



407629

memoria descriptiva

Int. Cl.:	C07C//A61K
-----------	------------

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

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE The Upjohn Company.
- sociedad de EE.UU. -

RESIDENCIA Y DOMICILIO Kalamazoo, Mich. (EE.UU.)

OBJETO " Procedimiento para producir un compuesto derivado de la prostaglandina ópticamente activo. "

INVENTOR Ernest Warren Yankee, - de EE.UU. -

PRIORIDAD Solicitud Patente U.S. appl. Serial nº 190.667 del 19 de Octubre de 1971.

POOR
QUALITY



1

-2-

2816

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

5

Se obtiene con rendimientos mejorados, prostaglandina E en forma ácido y éster, con un sustituyente metilo o etilo en la posición C-15, por siliilación selectiva de los correspondientes compuestos prostaglandina F_α en la posición C-11, oxidación del grupo C-9 hidroxilo a uno oxo, y luego separar el grupo o grupos siliilo por hidrólisis.

10

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

15

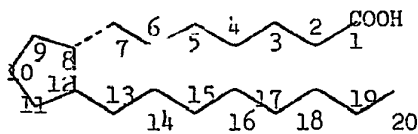
Esta invención se refiere a un proceso para preparar intermediarios útiles en la preparación de derivados de prostaglandina, y a esos nuevos intermediarios. Particularmente, esta invención se refiere a algunos 11-siliil intermediarios de compuestos prostaglandina F_α ("PGF_α") con un sustituyente metilo o etilo, en la posición C-15, que son útiles en la preparación de los correspondientes compuestos prostaglandina E ("PGE").

20

25

Esta invención se relaciona con nuevas composiciones de materia, con nuevos métodos para la producción de los mismos, y con nuevos intermediarios químicos útiles en esos procesos. En particular, esta invención se relaciona con nuevos derivados del ácido prostanoico que tiene la siguiente estructura y numeración de átomos:

30

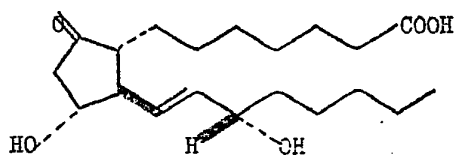


I



Se conocen en la materia diferentes derivados del ácido prostanico. Estos se llaman prostaglandinas. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968), y las referencias allí citadas. Por ejemplo, la prostaglandina E₁ (PGE₁) tiene la siguiente estructura:

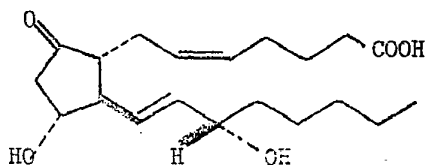
10



II

La prostaglandina E₂ (PGE₂) tiene la siguiente estructura:

15



III

La prostaglandina E₃ (PGE₃) tiene la siguiente estructura:

20

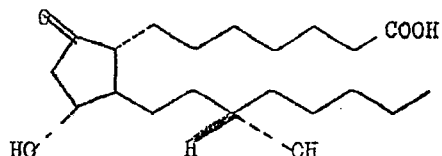


IV

25

La dihidroprostaglandina E₁ (dihidro-PGE₁) tiene la siguiente estructura:

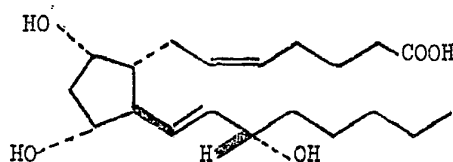
30



V

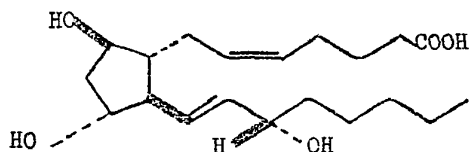


Las prostaglandinas con un hidroxilo secundario alfa o beta, en lugar del oxo del anillo de las prostaglandinas E, son también conocidas. Estas se denominan prostaglandinas F. Por ejemplo, la prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) tiene la siguiente estructura:



VI

La prostaglandina $F_{2\beta}$ ($PGF_{2\beta}$) tiene la siguiente estructura:



VII

Las prostaglandinas F_{α} y F_{β} correspondientes a PGE_1 , PGE_3 y dihidro PGE_1 , son también conocidas.

En las fórmulas II a VII, las uniones en línea punteada al anillo ciclopentano indica sustituyentes en configuración alfa, es decir, debajo del plano del anillo ciclopentano. Las uniones de línea entera gruesa al anillo ciclopentano, indica sustituyentes en configuración beta, es decir, encima del plano del anillo ciclopentano. El hidróxido de la cadena lateral en C-15, en las fórmulas II a VII están en configuración S. Ver Nature, 212, 38 (1966) donde se expone la estereoquímica para las prostaglandinas.

Las moléculas de las prostaglandinas conocidas tienen cada una varios centros de asimetría y pueden presentarse en la forma racémica (ópticamente inactiva) y en cada una de las dos formas enan-

14 0071972

1
5
10
15
20
25
30

tiómeras (ópticamente activas), es decir, las formas dextrógira y levógira. Como se ve en los dibujos, las fórmulas II a VII, representa cada una la forma ópticamente activa particular de la prostaglandina que se obtiene de algunos tejidos de mamífero, por ejemplo, glándulas vesiculares de oveja, pulmón de puerco, o plasma seminal humano, o por reducción del carbonilo y/o doble enlace de esa prostaglandina así obtenida. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., citado anteriormente. La imagen óptica de cada una de las fórmulas II a VII, representa el otro enantiómero de esa prostaglandina. La forma racémica de una prostaglandina contiene igual número de ambas moléculas enantiómeras, y son necesarias para representar correctamente la correspondiente prostaglandina racémica una de las fórmulas II a VII y la imagen óptica de dicha fórmula. Por conveniencia de aquí en adelante el uso de los términos PGE_1 , PGE_2 , PGE_3 , dihidro- PGE_1 , $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$, $PGF_{3\alpha}$ y dihidro- $PGF_{1\alpha}$, significará la forma ópticamente activa de esa prostaglandina con la misma configuración absoluta que PGE_1 obtenido de tejidos de mamífero. Cuando se quiera hacer referencia a la forma racémica de una de esas prostaglandinas, la palabra "racémico" irá a continuación del nombre de la prostaglandina, de este modo, PGE_2 racémico o $PGF_{2\alpha}$ racémico.

PGE_1 , PGE_2 , PGE_3 , dihidro- PGE_1 , y los correspondientes compuestos PGF_{α} y sus ésteres y sales farmacológicamente aceptables, son extremadamente potentes en producir distintas respuestas biológicas. Por esta razón, esos compuestos son útiles para propósitos farmacológicos. Ver, por ejemplo, Bergstrom, y col., Pharmacol. Rev. 20, 1



1

5

10

15

20

25

30

(1968), y las referencias allí citadas. Unas pocas de esas respuestas biológicas son disminución de la presión sanguínea arterial sistémica, en el caso de los compuestos PGE, que se mide por ejemplo, en ratas anestesiadas (pentobarbital sódico) tratadas con pentolín que tienen cánulas insertadas en la aorta y corazón derecho; actividad presora, medida similarmente, para los compuestos PGF_{α} ; estimulación del músculo liso que se demuestra, por ejemplo, por ensayos en trozos de ílio de cobayo, duodeno de conejo, o colon de gerbo; potencialización de otros estimulantes 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 aislados de rata; inhibición de la secreción gástrica en el caso de los compuestos PGE que se demuestra en perros con secreción estimulada por alimento 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 las plaquetas a vidrio, e inhibición de la aglutinación de las 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 ; estimulación de la proliferación epidérmica y queratinización que se demuestra cuando se aplica en cultivo a embrión de pollo y segmentos de piel de rata.

