como mezclas racémicas. Por medio de técnicas standard pueden resolverse las mezclas racémicas, tras lo cual pueden obtenerse productos ulteriores como los correspondientes

10.

15.



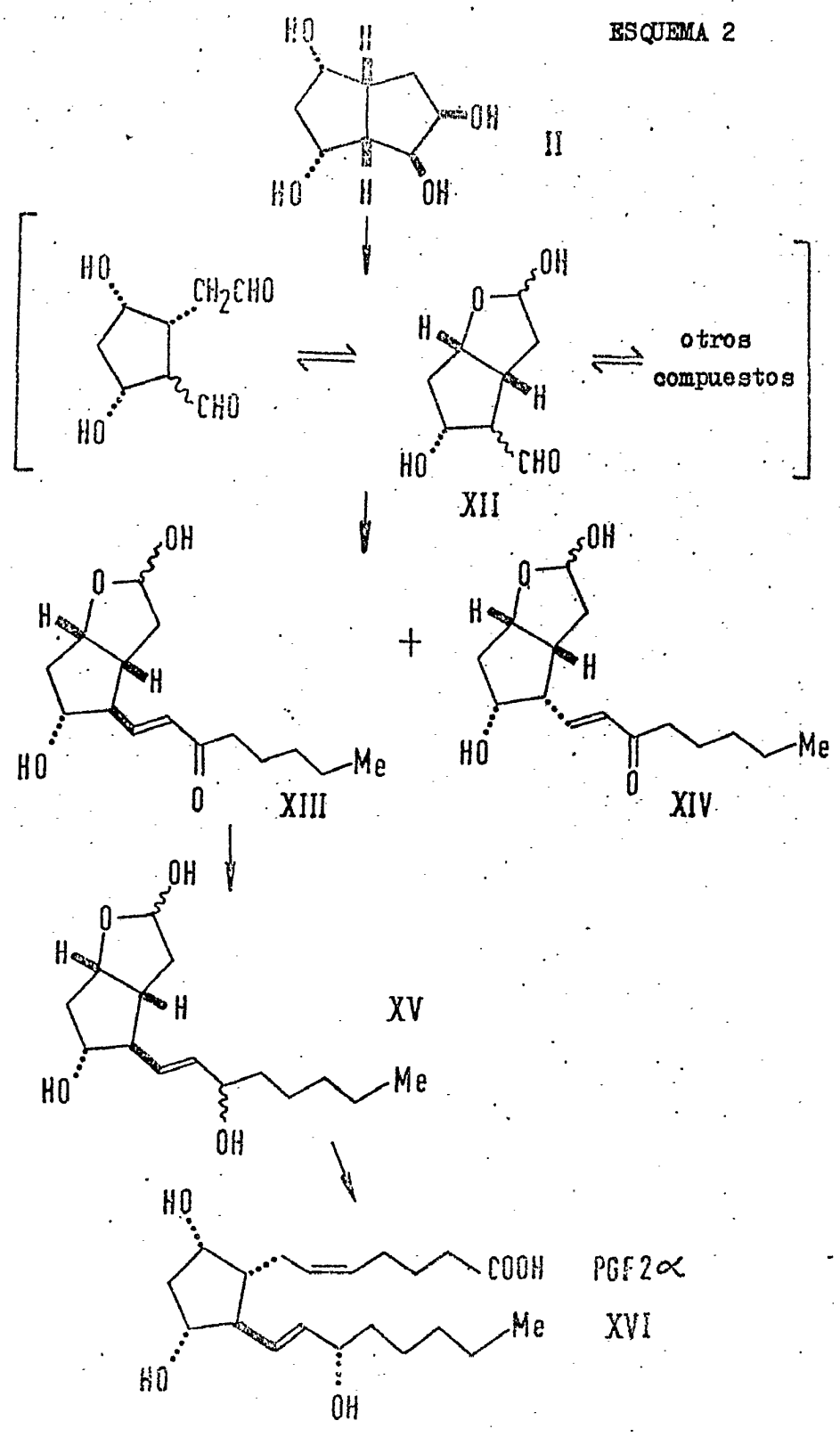
enantiómeros ópticamente puros. En el esquema, tanto las formas enantioméricas como las formas racémicas, están representadas por una simple representación que no debe considerarse, sin embargo, como limitativa del alcance de la invención.

5. En la Patente británica No. 1.040.544, Bergstrom y Sjovall describen el aislamiento y purificación de prostaglandina $F2\alpha$ en cantidades de miligramos, a partir de extractos de las glándulas vesiculares de ovejas. Ulteriormente, se han desarrollado métodos biosintéticos para la producción de prostaglandinas a partir de ciertos ácidos grasos; sin embargo, estos métodos son propensos a producir una mezcla de productos que necesita de técnicas de purificación tediosas. Las prostaglandinas han sido sintetizadas en el laboratorio por medio de procesos de etapas múltiples. De forma invariable existen inconvenientes en estas síntesis conocidas. Por ejemplo, la síntesis de Taub et al (Chem. Comm. 1970, 1258) constituye un proceso muy largo. El método más corto de Corey et al (JACS 1969, 91, 5675), utiliza, por otra parte, reactivos costosos y peligrosos y emplea ciertos intermediarios lábiles (c.f. Corey JACS 1971, 93 1489).
- 10.
- 15.
- 20.

25. Por lo tanto, existe todavía la necesidad de encontrar un bloque de fabricación versátil que sea relativamente fácil y barato para preparar en grandes cantidades y a partir del cual puedan prepararse una gran variedad de prostaglandinas naturales y puramente sintéticas. Así, por ejemplo, la prostaglandina $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) puede prepararse a partir del biciclo (3,3,0) octano sustituido de fórmula II de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



ESQUEMA 2



406965

- 6 -



Igualmente, una prostaglandina sintética tal como 20-etil-PGF₂α puede prepararse mediante una síntesis análoga empleando el compuesto de fórmula II.

5. La prostaglandina F₂α posee una potente actividad biológica en diversas situaciones fisiológicas (véase el artículo Weeks, Ann. Rev. Pharmacol. 1972, 317) y su empleo terapéutico en el campo de la ginecología y obstetricia (e.g. Embrey, B.M.J., 1972, 3 146).

10. En la realización del procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula II de acuerdo con el primer esquema de reacción, se oxida endo-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanoindeno (III) racémico para dar el ácido 1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno-6α, 8α-dicarboxílico (V) racémico. La oxidación puede efectuarse mediante los métodos que son de sobra conocidos en la técnica, tales como empleando ozono-oxígeno
15. seguido por tratamiento con ácido crómico/ácido sulfúrico, acuoso.

20. En un método alternativo para la preparación de un compuesto racémico (V), se hidroxila endo-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanoindeno (III) para dar 5exo, 6exo-dihidroxi-endo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanoindeno (IV) racémico, convenientemente empleando permanganato potásico en un medio disolvente mixto de agua/disolvente orgánico. El compuesto resultante (IV) se disocia con reactivos convencionales, tales
25. como iones peryodato, en un medio de una sola fase, o alternativamente en un medio de dos fases de agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua, para dar 6α, 8α-diformil-1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno (VI) racémico. La oxidación de (VI) con, por ejemplo, ácido crómico/ácido sulfúrico, acuoso,
30. proporciona el ácido 1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno-6α,



8 α -dicarboxílico (V) racémico.

5. El tratamiento de (V) con un reactivo de metal alcalino proporciona, cuando R es metilo, 6 α , 8 α -diacetil-1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno racémico (VII; R = Me). Convenientemente, esta preparación puede realizarse añadiendo metil-litio como una solución etérea a una solución de (V) en tetra-hidrofurano puro y seco.

10. Alternativamente, el compuesto (VII) puede prepararse tratando (VI) con un reactivo de metal alcalino, tal como, cuando R es metilo, yoduro de metil-magnesio, y oxidando el compuesto 6 α , 8 α -di(1'-hidroxietil)-1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno racémico resultante (VIII; R = Me) con, por ejemplo, ácido crómico/ ácido sulfúrico, acuoso o dicromato sódico/ácido sulfúrico, acuoso.

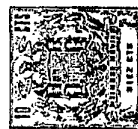
15. La hidroxilación (VII) con, por ejemplo, tetróxido de osmio (un pequeño exceso) en benceno y piridina, o mediante el empleo de una cantidad catalítica de tetróxido de osmio en presencia de un reactivo oxidante, tal como clorato sódico o clorato potásico, proporciona, cuando R es metilo, 6 α , 8 α -diacetil-2 β , 3 β -dihidroxi-1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-octano racémico (IX; R = Me).
- 20.