Debido a estas respuestas biológicas, estas prostaglandinas



1

5

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

10

Por ejemplo, estos compuestos, y especialmente los compuestos PGE, son útiles en mamíferos, incluyendo el hombre, como descongestionantes nasales. Para este propósito, los compuestos se usan en una dosis que varía de 10 µg a 10 mg por ml aproximadamente, de un vehículo líquido farmacológicamente adecuado o como un pulverizador en aerosol, ambos para la aplicación tópica.

15

20

Los compuestos PGE son útiles en mamíferos, incluyendo 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 gastrointestinales y acelerando la curación de tales úlceras ya presentes en el tracto gastrointestinal. Para este propósito, los compuestos se inyectan o infunden por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular en una dosis de infusión que fluctúa de 0.1 µg a 500 µg aproximadamente por kg de peso corporal pro minuto, o en una dosis diaria total por inyección o infusión que fluctúa de 0.1 a 20 mg por kg aproximadamente, de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y afección del paciente o animal y de la frecuencia y vía de administración.

25

30

Los compuestos PGE y PGF_α son útiles siempre que se desee



1
5
10
15
20
25

inhibir la aglutinación de plaquetas, reducir el carácter adhesivo de las mismas, y para eliminar o prevenir la formación de trombos en animales, incluyendo el hombre, conejos, y ratas. Por ejemplo, estos compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de infartos del miocardio, para tratar y prevenir trombosis postoperatorias, para promover que los injertos vasculares se mantengan abiertos después de la cirugía, y para tratar afecciones tales como aterosclerosis, arterioesclerosis, defectos de la coagulación sanguínea debidos a lipemia, y otras afecciones clínicas en las cuales la etiología fundamental está asociada con desequilibrio de los lípidos o hiperlipemia. Para estos propósitos, estos compuestos se administran en forma sistémica, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, y para acción prolongada en la forma de implantaciones estériles. Para la respuesta rápida, especialmente en situaciones de urgencia, se prefiere la vía de administración intravenosa. Se usan dosis que varían de unos 0.005 a unos 20 mg por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y afección del paciente o animal, y de la frecuencia y vía de administración.

30

Los compuestos PGE y PGE_α, son especialmente útiles como aditivos a sangre, productos sanguíneos, sustitutos sanguíneos, y otros líquidos que se usan en la circulación y perfusión extracorpórea artificial de porciones aisladas del organismo, por ejemplo, extremidades y órganos, ya sea unidas al organismo original, separadas y estando preservadas o preparadas para el trasplante, o unidas a un nuevo organismo. Durante estas circulaciones y perfusiones, las



1

5

10

15

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

20

25

30

Los compuestos PGE son extremadamente potentes en producir estimulación del músculo liso, y son también muy activos en potenciar otros estimulantes conocidos 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, el PGE₁, por ejemplo, es útil en lugar o en combinación con cantidades menores de las usuales de estos estimulantes conocidos del músculo liso, por ejemplo, para aliviar los síntomas del ílio 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 fluctúa de



1

0.01 a 50 μ g aproximadamente por kg de peso corporal por minuto hasta que se obtiene el efecto deseado. Las dosis subsiguientes se administran por inyección intravenosa, subcutánea, o intramuscular o

5 infusión, durante el puerperio a una dosis que varía de 0.01 a 2 mg por kg de peso corporal por día, dependiendo la dosis exacta de la edad, peso y afección del paciente o animal.

5

10

Los compuestos PGE son útiles como agentes hipotensores para reducir la presión sanguínea en mamíferos, incluyendo el hombre. Para este propósito, los compuestos se administran por infusión intravenosa, en una proporción de 0.01 a 50 μ g aproximadamente por kg de peso corporal por minuto, o en dosis únicas o múltiples de alrededor

15 de 25 a 500 μ g por kg de peso corporal total por día.

15

20

Los compuestos PGE y PGF_{α} 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 término o cerca de él; 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

25 etapa de la labor del parto, es decir, expulsión del feto. Estos compuestos son especialmente útiles cuando la mujer se encuentra una o más semanas después del término y la labor natural del parto aún no ha comenzado, ó 12 a 60 horas después que las membranas se han roto

30 y la labor natural del parto aún no ha comenzado.

25

30

Los compuestos PGF_{α} y PGE son útiles para controlar el ciclo



1

reproductor en mamíferos hembra que ovulan, incluyendo la mujer y animales tales como monos, ratas, conejos, perros, ganado y semejantes. Para este propósito, PGE_2 ó $\text{PGF}_{2\alpha}$, por ejemplo, se administra sistémicamente, por ejemplo, por las vías intravenosa, subcutánea, e intravaginal, a una concentración de dosis que fluctúa de 0.001 mg a alrededor de 20 mg por kg de peso corporal de mamíferos hembras, ventajosamente durante un período que comenza aproximadamente en el momento de la ovulación y termina aproximadamente en la menstruación siguiente o justo antes de ella. Adicionalmente, la expulsión de un embrión o feto se consigue por la administración similar del compuesto durante el primer tercio del período de gestación normal del mamífero.

5

10

15

20

25

Como se mencionó anteriormente, los compuestos PGE son potentes antagonistas de la movilización de los ácidos grasos libres inducida por la epinefrina. Para este propósito, estos compuestos son útiles en medicina experimental tanto para estudios in vitro como in vivo en mamíferos, incluyendo el hombre, conejos, y ratas, destinados a guiar en el entendimiento, prevención, alivio de síntomas y cura de enfermedades y que implican la movilización anormal de lípidos y concentraciones elevadas de ácidos grasos libres, por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedades vasculares, e hipertiroidismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

30

Es el propósito de esta invención proporcionar un proceso mejorado para la preparación de prostaglandina E en forma ácida y de



1

ésteres con un sustituyente metilo o uno etilo en la posición C-15.

Es además el propósito proporcionar nuevos intermediarios 11-silila-

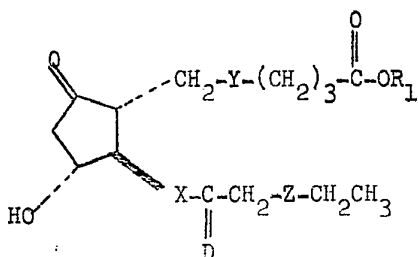
dos útiles en dicho proceso. Otro propósito además es proporcionar

5

procesos para la preparación de dichos intermediarios.

Los procesos e intermediarios actualmente descritos son útiles para preparar análogos de 15-metil y 15-etil prostaglandina de la fórmula genérica

10



VIII

15

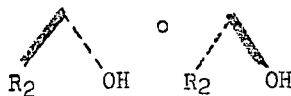
o el compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma,

en donde (a) X es trans-CH=CH- o -CH₂CH₂-, e Y y Z son ambos

-CH₂CH₂-, o (b) X es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-, y Z es -CH₂CH₂-

20

o cis-CH=CH-; en donde D es



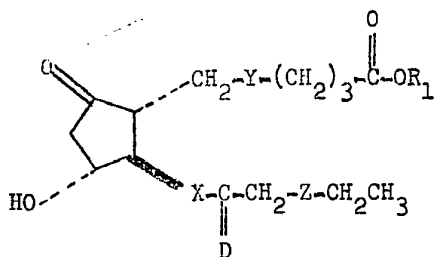
o en donde R₂ es me-

tilo o etilo; y en donde R₁ es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive.

25

En consecuencia, se proporciona un proceso para producir un compuesto ópticamente activo de la fórmula:

30



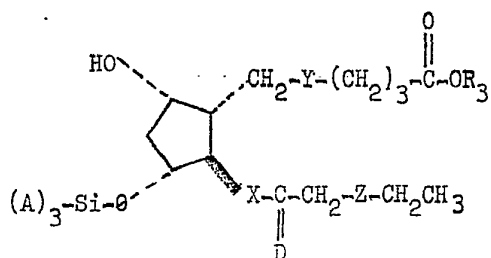
VIII



1 o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde D, R₁, X, Y y Z, son como se definen anteriormente, que consiste de las etapas de,

(1) preparar un compuesto ópticamente activo de la fórmula:

5



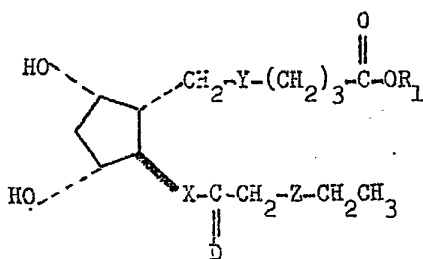
X

10

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde A es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fenilo, fenilo sustituido con uno ó 2 flúor, cloro, o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive; en donde R₃ es hidrógeno, alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, o -Si-(A)₃ en donde A se define como anteriormente; y en donde D, X, Y, y Z se definen como anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto ópticamente activo de la fórmula

15

20



IX

25

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde D, R₁, X, Y, y Z son como se definen anteriormente, con un agente silitante,

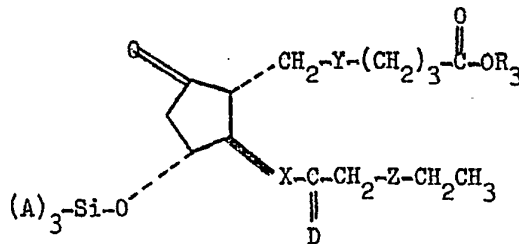
30



1

(2) formar un compuesto ópticamente activo de la fórmula

5



XI

10

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde R, R₂, R₃, X, Y, y Z se definen como anteriormente, oxidando un producto de reacción de la etapa (1) con un reactivo que oxida selectivamente hidroxilo secundario a carbonilo, en presencia de doble enlace carbono-carbono, y

15

(3) hidrolizar el producto de reacción de la etapa (2).

Incluidos en los productos de fórmula VIII están los siguientes compuestos: 15-metil(o etil)-PGE₁, 15-metil(o etil)-PGE₂, 15-metil(o etil)-PGE₃, y 15-metil(o etil)-dihidro-PGE₁, y sus 15β-epímeros y ésteres de esos compuestos dentro del alcance de R₁, y los compuestos racémicos de esos compuestos y ésteres y sus enantiomorfos.

25

Incluidos en los materiales de partida de fórmula IX están los siguientes compuestos: 15-metil(o etil)-PGF_{1α}, 15-metil-(o etil)-PGF_{2α}, 15-metil(o etil)-PGF_{3α}, y 15-metil(o etil)-dihidro-PGF_{1α}, y sus 15β-epímeros, y los ésteres de esos compuestos dentro del alcance de R₁, y los compuestos racémicos de esos compuestos y ésteres y sus enantiomorfos.

30

Incluidos en los mono-silil éteres tipo PGF de fórmula X



de esta invención están los compuestos de las siguientes fórmulas:

1

5

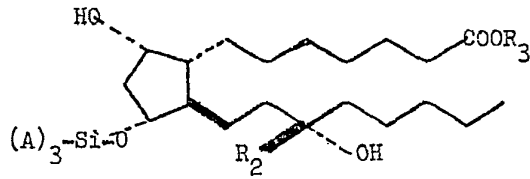
10

15

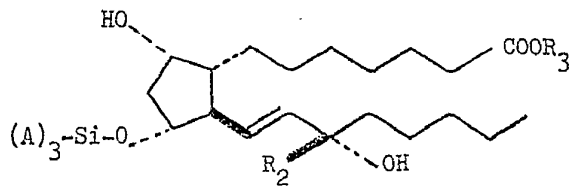
20

25

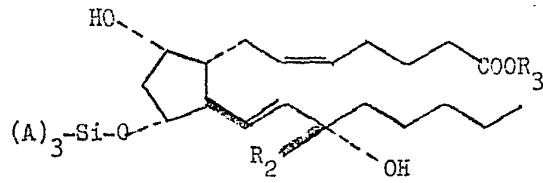
30



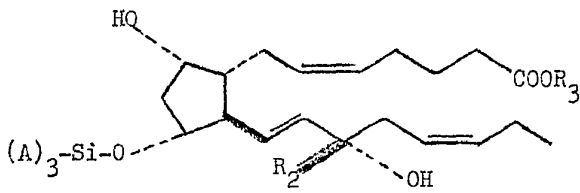
XII



XIII



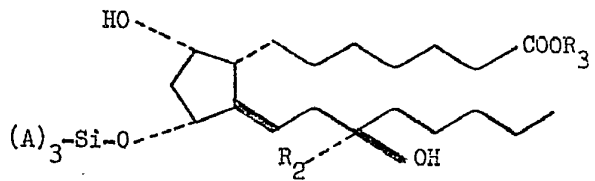
XIV



XV

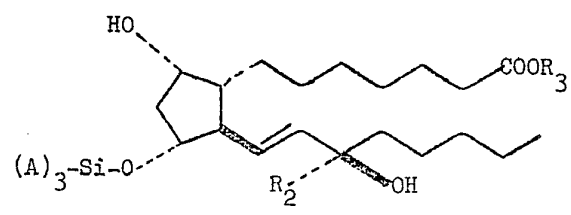
14 OCT 1972

1



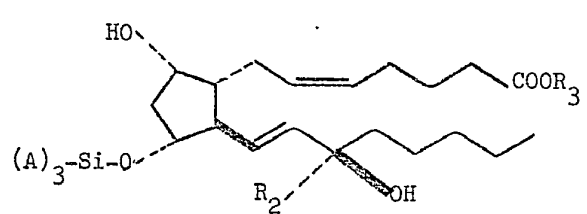
XVI

10



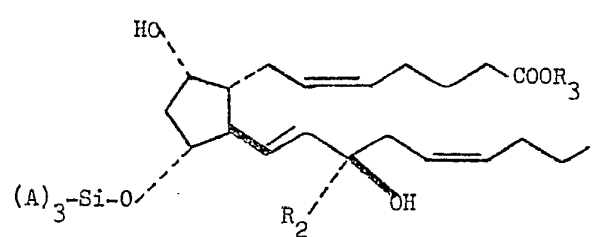
XVII

15



XVIII

25



XIX

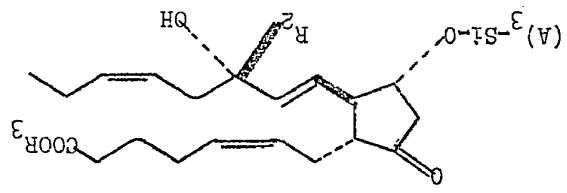


1
5
10
Están también incluidos dentro de la invención, los com-
puestos racémicos de cada fórmula respectiva y la imagen óptica de
la misma. Como en el caso de fórmulas II a VII, las fórmulas XII a
XV, se destinan cada una a representar los derivados del ácido pros-
tanoico ópticamente activos, con la misma configuración absoluta de
PGE₁ obtenido de tejidos de mamíferos. Las fórmula XVI a XIX repre-
sentan los correspondientes 15-epímeros, es decir, aquellos derivados
del ácido prostanoico que tienen la configuración β(o R) en C-15.

15
20
25
En adelante "15β" se refiere a la configuración epímera. De este
modo, "11-trimetilsilil éter de 15β-15-metil-PGF_{2α}", identifica un
compuesto de fórmula XVIII, que tiene la configuración β(o R) en C-15
en vez de la configuración natural α(o S) de 15-metil-PGF_{2α}. Una de
las fórmulas XII a XIX más la imagen óptica de esa fórmulas, son ne-
cesarias en combinación para describir un compuesto racémico. Más
adelante por conveniencia, cuando la palabra "racémico" (o "dl") 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 XII a XIX
apropiada y la imagen óptica de dicha fórmula. Cuando la palabra
"racémico" (o "dl") no va a continuación del nombre del compuesto,
el intento es designar un compuesto ópticamente activo representado
solamente por la fórmula XII a XIX apropiada.