25. Los grupos alcohólicos de (IX) son entonces protegidos mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante acilación con un anhídrido de ácido (R'CO)₂ o el cloruro de ácido R' COCl. De este modo, cuando R' = Me, la acetilación con anhídrido acético o cloruro de acetilo proporciona, cuando ambos radicales R y R' son metilo, 2 β , 3 β -diacetoxi-6 β , 8 β -diacetil-1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-octano racémico (X; R = R' = Me).

30. El 2 β , 3 β , 6 α , 8 α -tetraacetoxi-1 β , 5 β -biciclo-

406965

- 8 -



- (3,3,0)-octano racémico (XI; R = R' = Me) se obtiene por la oxidación de Baeyer-Villiger de (X; R = R' = Me) utilizando un perácido tal como ácido perbenzóico, ácido m-cloroperbenzóico, ácido perftálico, ácido permaléico o ácido pertrifluoracético.
5. Convenientemente, la oxidación se efectúa en un disolvente inerte con un exceso de 0 a 20 moles de un perácido, tal como ácido m-cloroperbenzóico o ácido permaléico en cloruro de metileno, a reflujo. Similarmente, los otros derivados protegidos de 6 α , 8 α -diacetil-2 β , 3 β -dihidroxi-1 β , 5 β -biciclo-
10. (3,3,0)-octano racémico (IX; R = Me) pueden oxidarse de modo análogo. La separación de los grupos aciloxi mediante procedimientos standard, tal como por hidrólisis con hidróxido potásico, carbonato potásico, o reducción con hidruro de litio-aluminio y similares, proporciona el 2 β , 3 β , 6 α , 8 α -tetra-
15. hidroxil-1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-octano (II) racémico. De este modo, el 2 β , 3 β , 6 α , 8 α -tetraacetoxi-1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-octano (XI; R = R' = Me) racémico tratado con carbonato potásico en un disolvente, por ejemplo metanol, proporciona el 2 β , 3 β , 6 α , 8 α -tetrahidroxil-1 β , 5 β -biciclo-
20. (3,3,0)-octano (II) racémico.
- La invención incluye también un procedimiento para la preparación de prostaglandina F2 α que comprende llevar a cabo las etapas secuenciales mostradas en el segundo esquema anteriormente indicado, de modo que un compuesto de fórmula II
25. se convierte en prostaglandina F2 α . En la realización del procedimiento para la preparación de prostaglandina F2 α de acuerdo con el segundo esquema indicado anteriormente, el 2 β , 3 β , 6 α , 8 α -tetrahidroxil-1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-octano (II) racémico cuando se trata con reactivos de disociación
30. vic-diol convencionales produce el material de aldehído (XII)



5. que existe como una mezcla de compuestos en equilibrio. Para la disociación pueden utilizarse peryodatos inorgánicos, o iones peryodato asociados con una resina intercambiadora de iones, pero en un proceso preferido el peryodato inorgánico está acompañado por una sustancia suavemente básica tal como carbonato potásico. Esto incita a la epimerización del grupo aldehído unido al átomo de carbono que llegará a estar en el átomo de carbono XII de la prostaglandina producto.

10. La mezcla aldehídica inestable (XII) se convierte a las enonas racémicas (XIII) y (XIV) mediante un procedimiento similar al de (J.A.C.S., 1969, 91, 5675) y las enonas son separadas mediante métodos conocidos en la técnica, tales como cromatografía, bien en capa delgada o bien en columna.

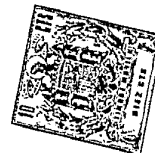
15. La enona (XIII) puede convertirse a prostaglandina F2 α racémica por la vía mostrada en el segundo esquema indicado anteriormente. De este modo, la enona (XIII) puede reducirse con aproximadamente la cantidad teórica de un reactivo similar al borohidruro sódico para dar el compuesto dihidroxi racémico (XV) el cual puede convertirse a la prostaglandina F2 α racémica (XVI) mediante los procedimientos descritos en el artículo de Fried et al en J.A.C.S., 1972, 94, 4342. (El compuesto 10 del artículo de Fried es el compuesto XV cuya fórmula aparece en el segundo esquema indicado anteriormente).

20. Sin embargo, y debido a que la preparación del compuesto dihidroxi (XV) viene acompañada por la formación de ciertas impurezas, es químicamente conveniente proteger los grupos funcionales de la enona (XIII), empleando la vía mostrada en el siguiente esquema, o una vía similar para fabricar prostaglandina F2 α .

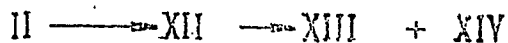
25.