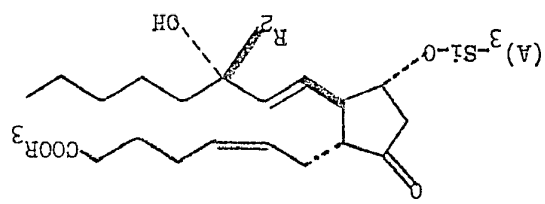
30
Incluidos en los mono-silil éteres de tipo-PGE de fórmula
XI de esta invención, están los compuestos de las siguientes fórmulas:

30



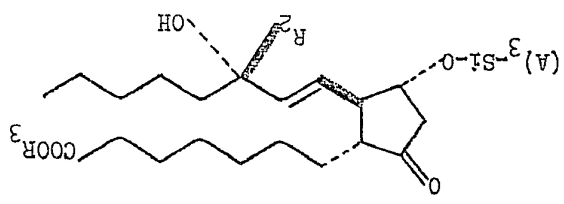
XXXIII

25



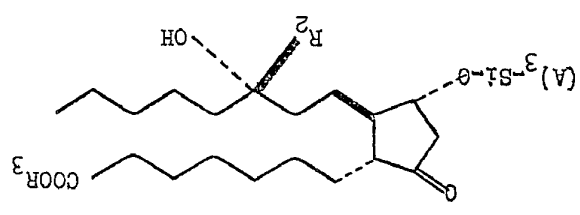
XXII

20



XXI

15



XX

5

2816

-18-

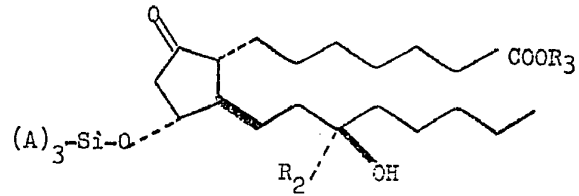
1



14 OCT 1972

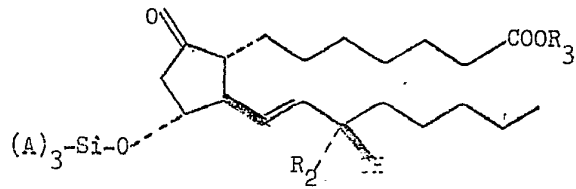
1

5



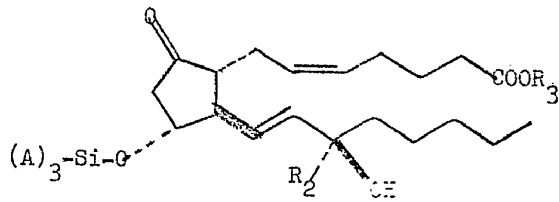
XXIV

10



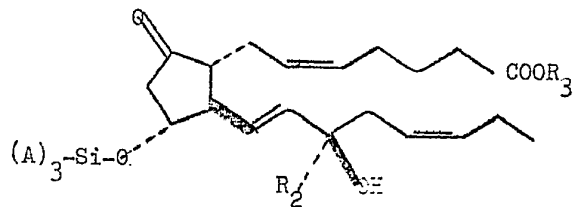
XXV

15



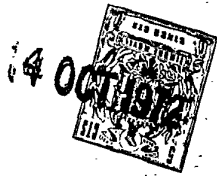
XXVI

25



XXVII

30



1

Se incluyen también los compuestos racémicos de los compuestos tipo PGE de fórmula XI.

5

En las fórmulas I-XXVII anteriores, así como también en las fórmulas que aparecen más adelante, las uniones en línea punteada al anillo o cadena, representa sustituyentes en configuración alfa, es decir, debajo del plano del papel.

10

Los compuestos de fórmula X a XXVII y sus compuestos racémicos de esta invención son útiles para preparar los compuestos de fórmula VIII antes identificados por el proceso aquí expuesto. Los productos finales de fórmula VII y sus compuestos racémicos producen cada uno las mismas respuestas biológicas descritas anteriormente para las correspondientes prostaglandinas conocidas. Cada uno de estos compuestos tipo 15-metil y 15-etil-PGE, y sus compuestos racémicos, es útil en consecuencia para los propósitos farmacológicos antes descritos y se usan en dichos propósitos como se describió anteriormente.

15

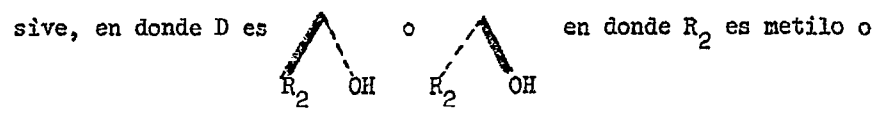
20

25

30

Observando el Cuadro A, se aclarará la transformación de los compuestos tipo PGF IX en compuestos tipo PGE VIII, por las etapas 1-3 inclusive. Las fórmulas VIII, IX, X, y XI, a las que se hará referencia más adelante, se representan en el Cuadro A, en donde (a) X es trans-CH=CH- o -CH₂CH₂-, e Y y Z son ambos -CH₂CH₂-, o (b) X es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-, y Z es -CH₂CH₂- o cis-CH=CH-; en donde A es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fenilo, fenilo sustituido con uno ó 2 flúor, cloro, o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclu-

14 OCT 1972



etilo, en donde R₁ es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive; y en donde R₃ es hidrógeno, alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, o -Si-(A)₃, en donde A es como se define anteriormente. Las diversas A de una mitad -Si(A)₃ son iguales o diferentes. Por ejemplo, un -Si-(A)₃ puede ser trimetilsililo, dimetilfenilsililo, o metilfenilbencilsililo. Ejemplos de alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario y butilo terciario. Ejemplos de aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive, son bencilo, fenetilo, α-feniletilo, 3-fenilpropilo, α-naftilmetilo, y 2-(β-naftil)etilo. Ejemplos de fenilo sustituido con uno ó 2 flúor, cloro, o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, son p-clorofenilo, m-fluorofenilo, o-tolilo, 2,4-diclorofenilo, p-t-butilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, y 2,4-dicloro-3-metilfenilo. Ejemplos de alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, para R₁ son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, y formas isómeras de los mismos.

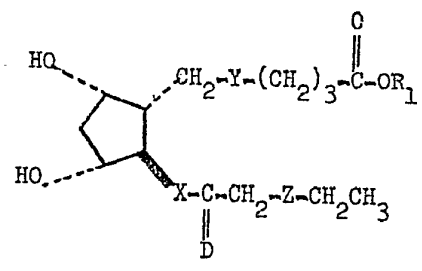
Consideremos primero la etapa 1 del Cuadro A, en donde los compuestos de fórmula IX se sililan selectivamente en la posición C-11. Los materiales de partida 15-metil y 15-etil PGF_α tienen tres grupos hidroxilo en cada molécula: C-9, C-11, y C-15. Sorprendentemente, hemos encontrado posible sililar sustancialmente sólo los hidroxilos en C-11, eligiendo los reactivos y condiciones. De

14
OCT 1972

1

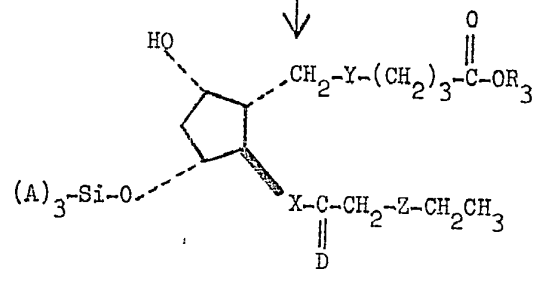
CUADRO A

5



20

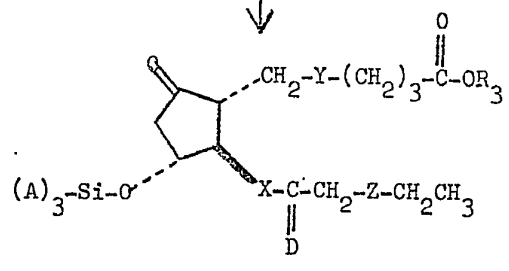
(sililación)



15

(oxidación)

20



25

(hidrólisis)

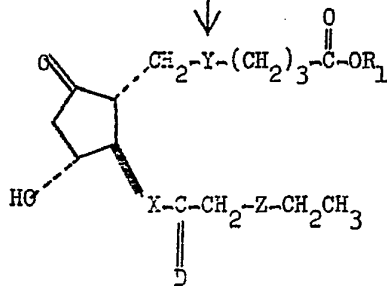
30

(a VIII)



CUADRO A (cont.)

(de XI)



VIII

15 los tres grupos hidroxilo en la molécula IX, dos son grupos hidroxilo
 20 secundarios, es decir, están unidos a átomos de carbono que tienen
 un átomo de hidrógeno, y de ellos, los grupos hidroxilo en C-11
 se sililan preferencialmente por nuestro proceso. Los agentes sili-
 lantes son conocidos en la materia. Ver, por ejemplo, Pierce, "Sily-
 lation of Organic Compounds," Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.
 (1968).

25 Hemos encontrado que los agentes sililantes del tipo
 (A)₃SiN(E)₂, por ejemplo, sililaminas sustituidas, en donde A se defi-
 ne como anteriormente y E tiene la misma definición de A, siendo
 igual o diferente, son útiles para los propósitos anteriores a tem-
 peraturas debajo de unos -25° C. Una zona de temperatura preferida
 30 es de alrededor de -35° a -50°. A temperaturas mayores se presenta
 alguna sililación de los grupos hidroxilo en C-9 como también la de los
 grupos hidroxilo en C-11, mientras que a temperaturas menores, la pro-

14 OCT 1972



1
5
10
15
porción de sililación es indeseablemente lenta. Ejemplos de los
agentes sililantes tipo sililamina adecuados para formar intermedia-
rios de fórmula X que tienen grupos $(A)_3$ -Si- dentro del alcance de
esta invención incluyen pentametilsililamina, pentaetilsililamina,
N-trimetilsilildietilamina, 1,1,1-trietil-N,N-dimetilsililamina, N,-
N-diisopropil-1,1,1-trimetilsililamina, 1,1,1-tributil-N,N-dimetil-
sililamina, N,N-dibutil-1,1,1-trimetilsililamina, 1-isobutil-N,N,1,1-
tetrametilsililamina, N-bencil-N-etil-1,1,1-trimetilsililamina, N,N-
1,1-tetrametil-1-fenilsililamina, N,N-dietil-1,1-dimetil-1-fenilsililamina,
N,N-dietil-1-metil-1,1-difenilsililamina, N,N-dibutil-1,1,1-
1-trifenilsililamina, y 1-metil-N,N,1,1-tetrafenilsililamina.

20
25
La reacción se lleva a cabo con exclusión de la humedad
atmosférica, por ejemplo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se realiza
convenientemente en un solvente tal como acetona o cloruro de metile-
no, aunque el agente sililante mismo, cuando se usa en exceso, puede
también servir como medio líquido para la reacción. La reacción se
completa generalmente en unas pocas horas, y debe terminarse para evi-
tar reacciones secundarias, cuando están sililados los grupos hidroxilo
en C-11. El avance de la reacción se controla convenientemente
por cromatografía en capa delgada, utilizando métodos conocidos en la
materia.

30
Hemos descubierto además que los monoclorosilanos trisusti-
tuídos tales como clorotrifenisilano, darán intermediarios 11-susti-
tuídos de fórmula X, dentro del alcance de esta invención bajo condi-

14 OCT 1972
KODAK SAFETY FILM
KODAK SAFETY FILM
KODAK SAFETY FILM

1
ciones adecuadas de temperatura y tiempo de reacción. Para el propó-
pósito anterior, estos reactivos se usan en presencia de una base
5 terciaria tal como piridina a temperaturas de 25° C o menores, prefe-
riblemente en la zona de alrededor de 0° a +25°C. Ejemplos de mono-
clorosilanos trisustituídos, adecuados para este propósito incluyen
clorotrietilsilano, clorotriisobutilsilano, clorotrifenilsilano, clo-
10 rotris(p-clorofenil)silano, clorotri-m-tolilsilano, y tribencilclo-
rosilano. Al igual que cuando se usaron anteriormente las sililami-
nas, el avance de la reacción se controla por cromatografía en capa
delgada y las condiciones para la obtención óptima de la sililación
15 se determinan por experimentación.

Para cualquiera de los tipos de agentes sililantes
anteriores, se usa un exceso del reactivo sobre la cantidad estequiomé-
tricamente requerida, preferiblemente por lo menos un exceso de
20 cuatro veces. Cuando R₁ en el material de partida de fórmula IX es
hidrógeno, el grupo -COOH definido de este modo, puede transformarse
parcial o completamente en -COO-Si-(A)₃, usándose para este propósi-
to agente sililante adicional. Es indiferente para el éxito de nues-
tro proceso, si esto ocurre o no, puesto que los grupos -COOH no se
25 transforman por las etapas subsiguientes y los grupos -COO-Si-(A)₃
se hidrolizan fácilmente a grupos -COOH.

30 Consideremos a continuación, la etapa 2 del Cuadro A, en
donde el intermediario sililado de fórmula X, se oxida a compues-
to XI. Los reactivos de oxidación útiles para esta transformación
son conocidos en la materia. Un reactivo especialmente útil para



1 este propósito es el reactivo de Collins, es decir, trióxido de cromo en piridina. Ver J. C. Collins y col., Tetrahedron Lett., 3363 (1968). Cloruro de metileno es un diluyente adecuado para este propósito.

5 Se usa un ligero exceso del oxidante encima de la cantidad necesaria para oxidar el grupo hidroxil secundario en C-9 del intermediario de fórmula X. Deberán usarse temperaturas de reacción por debajo de 20° C. Las temperaturas de reacción preferidas están en la zona de 10 -10° a +10° C. La oxidación se efectúa rápidamente y se completa en general en alrededor de 5 a 20 minutos. El producto tipo 15-alkil PGE de fórmula VIII, se aísla por métodos convencionales.

15 Ejemplos de otros reactivos oxidantes útiles para esta transformación son carbonato de plata sobre Celite [Chem. Commun. 1102 (1969)], mezclas de trióxido de cromo y piridina [J. Am. Chem. Soc. 75, 422 (1953, y Tetrahedron, 18, 1351 (1962)], cromato de butilo terciario en piridina [Biochem. J., 84, 195 (1962)], mezclas de trióxido de azufre en piridina y dimetilsulfóxido [J. Am. Chem. Soc. 20 89, 5505 (1967)] y mezclas de dicitclohexilcarbodiimida y dimetilsulfóxido [J. Am. Chem. Soc. 87, 5661 (1965)].

25 Finalmente, en la etapa 3 del Cuadro A, todos los grupos sililo de los intermediarios de fórmula XI, se separan por hidrólisis, formando de este modo los productos tipo PGE de fórmula VIII. Estas hidrólisis se llevan a cabo por procedimientos ya conocidos en 30 la materia de ser útiles en la transformación de silil éteres y silil ésteres en alcoholes y ácidos carboxílicos respectivamente. Ver, por ejemplo, Pierce, citado anteriormente, especialmente pág. 447

14 007 1972

1

del mismo. Una mezcla de agua y suficiente cantidad de diluyente orgánico hidrosoluble para dar una mezcla de reacción de hidrólisis homogénea representa un medio de reacción adecuado. Acelera la hidrólisis el agregado de una cantidad catalítica de un ácido inorgánico u orgánico. El tiempo necesario para la hidrólisis se determina en parte por la temperatura de hidrólisis. Con una mezcla de agua y metanol a 25° C, son suficiente generalmente para la hidrólisis, varias horas. A 0° C, en general son necesarios varios días.