406965

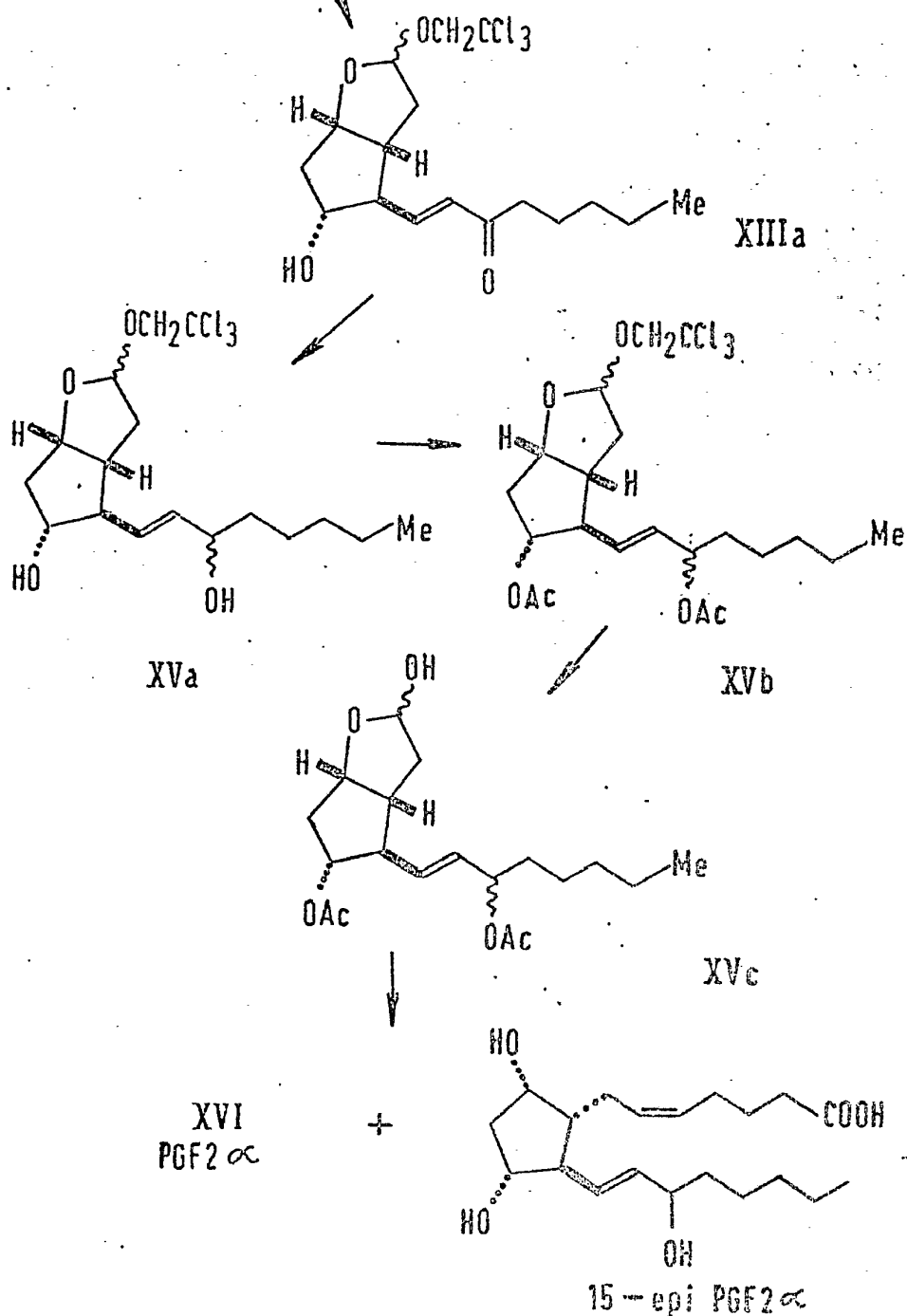
- 10 -



ESQUEMA 3



enona 12-iso-enona





5. La agrupación hemiacetal de la enona (XIII) puede protegerse como un éter o como un éster. Un éter, por ejemplo el derivado tricloroetílico (XIIIa), se forma por reacción de (XIII) con un alcohol, por ejemplo, tricloroetanol, en presencia de un catalizador tal como ácido p-toluenosulfónico. Los éteres, por ejemplo el monoacetato, pueden prepararse por reacción de (XIII) con un ácido orgánico anhídrido, por ejemplo, ácido acético glaciacal, preferiblemente en presencia de acetato sódico.
10. En la enona protegida, por ejemplo el derivado tricloroetílico (XIIIa), el grupo ceto se reduce fácilmente sin la formación de subproductos indeseados. El agente reductor se elige entre los reactivos de sobre conocidos en la técnica, dependiendo la elección de la naturaleza del grupo empleado para proteger la función hemiacetal. En una vía preferida, el grupo protector es el éter tricloroetílico y el agente reductor es borohidruro sódico, produciéndose el compuesto dihidroxi (XVa).
15. En la vía elegida, se protegen las agrupaciones alcohólicas del compuesto dihidroxi (XVa). La naturaleza del grupo protector utilizado depende de las prostaglandinas que se desea producir. Para la síntesis de prostaglandina $F_{2\alpha}$ racémica, el grupo protector puede ser un éster derivado de un ácido orgánico, puede ser un éter tal como un tetrahidropiranyléter, o puede ser de otro tipo utilizable en el campo
20. de las prostaglandinas. Por ejemplo, el diacetato racémico (XVb) se prepara a partir del compuesto dihidroxi racémico (XVa) utilizando anhídrido acético.
25. El grupo protector hemiacetal se separa a continuación, siendo elegido el método empleado entre aquellos que son
- 30.



5. conocidos en la técnica, tales como aquellos en los cuales otros grupos protectores existentes en el compuesto permanecen sin afectar. En el caso del diacetato (XVb) las agrupaciones de tricloroetiléter pueden separarse mediante un catalizador, tal como ácido p-toluenosulfónico, en presencia de agua, o pueden separarse mediante procedimientos convencionales tales como, en el método preferido, reducción con zinc y ácido acético, proporcionando el hemi-acetal racémico (XVc).

10. Los hemi-acetales libres del tipo ilustrado por el compuesto (XVc) se convierten a prostaglandinas mediante métodos relacionados con los de Corey (J.A.C.S., 1969, 91, 5675). Así, el hemi-acetal racémico (XVc) reacciona con el iluro formado a partir de ácido 5-trifenilfosfoniovalérico, para dar, después de la separación de las agrupaciones éster por procedimientos standard, prostaglandina F2 α racémica y 15-epi-prostaglandina F2 α racémica. Estos productos se separan y purifican esencialmente mediante los métodos descritos por (Andersen, J.Lipid Res., 1969, 10, 316).

20. Por consiguiente, debe entenderse que la invención incluye también un procedimiento para la preparación de prostaglandina F2 α , en el cual se llevan a cabo las etapas secuenciales mostradas en el tercer esquema indicado anteriormente, de modo que un compuesto de fórmula II se convierte a la prostaglandina F2 α .

25. La identidad de la prostaglandina F2 α racémica sintética, preparada como anteriormente se ha descrito, fué establecida en comparación con la prostaglandina F2 α natural. La comparación utiliza las técnicas de espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas, cromatografía de capa delgada y cromatografía en fase vapor. La actividad biológica de la

30.



prostaglandina F2 α racémica sintética fué confirmada mediante diversos ensayos contra materiales naturales.

5. Los siguientes ejemplos ilustran la preparación del compuesto tetrahidroxi de fórmula II a partir del dicitlopentadieno de fórmula III (preparaciones 1 a 9) y de la prostaglandina F2 α racémica de fórmula XVI a partir del compuesto tetrahidroxi de fórmula II (preparaciones 10 a 16).

Preparación 1

10. Acido 1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno-6 α , 8 α -dicarboxílico racémico (V).

- (a) Una solución de 30 g de endo-3 α ,4,7,7 α -tetrahidro-4,7-metanoindeno (III) racémico en 1.000 ml de acetato de etilo, a 0°C, se ozoniza con aproximadamente 2 % de ozono-oxígeno durante 24 horas. Después de inundar con oxígeno, los disolventes se separan in vacuo y el residuo se disuelve en 700 ml de acetona con fuerte agitación mecánica. A continuación, se añade, en partes alícuotas, a la solución agitada, a 0°C, un exceso de ácido crómico-ácido sulfúrico 8N (Jones, J. Chem. Soc. 1953, 2548) entonces, se añade un poco de agua y se separa in vacuo la mayor parte de la acetona. El residuo se extrae 3 veces con éter y se vuelve a extraer 2 veces con hidróxido sódico 2N. La acidificación de los extractos de hidróxido sódico con ácido clorhídrico concentrado y la extracción 3 veces con éter, proporciona el material ácido en bruto. Después de una cristalización en acetato de etilo, se obtienen 8 g del producto deseado (V) que tiene un punto de fusión de 199-204°C, absorción infrarroja máxima (KBr) 2.500-3.400, 1.690 cm⁻¹.

Análisis calculado para C₁₀H₁₂O₄: C, 61,2; H, 6,2

Encontrado: C, 61,2; H, 6,15%.

30. (b) En un procedimiento mejorado con el fin de evitar

406965

- 14 -



la necesidad de reemplazar el disolvente después de la ozonólisis, esta última se lleva a cabo con acetona como disolvente.

Preparación 2

5. 5exo, 6exo -dihidroxi-endo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanoindeno racémico IV.

(a) Una solución a 0°C, fuertemente agitada, de 32 g de endo-3a 4,7,7a-tetrahidro-4,7-metanoindeno (III) racémico en 1.800 ml de etanol, se trata, en porciones, con una solución de 39 g de permanganato potásico en 600 ml de agua. Después de 10. 2 horas, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. La adición de agua y la extracción 4 veces con éter, proporciona el producto en bruto que se cristaliza en petróleo ligero (p.f. 80-100°C) para dar 11,3 g del producto deseado (IV) que tiene un p.f. de 48-51°C; absorción infrarroja máxima (KBr) 3.200-3.500 cm⁻¹. 15.

Análisis Calculado para C₁₀H₁₄O₂: C, 72,3; H, 8,5

Encontrado: C, 72,45; H, 8,5 %.

(b) En una modificación del procedimiento realizado en isopropanol a 20-25°C, 32 g de (III) con 20,8 g de permanganato potásico proporcionan 12,2 g del producto deseado (IV). 20.

Preparación 3

6α,8α -diformal-1β,5β -biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno racémico (VI).

Una mezcla de 5exo, 6exo-dihidroxi-endo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-4,7-metanoindeno-(IV) (30 g), 50 ml de agua, 100 ml de éter y 50 g de peryodato potásico, se agita fuertemente durante 1 hora con enfriamiento en un baño de agua fría. La capa de éter se separa y el residuo acuoso se extrae 2 veces con éter. La evaporación del éter proporciona 28,6 g del producto deseado (VI) que tiene un punto de fusión de 36-42°C. 25. 30.



Una porción recristalizada en petróleo ligero (p.e. 60-80°C) tenía un punto de fusión de 45,5-46°C; absorción infrarroja máxima (CCl₄) 2.810, 2.720, 1.725 cm⁻¹.

Análisis Calculado para C₁₀H₁₂O₂: C, 73,1%; H, 7,4 %;

5. Encontrado: C, 73,4%; H, 7,6%.

Preparación 4

Acido 1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno 6α, 8α-dicarboxílico racémico (V).

10. Se oxidan 4,83 g de 6α, 8α-diformil-1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno (VI) racémico en 250 ml de acetona, a 0°C, mediante la adición en porciones de un exceso de ácido crómico-ácido sulfúrico 8N, con agitación. La mayor parte de la acetona se separa in vacuo, se añade un poco de agua y el producto se extracta 3 veces con éter. La evaporación del éter

15. proporciona un material en bruto que, después de la cristalización en acetato de etilo, proporciona 4 g del producto deseado (V) que tiene un punto de fusión de 201-205°C y que demuestra ser idéntico al material de la preparación 1.