5

10

Los análogos de 15-metil y 15-etil prostaglandina de fórmula IX en el Cuadro A, no son el objeto de esta invención. Su preparación a partir de compuestos tipo PGF_α, siguiendo las etapas del Cuadro B, se ilustra más adelante bajo "Preparaciones". Allí, el término "15-oxo-" al frente del nombre de un compuesto, por ejemplo 15-oxo-PGF_{1α}, se refiere a un análogo de prostaglandina en donde la mitad $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \text{OH} \end{array}$ en la posición 15 se ha transformado en $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$.

15

20

25

30

Los reactivos ópticamente activos iniciales de fórmula XXVIII, en el Cuadro B, es decir, PGF_{1α}, PGF_{2α}, PGF_{3α} y dihidro PGF_{1α} y sus ésteres alquílicos, son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., citado anteriormente, Patente de E.U.A. 3,069,322, y Especificación Británica No.1,040,544. Los reactivos racémicos iniciales de fórmula XXVIII en el Cuadro B, es decir, PGF_{1α} racémico, PGF_{2α} racémico y PGF_{3α} racémico y sus ésteres alquílicos, son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver,



1
5
por ejemplo, Just y col., Journal of the American Chemical Society
91, 5364 (1969), Corey y col., Journal of the American Chemical Society
90, 3245 (1968), Schneider y col., Chemical Communications (Gran
Breaña), 304 (1969), y Axen, Chemical Communications, 602 (1970).

10
El dihidro $\text{PGF}_{1\alpha}$ racémico y sus ésteres, se preparan por
hidrogenación catalítica de los correspondientes compuestos $\text{PGF}_{1\alpha}$
o $\text{PGF}_{2\alpha}$ racémico, por ejemplo, en presencia de catalizador paladio
al 5% en carbón en solución de acetato de etilo a 25°C y una at-
mósfera de presión de hidrógeno.

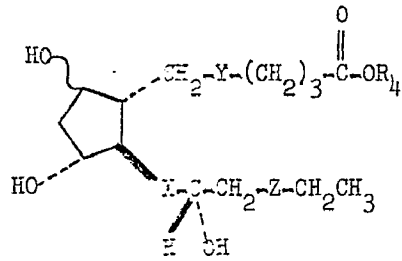
15
20
25
Estos conocidos ácidos y ésteres de fórmula XXVIII se trans-
forman en los correspondientes intermediarios 15-oxo ácidos y éste-
res de fórmula XXIX, respectivamente, por oxidación con reactivos
tales como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, dióxido de man-
ganeso activado, o peróxido de níquel, (ver Fieser y col., "Reagents
for Organic Synthesis," John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, N.Y.
páginas 215, 637 y 731). Alternativamente, y en especial para los
reactivos de fórmula XXVIII en donde X, Y, y Z son todos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
estas oxidaciones se llevan a cabo por oxigenación en presencia de
la deshidrogenasa de 15-hidroxi prostaglandina de pulmón de puerco
[ver Arkiv för Kemi 25, 293 (1966)]. Estos reactivos se usan de
acuerdo con conocidos procedimientos en la materia. Ver, por ejemplo,
J. Biol. Chem. 239, 4097 (1964).

30
Observando de nuevo el Cuadro B, el compuesto intermedia-
rio de fórmula XXIX se transforma en un derivado sililado de fórmula
XXX, por procedimientos conocidos en la materia. Ver, por ejemplo,

14 OCT 1972

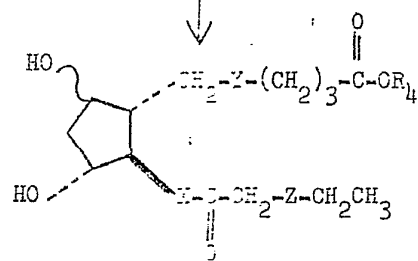
CUADRO E

1
5
10
15
20
25
30



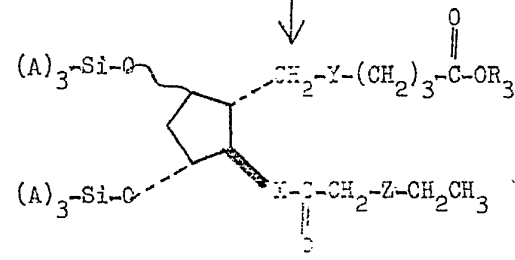
XXVIII

(oxidación)



XXIX

(sililación)



XXX

R₂MgX

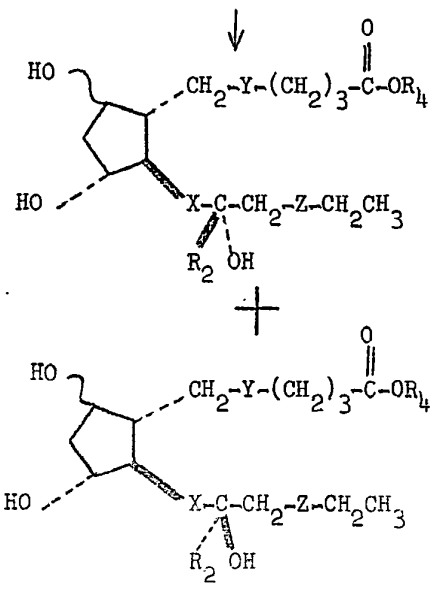
(hidrólisis)

(a IXα)



CUADRO B (cont.) (de XXX)

1
5
10
15



Pierce, "Silylation of Organic Compounds," Pierce Chemical Co.,
Rockford, Illinois (1968). Ambos grupos hidroxilo del reactivo de fórmula XXIX, se transforman de este modo en mitades -O-Si-(A)₃ en donde A se define como anteriormente y se usa suficiente cantidad del agente sililante para este propósito de acuerdo con procedimientos conocidos. Cuando R₁ en el intermediario de fórmula XXIX es hidrógeno, el grupo -COOH definido de este modo se transforma simultáneamente en -COO-Si-(A)₃, usándose para este propósito agente sililante adicional. Esta última transformación se ayuda con exceso de agente sililante y tratamiento prolongado. Cuando R₁ en fórmula XXIX es alquilo, entonces R₄ en fórmula XXX también será alquilo. Los agentes

20
25
30



1
5
sililantes necesarios para esas transformaciones son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, Post, "Silicones and Other Organic Silicon Compounds," Reinhold Publishing Corp., Nueva York, N.Y. (1949).

10
15
20
25
Observando de nuevo el Cuadro B, el compuesto sililado intermedio de fórmula XXX se transforma en los compuestos finales de fórmula IX α + IX β haciendo reaccionar primero el compuesto sililado con un reactivo de Grignard de la fórmula R₂MgX, en donde R₂ es metilo o etilo, y X es cloro, bromo o yodo. Para este propósito se prefiere que X sea bromo. Esta reacción se lleva a cabo por el procedimiento usual de las reacciones de Grignard, usando éter dietílico como solvente de reacción y para hidrolizar el complejo de Grignard solución saturada de cloruro de amonio acuoso. El alcohol terciario disililado o trisililado resultante, se hidroliza entonces con agua para separar los grupos sililo. Para este propósito, es ventajoso usar una mezcla de agua y suficiente cantidad de un solvente hidrosoluble, por ejemplo, etanol, para dar una mezcla de reacción homogénea. La hidrólisis se completa en general en 2 a 6 horas a 25° C, y se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón.