Preparación 5

20. 6α, 8α-diacetil-1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno racémico (VII; R = Me).

Método I: Se prepara una solución de metil-litio bajo nitrógeno, añadiendo 14,2 g de yoduro de metilo en éter seco (13 ml) a litio (1,05 g) en 25 ml de éter seco, en una proporción tal

25. que se mantenga el reflujo. La solución fría resultante se añade, bajo nitrógeno, a 0,50 g de ácido 1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno-6α, 8α-dicarboxílico (V) racémico en 25 ml de tetrahidrofurano recientemente secado. Después de agitarse durante ½ hora, la mezcla de reacción se tapa y se agita du-

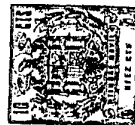
30. rante 65 horas, se vierte en 150 ml de cloruro amónico saturado

406965

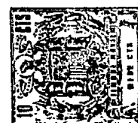
- 16 -



- y se extracta 4 veces con éter. La evaporación del éter proporciona 0,326 g del producto deseado (VII; R = Me) que tiene un punto de fusión de 110-121°C. Una porción del producto cristalizada en éter, tenía un punto de fusión de 121,5-122,5°C;
5. absorción infrarroja máxima (CHCl₃) 1.705 cm⁻¹.
Análisis Calculado para C₁₂H₁₆O₂: C, 74,9; H, 8,4
Encontrado C, 74,8; H, 8,4 %.
- Método II: Se prepara una solución de yoduro de metilmagnesio añadiendo gota a gota 26 g de yoduro de metilo en 30 ml de
10. éter seco a una suspensión de 4,3 g de magnesio en 50 ml de éter agitado a 0°C. Al reactivo resultante se añaden, en porciones, con fuerte agitación, a 0°C, una solución de 10 g de 6α, 8α-diformil-1β, 5b-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno (VI) racémico en 100 ml de éter seco. La reacción se refluje entonces
15. durante 3 horas, se enfría a 0°C y se añade cloruro amónico saturado (50 ml) cuidadosamente con agitación. A la mezcla fría se añaden 150 ml de ácido clorhídrico 2N, se separa la capa de éter y la capa acuosa se extracta 4 veces con cloroforno.
20. La evaporación de las capas orgánicas combinadas proporcionan 14,1 g de 6α, 8α-di(1'-hidroxietil)1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno (VIII; R = Me) racémico en bruto el cual demostró ser una mezcla por cromatografía en capa delgada.
- (a) Los 14,1 gramos de 6α, 8α-di(1'-hidroxietil)-
25. 1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno racémico en bruto, se agitan a 10°C con 500 ml de acetona y se oxida por la adición, gota a gota, de un exceso de ácido crómico-ácido sulfúrico 8N. Se añade un volumen igual de agua y el producto se extracta 4 veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan
30. con hidróxido sódico al 10 % (200 ml), con agua y se evaporan



- para dar el producto en bruto. Por cristalización en éter, se obtienen, en dos cosechas, un total de 2,48 gramos de 6α , 8α -diacetil- 1β , 5β -biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno racémico (VII; R = Me) con un punto de fusión de 120-123,5°C y que, por procedimientos convencionales, demuestra ser idéntico al material anterior.
5. (b) Se obtiene un rendimiento mejorado (50 %) del producto deseado (VII; R = Me) por oxidación de 1,96 gramos de (VIII; R = Me) en 40 ml de cloruro de metileno, con una mezcla de 6 g de trióxido de cromo y 9,49 gramos de piridina en 150 ml de cloruro de metileno (los disolventes y reactivos deben estar secos). La mezcla de reacción se lava con una solución normal de hidróxido sódico (3 x 100 ml), con ácido clorhídrico 2N (2 x 100 ml) y con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Después de la separación de los disolventes, se recristaliza el producto.
10. 15.
- Preparación 6
- 6α , 8α -diacetil 2β , 3β , -dihidroxi- 1β , 5β -biciclo-(3,3,0)-octano racémico (IX; R = Me)
20. (a) Una mezcla agitada de 6α , 8α -diacetil- 1β , 5β -biciclo-(3,3,0)-oct-2-eno racémico (VII; R = Me) (10 g), 200 ml de dioxano puro, 80 ml de agua, 7,9 g de clorato potásico y unos cuantos cristales pequeños de tetróxido de osmio, se calienta en un baño de aceite a 85°C durante 5 horas. Los disolventes se separan in vacuo y el residuo se extracta bien con cloroformo secando con sulfato sódico anhidro. La evaporación de los extractos clorofórmicos proporciona un producto en bruto que se lava tres veces con 250 ml de éter, dejando como residuo 8,7 g del producto deseado (IX; R = Me)
25. 30. que tiene un punto de fusión de 181-185°C, una absorción



infrarroja máxima (KBr) 3200-3500, 1700 cm^{-1} y que demuestra ser una sola mancha sobre una placa de capa delgada de sílice con 7 % de metanol-cloroformo.

5. (b) En una modificación del procedimiento realizado utilizando butanol terciario (65 ml) en lugar de dioxano, 10 g de (VII; R = Me) proporcionan 8,5 g del producto deseado (IX; R = Me) después de 11½ horas.

Preparación 7

10. 2β, 3β-diacetoxi-6α, 8α-diacetil-1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-octano racémico (X; R = R' = Me).

15. (a) Se agitan, durante 2 horas, a temperatura ambiente, 8,7 g de 6α, 8α-diacetil-2β, 3β-dihidroxi-1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-octano racémico (IX; R = Me) con 50 ml de piridina y 50 ml de anhídrido acético. Se añaden 250 ml de agua y los disolventes se separan in vacuo. La cristalización del residuo en éter/cloruro de metileno, después de una decoloración con carbón vegetal, proporciona, en dos cosechas, 8,4 g del producto deseado (X; R = R' = Me) que tiene un punto de fusión de 123-125°C y un máximo de absorción infrarroja (CHCl_3) de 1740, 1710 cm^{-1} .

Análisis Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 61,9; H, 7,15

Encontrado: C, 62,15; H, 7,2 %.

La estructura y estereoquímica fueron totalmente confirmadas mediante un espectro r.m.n.

25. (b) A gran escala, la separación de las últimas trazas de piridina y ácido acético in vacuo es impracticable y tras el calentamiento prolongado el producto puede ser epimerizado. Con preferencia, después de la separación de la masa de disolvente, el concentrado se disuelve en cloruro de



metileno, se lava con ácido clorhídrico 2N y con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca y evapora.

Preparación 8

5. $2\beta, 3\beta, 6\alpha, 8\alpha$ -tetraacetoxi- $1\beta, 5\beta$ -biciclo-(3,3,0)-octano racémico (XI; R = R' = Me).
- (a) Se refluyen durante 13 días, 15 g de $2\beta, 3\beta$ -diacetoxi- $6\alpha, 8\alpha$ -diacetil- $1\beta, 5\beta$ -biciclo-(3,3,0)-octano racémico (X; R = R' = Me) y 39,2 g de ácido m-cloroperbenzóico
10. en 59 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno y se lava con una mezcla de sulfito sódico acuoso al 10 % (100 ml) y carbonato potásico saturado (100 ml) con fuerte agitación, hasta disolverse todos los sólidos. La capa orgánica se lava ahora con carbonato potásico acuoso (100 ml de una solución saturada más 100 ml de agua),
15. con agua y se seca sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente proporciona 16,7 g de un producto en bruto que cristalizado en metanol acuoso proporciona 11,37 g de un material cuyo p.f. es de 118-127°C. Este material se recristaliza en éter-cloruro de metileno-petróleo ligero (p.e. 60-80°C)
20. proporcionando 8,86 g del producto deseado (XI; R = R' = Me), p.f. 130-131°C, máximo de absorción infrarroja (CHCl_3) 1735 cm^{-1} .
- Análisis Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8$; C, 56,1; H, 6,5.
25. Encontrado: C, 56,2; H, 6,5 %
- El análisis de resonancia magnética nuclear demostró que la estructura era correcta.
- (b) Se añaden 2,3 gramos de anhídrido maléico a 1,7 ml de peróxido de hidrógeno al 29 % y la mezcla se agita
30. a temperatura ambiente durante media hora. Después de la se-

406965

- 20 -



- paración del agua a temperatura ambiente y presión reducida, el ácido permaléico residual se agita y calienta bajo reflujo con 0,93 g de (X; R = R' = Me) en 10 ml de cloruro de metileno, durante 18 horas. Se añade una cantidad similar de ácido permaléico y se continúa el calentamiento durante 18 horas más. Después de la filtración para separar el exceso de ácido y después de lavar como anteriormente se ha indicado, la evaporación del disolvente proporciona 0,7 g del producto en bruto.

5. La recristalización en éter-cloruro de metileno-petróleo ligero (p.e. 60-80°C) proporciona un producto cuyo p.f. es de 129,5-130,5°C, el cual, y según se demuestra por espectroscopía I.R. y R.M.N. y por cromatografía de capa delgada, es idéntico al material anterior. El ácido maléico recuperado de este proceso se reconvierte fácilmente a ácido permaléico para utilizarlo de nuevo.

Preparación 9

2β, 3β, 6α, 8α-tetrahidroxi-1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-octano racémico (II).

- (a) Una solución agitada de 0,5 g de 2β, 3β, 6α, 8α-tetraacetoxi-1β, 5β-biciclo-(3,3,0)-octano racémico (XI; R = R' = Me) en 25 ml de metanol, se trata con 1 gramo de carbonato potásico anhidro a temperatura ambiente, durante 2 horas. Se añaden 10 g de resina Amberlite CG 120 (lavada con ácido) y, después de 1/4 de hora, la solución se filtra y evapora hasta sequedad. El residuo se lava 4 veces con cloroformo proporcionando, como nuevo residuo, 248 mg del producto deseado (II). Este producto oleoso se cristaliza en acetonitrilo-metanol con trituración, para dar un sólido amorfo (II) cuyo p.f. es de 110-114°C, siendo el máximo de absorción infrarroja (KBr) de 3200-3500, 1170, 1110, 1045, 845 cm.⁻¹ espectro r.m.n.



(D₂O; espectrómetro r.m.n. Varian T60) 1,2-3,2. (multiplete de 6 protones), 3, 8-4, 5 ζ) (multiplete de 4 protones),
Análisis Calculado para C₈H₁₄O₄: C, 55,2; H, 8,1.

Encontrado: C, 55,2; H, 8,1 %

5. (b) En un proceso mejorado, resultó posible emplear solamente 1/20 de las cantidades de carbonato potásico y resina amberlite utilizadas en (a).

Preparación 10

Aldehído racémico (XII).

10. Una solución de 2 β , 3 β , 6 α , 8 α -tetrahidroxi-1 β , 5 β -biciclo-(3,3,0)-octano (II) (900 mg) en 16 ml de t-butanol acuoso al 10 %, se agita con 0,68 g de carbonato potásico y 1,80 g de peryodato sódico bajo nitrógeno, durante 1½ hora. Se añaden 8 ml de cloroformo lavado con alúmina y la reacción
15. se filtra a través de una columna de gel de sílice (15 g), lavándose completamente con cloroformo-t-butanol al 33 % bajo una presión de nitrógeno. La evaporación del primer eluado de la columna, proporciona 880 mg de aldehído oleoso inestable (XII). Debido a la inestabilidad del aldehído (XII), éste
20. fué caracterizado simplemente por cromatografía de capa delgada sobre una placa de sílice, utilizando 25 % de metanol-cloroformo; el valor R_F aproximado fué de 0,6. El aldehído (XII) se utilizó siempre inmediatamente para la siguiente operación.

25.

Preparación 11

Enona racémica (XIII) y 12-iso-enona (XIV).

30. 1,248 g de dimetil-(2-oxoheptil)-fosfonato en 48 ml de dimetoxietano seco, se tratan, a 50C, en porciones, con 244 mg de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente

406965

- 22 -



5. con una agitación muy fuerte, durante 1 hora, en cuyo tiempo se forma un gel blanco. El gel se transfiere con torbellino a una solución de 880 mg del aldehído (XII) recientemente preparado en 8 ml de dimetoxietano seco, y la mezcla resultante se agita durante $\frac{1}{2}$ hora a temperatura ambiente. El disolvente se separa in vacuo y el residuo se aplica a una placa de sílice de cromatografía de capa delgada de 20 x 20 cm con un espesor de 2 mm. Después del desarrollo por elución continua durante la noche con cloroformo/metanol (40:1), las bandas de
10. producto fueron localizadas bajo una luz ultravioleta. La elución con acetato de etilo a partir de las regiones separadas, proporcionó 444 mg de la enona (XIII) (R_f inferior) y 110 mg de la 12-iso-enona (XIV) (R_f superior).

15. La enona inferior (XIII) tiene un máximo de absorción infrarroja (CHCl_3) de 3200-3500, 1690, 1665, 1625 cm^{-1} , un máximo de absorción ultravioleta (EtOH) de 235 $\text{m}\mu$ (ϵ 12.000) aproximadamente y crestas en el espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) (determinado a 60 MHz con TMS = 0 δ) de 6,17 (doblete, $J = 16$ c.p.s.) y 6,80 δ (cuartete, $J = 7,5$ y 16 c.p.s.). El peso molecular, determinado por espectrometría de masas, es de 268; calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 268.
- 20.

25. La 12-iso-enona superior (XIV) tiene un máximo de absorción infrarroja (CHCl_3) de 3200-3500, 1690 (sh), 1660, 1620 cm^{-1} , un máximo de absorción ultravioleta (EtOH) de 235 $\text{m}\mu$ (ϵ 11.000) aproximadamente y crestas en el espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) de 6,25 (doblete, $J = 16$ c.p.s.) y 7,15 δ (cuartete complejo). El peso molecular, determinado por espectrometría de masas, es de 268;
30. calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$, 268.

Preparación 12

Derivado tricloroetoxi racémico (XIIIa).

5. Una solución de 1,03 g de enona racémica (XIII) en 25 ml de tricloroetanol, se trata con 9 mg de ácido p-tolueno-sulfónico, durante 2 horas, a temperatura ambiente. Se añaden 2 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se sacude fuertemente durante 20 minutos. Se añade sulfato sódico anhidro y la mezcla se filtra, y se lava el residuo con cloruro de metileno. La evaporación de los filtrados combinados proporciona 1,63 g del derivado tricloroetoxi (XIIIa) que tiene un máximo de absorción infrarroja (película) de 3250-3550, 1690 (sh), 1665, 1625, 810 y 720 cm^{-1} , un máximo de absorción ultravioleta (EtOH) de 230 $\text{m}\mu$ (ϵ 10.000) aproximadamente y crestas en el espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) de 6,20 (doblete complejo), 6,75 (multiplete) y 4,15 δ (singlete amplio). El peso molecular y el contenido en cloro fueron confirmados por espectrometría de masas; se presentaron las crestas mayores, en el espectro de masas, para m/e 251 ($\text{M}-\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$) y para m/e 99 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$).

20.

Preparación 13

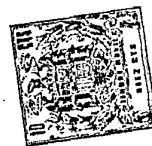
Compuesto dihidroxi racémico (XVa).

25. Se tratan 1,55 g del derivado tricloroetoxi racémico (XIIIa) en 20 ml de etanol acuoso al 30 %, con 0,2 g de borohidróxido sódico, a temperatura ambiente, durante 3/4 de hora. Se añade un ligero exceso de ácido acético seguido por 5 ml de bicarbonato sódico saturado. Se efectuaron tres extracciones con cloruro de metileno, proporcionando 1,38 g del producto deseado (XVa) que tiene un máximo de absorción infrarroja (película) de 3150-3550, 807 y 720 cm^{-1} y crestas en el espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) de 5,55 (am-

30.

406965

- 24 -



plio) y 4,15 \int (singlete amplio). En el espectro de masas existía una cresta superior para m/e 253 ($M-CCl_3CH_2O$).

Preparación 14

Diacetato racémico (XVb).

5. Se disuelven 1,33 g del compuesto dihidroxi racémico (XVa) en 5 ml de piridina y 5 ml de anhídrido acético, a temperatura ambiente, durante 2 $\frac{1}{2}$ horas. Se añaden 12,5 ml de agua destilada y la mezcla se evapora hasta sequedad bajo presión reducida, proporcionando 1,49 g del producto deseado
10. (XVb) que tiene un máximo de absorción infrarroja (película) de 1735, 805 y 720 cm^{-1} , y crestas en el espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) de 4,0-5,6 (amplio) y 2,02 \int (singlete). El material en bruto (XVb) se movió esencialmente como una sola mancha sobre una placa de sílice de cromatografía de capa delgada utilizando metanol-cloroformo al 7 % como disolvente; el valor R_f fué de 0,75 aproximadamente.
- 15.