30
La mezcla de isómeros 15-S y 15-R, obtenida por esta reacción de Grignard e hidrólisis, se separa por procedimientos conocidos en la materia para la separación de mezclas de derivados del ácido prostanoico, por ejemplo, por cromatografía sobre sílica gel neutro. En algunos casos, se separan más fácilmente por cromatografía sobre



1
silica gel los ésteres alquílicos inferiores, especialmente los ésteres alquílicos de un par de isómeros 15-S y 15-R que los correspondientes ácidos. En esos casos, es ventajoso esterificar la mezcla de
5 ácidos como se describe más abajo, separar los dos ésteres, y luego, si se desea, saponificar los ésteres por procedimientos conocidos en la materia para la saponificación de prostaglandinas F.

10 Aunque los compuestos de fórmula IX α y IX β , en donde X e Y son ambos -CH₂CH₂- se producen de acuerdo con los procesos del Cuadro B, es preferible producir esos nuevos análogos dihidro PGF₁ por hidrogenación de uno de los correspondientes compuestos no saturados, es decir, un compuesto de fórmula IX α y IX β en donde X es trans-CH=CH-,
15 e Y es -CH₂CH₂- o cis-CH=CH-. Esta hidrogenación se lleva a cabo ventajosamente en forma catalítica, por ejemplo, en presencia de un catalizador paladio al 5% en carbón en solución de acetato de etilo a 25° C, y una atmósfera de presión de hidrógeno.

20 Como se expuso anteriormente, los procesos de los Cuadros A y B, llevan ya sea a los ácidos (R₁ es hidrógeno) o a los ésteres alquílicos (R₁ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono inclusive). Cuando se ha preparado un ácido de tipo PGF de fórmula IX α o IX β (Cuadro B) o un ácido tipo PGE de fórmula VIII (Cuadro A), y se desea
25 un éster alquílico, la esterificación se consigue ventajosamente por interacción del ácido con el diazohidrocarburo apropiado. Por ejemplo, cuando se usa diazometano, se producen los ésteres metílicos.
30 El uso similar de por ejemplo, diazoetano, diazobutano, y 1-diazo-2-etilhexano; proporciona respectivamente los ésteres etílico, butílico,



1 y 2-etilhexílico.

5 La esterificación con diazohidrocarburos se lleva a cabo mezclando una solución del diazohidrocarburo en un solvente inerte
adecuado, preferiblemente éter dietílico, con el reactivo ácido, ven-
10 tajosamente en el mismo diluyente inerte o uno diferente. Después de completar la reacción de esterificación, el solvente se elimina por evaporación, y el éster se purifica si se desea por métodos convencionales, preferiblemente por cromatografía. Se prefiere que el
15 contacto de los reactivos ácidos con el diazohidrocarburo no sea mayor del necesario para efectuar la esterificación deseada, preferiblemente de alrededor de uno a alrededor de diez minutos, 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 and Sons, Inc., Nueva York, N.Y., Vol. 8, págs. 389-394 (1954).

20 Un método alternativo para esterificar la mitad carboxilo de compuestos tipo PGF consiste en transformar el ácido libre en la correspondiente sal de plata, seguida por interacción de esta sal con un yoduro de alquilo. Ejemplos de yoduros adecuados son yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de butilo, yoduro de isobutilo,
25 yoduro de butilo terciario y semejantes. Las sales de plata se preparan por métodos convencionales, por ejemplo, disolviendo el ácido en amoníaco acuoso diluido frío, evaporando el exceso de amoníaco a
30 presión reducida, y luego agregando la cantidad estequiométrica de nitrato de plata.



DESCRIPCION DE LAS FORMAS PREFERIDAS

La invención puede entenderse más completamente con los siguientes ejemplos.

Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Los espectros de absorción infrarrojo se registran en un espectrofotómetro infrarrojo Perkin-Elmer modelo 421. Se usan muestras sin diluir (puras) de los líquidos y aceites. Se usan suspensiones finamente dispersadas en aceite mineral (Nujol) de los sólidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear se registran en un espectrofotómetro Varian A-60, con tetrametilsilano como standard interno (hacia abajo en el campo magnético) y usando solventes como los indicados más abajo.

Los espectros de masa se registran en un espectrómetro de masa Atlas CH-4, con una fuente TO-4 (voltaje de yonización 70 ev).

"Salmuera", se refiere aquí a una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

Preparación 1 15-oxo-PGF_{1α}

se agrega 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (463 mg) a una solución de PGF_{1α} (600 mg) en 30 ml de dioxano. La mezcla se revuelve 24 horas a 50° C, bajo nitrógeno, y luego se enfría a 20° C y se filtra. Los sólidos filtrados se lavan con cloruro de metileno. La evaporación de la mezcla del filtrado y lavados a presión reducida produce 650 mg de un residuo que se cromatografía sobre 150 g de sílica gel (Silicar CC-4; Mallinckrodt), eluyendo con acetato de etilo

14 000 007

1

al 50% en Skellysolve B (una mezcla de hexanos isómero). La evaporación de los eluidos proporciona 545 mg de 15-oxo-PGF_{1α}; absorción infrarroja a 3400, 2660, 1700, 1660, 1620, 1460, 1410, 1375, 1285, 1250, 1185, 1120, 1070 y 980 cm⁻¹.

5

Preparación 2 15-oxo-PGF_{2α}.

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, se oxida PGF_{2α} a 15-oxo-PGF_{2α}; absorción infrarroja a 3400, 2660, 1705, 1660, 1625, 1405, 1375, 1320, 1290, 1245-1225, 1215-1175, 1115, 1075, 1050, y 980 cm⁻¹.

10

Preparación 3 15-oxo-PGF_{3α}.

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, se oxida PGF_{3α} a 15-oxo-PGF_{3α}.

15

También siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, se oxida cada uno de los ésteres metílico, etílico, butílico terciario, y 2-etilhexílico de PGF_{1α}, PGF_{2α} y PGF_{3α} a los correspondientes compuestos 15-oxo.

20

También siguiendo el procedimiento de la Preparación 1, las formas racémicas de PGF_{1α}, PGF_{2α}, PGF_{3α} y los ésteres metílico, etílico, butílico terciario, 2-etilhexílico de cada uno de ellos, se oxida cada uno al correspondiente compuesto 15-oxo racémico.

25

Preparación 4 Dihidro-15-oxo-PGF_{1α}

Siguiendo el procedimiento de Arkiv för Kemi, 25, 293 (1966), se oxida dihidro-PGF_{1α} a dihidro-15-oxo-PGF_{1α} con la enzima deshidrogenasa de 15-hidroxiprostaglandina de pulmón de puerco.

30

También siguiendo el procedimiento de la Preparación 4,



los ésteres metílicos, etílicos, butílico terciario, y 2-etilhexílicos de dihidro-PGF_{1α}, se oxidan cada uno en los correspondientes compuestos 15-oxo.

5

También siguiendo el procedimiento de la Preparación 4, las formas racémicas de dihidro-PGF_{1α} y sus ésteres metílico, etílico, butílico terciario y 2-etihexílico, se oxidan cada uno en el correspondiente compuesto 15-oxo racémico.

10

Preparación 5 Tris-(trimetilsilil) derivados de 15-oxo-PGF_{1α}

15

Una mezcla de hexametildisilazano (11 ml) y trimetilclorosilano (2.2 ml) se agrega a una solución de 15-oxo-PGF_{1α} (545 mg) en 55 ml de tetrahidrofurano. Esta mezcla se revuelve 16 horas a 25° C bajo nitrógeno y luego se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida. Se agrega xileno (50 ml) al residuo y la mezcla se evapora a 60° C bajo presión reducida. Este agregado de xileno y evaporación se repite dos veces. El residuo resultante es el tris-(trimetilsilil) derivado de 15-oxo-PGF_{1α}; absorción infrarroja a 1365, 1250, y 1180 cm⁻¹.

20

Preparación 6 Tris-(trimetilsilil) derivado de 15-oxo-PGF₂

25

Siguiendo el procedimiento de Preparación 5, se transforma 15-oxo-PGF_{2α} en el tris-(trimetilsilil) derivado; absorción infrarroja a 1725, 1680, 1635, 1250, y 845 cm⁻¹.