Preparación 15

Hemi-acetal racémico (XVc).

20. Se agitan vigorosamente 1,92 g de diacetato racémico (XVb) en 7 ml de ácido acético y 4 ml de agua, con 0,5 g de polvo de zinc, durante 35 minutos, a temperatura ambiente. La dilución se diluye con cloruro de metileno (30 ml) y se filtra, lavándose los residuos con cloruro de metileno. Los filtrados combinados se lavan con 175 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y la solución acuosa de carbonato
25. se extracta de nuevo 3 veces con cloruro de metileno. La evaporación de las capas combinadas, secas, de cloruro de metileno, proporciona 1,64 g de producto en bruto el cual se fracciona sobre dos placas de cromatografía de capa delgada, preparativa de sílice, de 20 x 20 cm y con un espesor de 2 m, utili-
- 30.



- zando una elución continua con metanol-cloroformo al 1 %, durante 4 horas. La banda que contiene el producto (XVc) consistía prácticamente en baselina y fué localizada por desarrollo en el borde con yodo. La elución de la sílice con acetato de etilo, proporcionó entonces 0,56 g del producto deseado (XVc) con un máximo de absorción infrarroja (película) de 3300-3550, 1735, 1370, 1240 y 1015 cm^{-1} y crestas en el espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$) de 4,4-5,6 (amplio) y 2,03 (simplete con resalto). El producto (XVc) se movió como una sola mancha sobre sistemas diversos de cromatografía de capa delgada, por ejemplo, R_f 0,35 (placa de sílice, disolvente metanol-cloroformo al 4 %), R_f 0,5 (placa de sílice, disolvente acetato de etilo).

- A partir de las regiones más elevadas de R_f en la cromatografía de capa preparativa descrita anteriormente, se obtuvieron 0,61 g de material de partida (XVb) recuperado el cual pudo utilizarse de nuevo.

Preparación 16

Prostaglandina racémica F2 α (XVI).

- Se calientan, bajo nitrógeno, en un baño de aceite, a 75-85°C, durante 1 hora, 362 mg de una dispersión al 50 % de hidruro sódico y 1,85 ml de dimetilsulfóxido seco. La solución resultante de dimetilsodio se congela en un baño de hielo/agua y se añade una solución de 1,65 g de ácido 5-trifenilfosfoniovalérico en 3,7 ml de dimetilsulfóxido seco. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente en cuyo momento se forma el iluro, lo cual se juzga por la aparición de un color rojo. Después de agitar durante 2 minutos, la mezcla se vuelve a congelar en el baño de hielo/agua y se añade una solución de 436 mg de hemiacetal (XVc) racémico en 2,4 ml

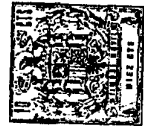
406965

- 26 -



de dimetilsulfóxido seco, y se lava, en el hemiacetal (XVo), con 2,4 ml más de dimetilsulfóxido seco.

5. La reacción se deja ahora calentar a temperatura ambiente con agitación y calentamiento. Después de $\frac{1}{2}$ hora a temperatura ambiente, se añaden 30 ml de agua destilada y el producto de reacción se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las capas combinadas de cloruro de metileno se extraen de nuevo con agua destilada y las capas acuosas combinadas se acidifican entonces con 36 ml de ácido clorhídrico 2N.
10. La extracción 3 veces con cloruro de metileno proporciona los productos ácidos de la reacción. Estos productos se tratan con un exceso de hidróxido potásico metanólico en benceno, para hidrolizar cualquier agrupación acetato residual y los productos ácidos se recuperan de nuevo después
15. de la acidificación con ácido clorhídrico 2N y extracción en cloruro de metileno. Estos productos ácidos se fraccionan sobre placas de sílice de cromatografía de capa preparativa utilizando benceno/dioxano/ácido acético (40:10:1) como disolvente, con elución continua durante 18 horas. A partir de
20. la mitad frontal de las placas, se obtuvieron 144 mg de 15-epi-prostaglandina F2 α racémica, prácticamente pura; a partir de la mitad posterior de las placas, se obtuvieron, por lavado con metanol-cloruro de metileno al 25 %, 62 mg de prostaglandina F2 α racémica pura.
25. La prostaglandina F2 α racémica tenía un máximo de absorción infrarroja (KBr) de 2500-3600, 1710 y 970 cm^{-1} y crestas en el espectro de resonancia magnética nuclear (CD_3OD) de 5,50 (amplio), 3,6-4,25, y 0,90 δ (triplete). Se encontraron crestas significativas, en el espectro de masas, para
30. m/e 318 (M - 2H₂O), 264 (M - H₂O - C₅H₁₂), 194 y 137.



5. La prostaglandina F2 α racémica sintética fué indiferenciable de la prostaglandina F2 α natural por espectrometría infrarroja y de masas y por v.p.c. cuando se derivaba de los éteres trimetilsilílicos del éster metílico. La identidad fué también establecida utilizando diversos sistemas de cromatografía de capa delgada, sensibles (e.g. Andersen, J. Lipid Res., 1969, 10, 316).

10. La prostaglandina F2 α racémica sintética poseía el nivel esperado de actividad biológica cuando se ensayó contra la F2 α natural sobre bandas de músculo liso de fondo de ratas.

15. La invención incluye también los compuestos de prostaglandina de esta invención que se producen a partir del nuevo tetrol de fórmula I, cuando se formulan como composiciones farmacéuticas con vehículos o diluyentes, de forma ya bien establecida en la técnica anterior.

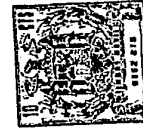
N O T A

=====

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 44.758/71 de 24 de septiembre de 1.971,

25. acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO DE PROSTAGLANDINA; caracterizándose por lo siguiente:

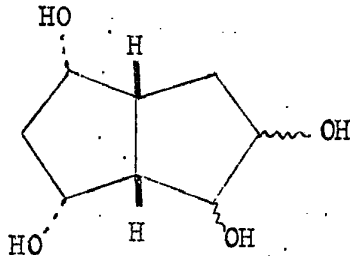
30.



1.- Procedimiento para la obtención de un compuesto de prostaglandina, que tiene, como núcleo, un anillo ciclo-pentano dihidroxi-sustituído, caracterizado porque comprende

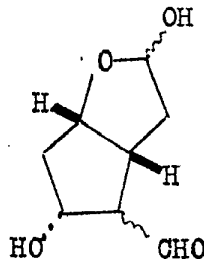
5.

disociar un tetrol de fórmula:



Fórmula I

para dar una mezcla que comprende un aldehído de fórmula:

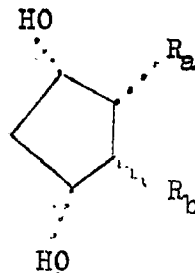


Fórmula XII

10.

copular el grupo aldehído con un reactivo tal que se forme una cadena lateral de prostaglandina con el átomo de carbono del grupo aldehído que constituye el carbono 13 de la prostaglandina resultante, y disociar el anillo que contiene oxígeno y copular con el mismo un reactivo tal que se forme otra cadena lateral de prostaglandina, para proporcionar una prostaglandina que tiene la fórmula:

15.



en la que R_a y R_b son cadenas laterales de prostaglandina.

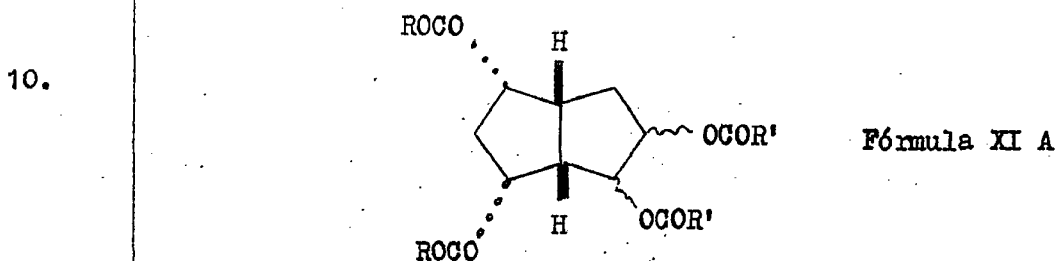
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de prostaglandina es prostaglan-



dina F2 α y se produce llevando a cabo las etapas secuenciales mostradas en los esquemas 2 ó 3 de la memoria descriptiva.

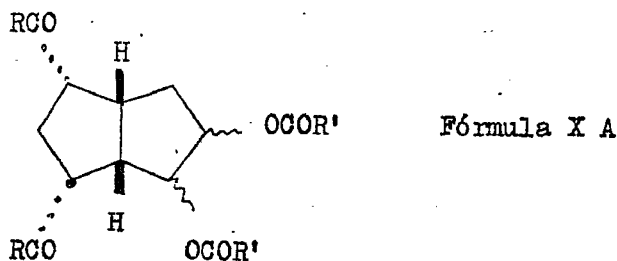
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de prostaglandina es 15-epi prostaglandina F2 α y se produce llevando a cabo las etapas secuenciales mostradas en el esquema 3 de la memoria descriptiva.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se obtiene tratando un compuesto de fórmula:



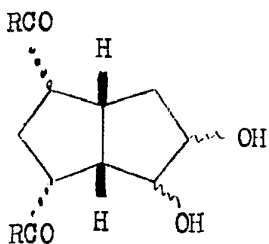
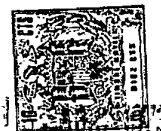
para convertir los grupos $-OCOR'$ en las posiciones 2 y 3, para proporcionar grupos hidroxil y convertir los grupos $ROCO-$ en las posiciones 6 y 8 para proporcionar grupos hidroxil.

- 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto de fórmula XIA se obtiene por oxidación de un compuesto que tiene la fórmula:



20.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto que tiene la fórmula XA se obtiene por acilación de un compuesto que tiene la fórmula:

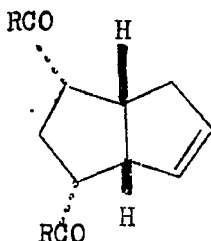


Fórmula IX A

sobre los grupos hidroxil de las posiciones 2 y 3.

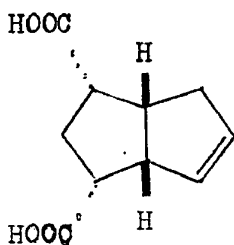
7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto de fórmula IXA se obtiene por hidroxilación de un compuesto que tiene la fórmula:

5.



Fórmula VII

8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto de fórmula VII se obtiene mediante tratamiento de un compuesto de fórmula:

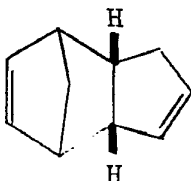


Fórmula V

10.

con un reactivo de metal alcalino.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula V se obtiene por oxidación de un compuesto que tiene la fórmula:

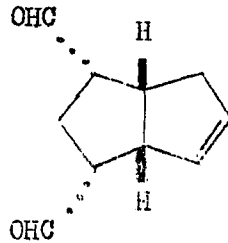


Fórmula III

15.



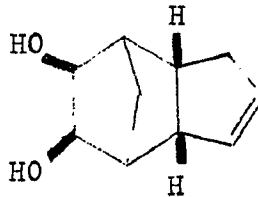
10.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de fórmula V se obtiene por oxidación de un compuesto que tiene la fórmula:



Fórmula VI

5.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque el compuesto de fórmula VI se obtiene dissociando un compuesto de fórmula:

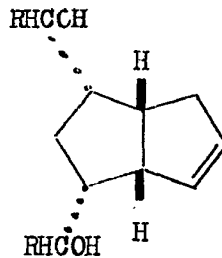


Fórmula IV

10.

12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el compuesto de fórmula IV se obtiene por hidroxilación de un compuesto de fórmula III.

13.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el compuesto de fórmula VII se obtiene por oxidación de un compuesto de fórmula:



Fórmula VIII

15.

14.- Procedimiento según la reivindicación 13, ca-

406965

- 32 -



racterizado porque el compuesto de fórmula VIII se obtiene por tratamiento de un compuesto de fórmula VIA con un reactivo de metal alcalino.

5. 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto de fórmula VI se obtiene por disociación de un compuesto de fórmula IV.

16.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque el compuesto de fórmula IV se obtiene por hidroxilación de un compuesto de fórmula III.

10. 17.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula I, se obtiene llevando a cabo las etapas secuenciales que se muestran en el primer esquema de la memoria descriptiva, de forma que un compuesto de fórmula III se convierte a un compuesto de fórmula II.

15. 18.- Procedimiento para la obtención de un compuesto de prostaglandina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 9 FEB. 1973

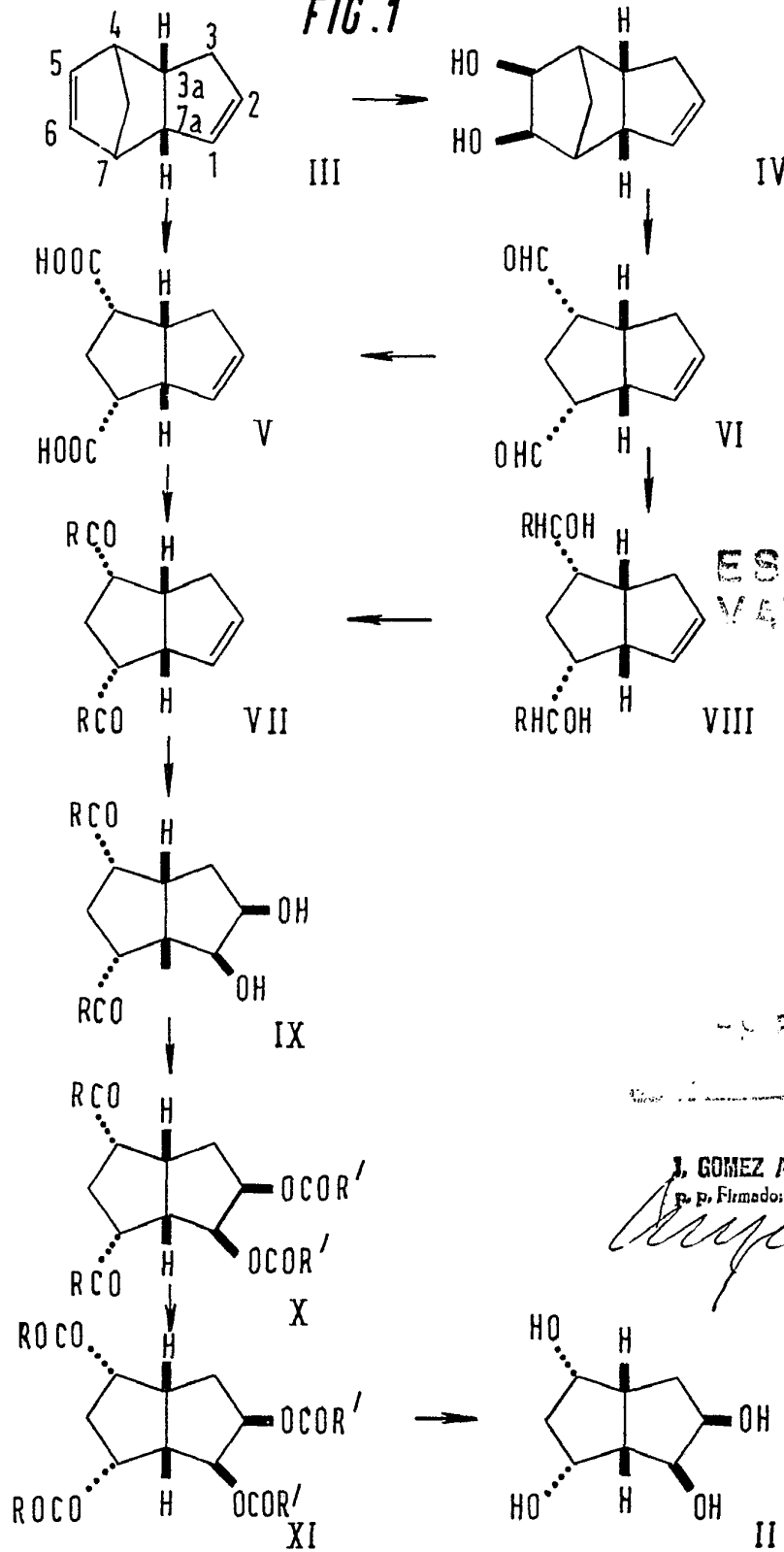
RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJAT
p. p. Firmados L. Gesta Forañades

406965



FIG. 1



ESCALA VARIABLE

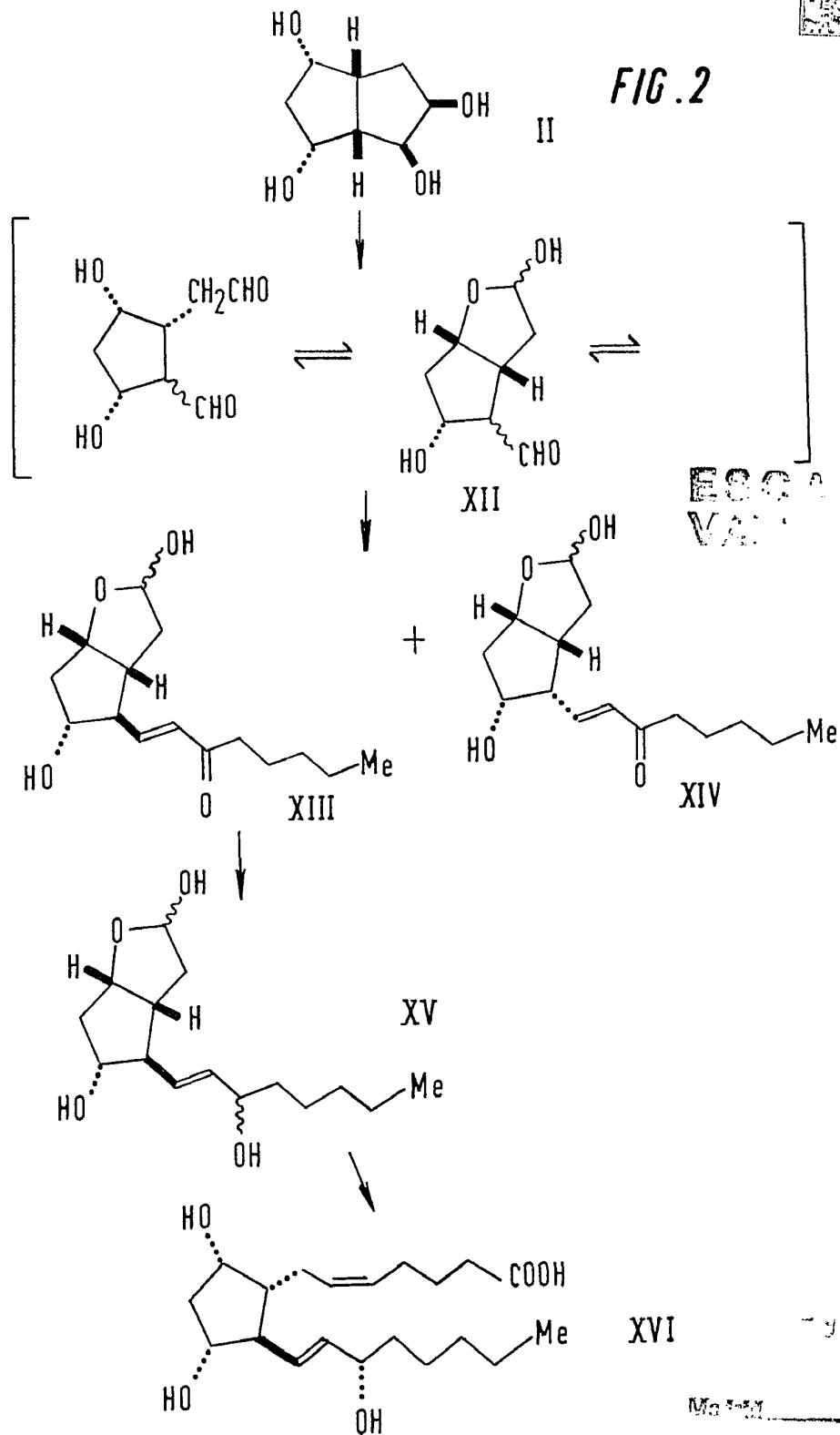
FEB. 1978

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmado: L. Goeta Fernández

406965



FIG. 2



79 FEB 1970

Ma 3-31

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
p. p. Firmados L. Gasto Estándar

406965

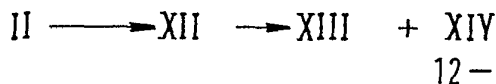
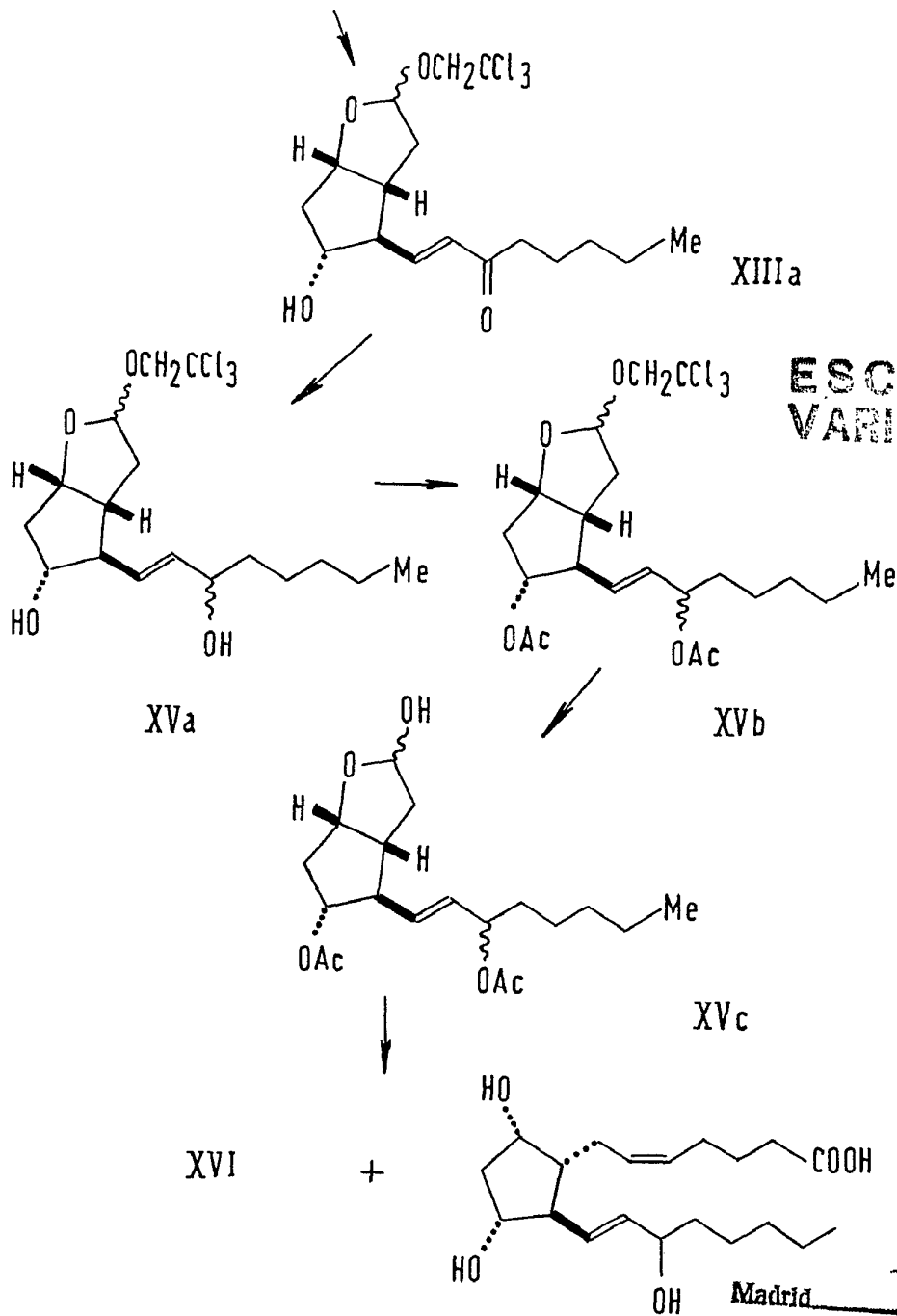


FIG. 3



1 FEB 1973

J. GOMEZ ACEBO Y ASOCIADOS
p. p. Firmados L. G. G. Ferrolador