30

Preparación 7 Tris-(trimetilsilil) derivados de 15-oxo-PGF_{3α}

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 5, se transforma 15-oxo-PGF_{3α} en el derivado tris-(trimetilsilil) derivado.



Preparación 8 Tris-(trimetilsilil) derivado de dihidro-15-oxo-PGF_{1α}

5 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 5, se transforma dihidro-15-oxo-PGF_{1α} en el tris-(trimetilsilil)derivado.

10 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 5, se transforma cada uno de los ésteres metílico, etílico, butílico terciario, y 2-etil-hexílico de 15-oxo-PGF_{1α}, 15-oxo-PGF_{2α}, 15-oxo-PGF_{3α} y dihidro-15-oxo-PGF_{1α} en los correspondientes bis-(trimetilsilil)derivados.

15 También siguiendo el procedimiento de la Preparación 5, se transforman las formas racémicas de 15-oxo-PGF_{1α}, 15-oxo-PGF₂, 15-oxo-PGF_{3α}, dihidro-15-oxo-PGF_{1α}; y los ésteres metílico, etílico, butílico terciario, y 2-etilhexílicos de cada uno de ellos, en los derivados trimetilsililados, los ácidos en tris derivados y los ésteres en bis derivados.

Preparación 9 15-metil-PGF_{1α} y 15-metil-15(R)-PGF_{1α}

20 Una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (0.55 ml), se agrega gota a gota a una solución revuelta del tris-(trimetilsilil) derivado de 15-oxo-PGF_{1α} (850 mg) en 25 ml de éter dietílico a 25° C. La mezcla se revuelve 30 minutos a 25° C, después de lo cual se agrega 0.2 ml más de solución de bromuro de metilmagnesio y se continúa revolviendo durante 30 minutos adicionales.

30 La mezcla de reacción resultante se vierte en 75 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0° C. Después de revolver varios minutos, la mezcla se extrae repetidamente con éter dietílico. Los

174 OCT 1972

1

-38-

2816

5

10

15

20

25

30

extractos de éter dietílico mezclados se lavan con salmuera y luego se secan con sulfato de sodio anhidro. La evaporación del éter dietílico produce un aceite amarillo (910 mg) el cual se disuelve en 45 ml de etanol. Esta solución se diluye con 30 ml de agua y la mezcla se revuelve 4 horas a 25° C. El etanol en la solución resultante se evapora a presión reducida y el residuo acuoso se satura con cloruro de sodio y luego se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra a presión reducida para dar 640 mg de una mezcla de 15-metil-PGF_{1α} y 15-metil-15(R)-PGF_{1α}; absorción infrarroja a 3280, 2600, y 1710 cm⁻¹.

La mezcla de 15-metil-PGF_{1α} y 15-metil-15(R)-PGF_{1α}, se disuelve en 50 ml de éter dietílico y se enfría hasta 0° C. Se agrega entonces exceso de diazometano disuelto en éter dietílico y la mezcla se mantiene 5 minutos a 0° C y luego 5 minutos a 25° C. La solución se concentra en una corriente de nitrógeno y el residuo se cromatografía sobre 550 g de sílice neutra, eluyendo con acetato de etilo al 75% en Skellysolve B. La evaporación de las fracciones de eluido, proporcionan, sucesivamente, 127 mg de éster metílico de 15-metil-15(R)-PGF_{1α}, 150 mg de una mezcla de éster metílico de 15-metil-15(R)-PGF_{1α} y éster metílico de 15-metil-PGF_{1α}, y 228 mg de éster metílico de 15-metil-PGF_{1α}. El último cristaliza por reposo; punto de fusión 72-75° C. picos iónicos moleculares en el espectro de masa a 366, 348, 317, 313 y 294.

Se agrega solución de hidróxido de potasio acuoso (45%, 0.9 ml), a una solución de éster metílico de 15-metil-PGF_{1α} (228 mg)



1 en una mezcla de 6.8 ml de metanol y 2.2 ml de agua bajo nitrógeno.
La solución resultante se revuelve 2 horas a 25° C, y luego se vier-
5 te sobre varios volúmenes de agua. La mezcla acuosa se extrae con
acetato de etilo, se acidifica con ácido clorhídrico 3 N, se satura
con cloruro de sodio, luego se extrae repetidamente con acetato de
etilo. Los últimos extractos de acetato de etilo se mezclan, se la-
10 van sucesivamente con agua y salmuera, se secan con sulfato de sodio
anhidro y se concentran a presión reducida. El residuo cristalino
se recristaliza de una mezcla de acetato de etilo y Skellysolve B,
para dar 15-metil-PGF_{1α}; punto de fusión 81-83° C; absorción infrarro-
15 ja a 3410, 3300, 2650, 1705, 1395, 1290, 1275, 1255, 1220, 1195,
1125, 1075, 980, y 915 cm⁻¹; picos de resonancia magnética nuclear
(dimetilformamida) a 5.5 y 4.4-3.6 (multiplete) δ; picos iónicos mo-
leculares en el espectro de masa a 643, 587 y 568.

20 Siguiendo el procedimiento anterior, se saponifica éster
metílico de 15-metil-15(R)-PGF_{1α} a 15-metil-15(R)-PGF_{1α}; absorción
infrarroja a 3380, 2650, 1710, 1460, 1410, 1375, 1275-1200, 1075,
1040 y 975 cm⁻¹; picos de resonancia magnética nuclear (dimetilfor-
25 mamida) a 5.50 y 4.40-3.60 (multiplete) δ; picos iónicos moleculares
en el espectro de masa a 352, 334, 316, y 263.

Preparación 10 15-metil-PGF_{2α} y 15-metil-15(R)-PGF_{2α}

30 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 9, el tris(tri-
metilsilil) derivado de 15-oxo-PGF_{2α} (500 mg), se transforma primero
en una mezcla de 15-metil-PGF_{2α} y 15-metil-15(R)-PGF_{2α}, y luego en
la correspondiente mezcla de ésteres metílicos. Esta mezcla de éster



1 metílicos(520 mg) se cromatografía sobre 500 g de sílica gel neutra
(Merck), eluyendo sucesivamente con 2 litros de 20%, 6 litros de 40%,
5 y 8 litros de 50% de acetato de etilo en Skellysolve B. Se descartan
los eluidos correspondientes que salen de la columna. La elución se
continúa sucesivamente con gradientes de 4 litros de 50% y 4 litros
de 60% de acetato de etilo en Skellysolve B, y 5 litros de 60% y 5 li-
10 tros de 75% de acetato de etilo en Skellysolve B, y luego con 4 li-
tros de acetato de etilo al 75% en Skellysolve B, recogiendo los eluí-
dos correspondientes en fracciones de 500 ml. La elución se conti-
núa posteriormente en forma sucesiva con 5 litros de 75% de acetato
de etilo en Skellysolve B y con 6 litros de acetato de etilo al 100%,
15 recogiendo los eluidos correspondientes en fracciones de 200 ml. Las
fracciones de eluido 29-35 se mezclan y evaporan para dar 109 mg de
éster metílico de 15-metil-15(R)-PGF_{2α}. Las fracciones de eluido
20 39-67 se mezclan y evaporan para dar 155 mg de éster metílico de 15-
metil-PGF_{2α}.

25 Siguiendo el procedimiento de la Preparación 9, se saponi-
fica éster metílico de 15-metil-PGF_{2α}, para dar 15-metil-PGF_{2α}; ab-
sorción infrarroja a 3260, 2600, 1710, 1365, 1235, 1040 y 970 cm⁻¹;
picos de resonancia magnética nuclear (deuterocloroformo) a 5.82,
5.65-5.15 (multiplete), y 4.2-3.8 δ; picos iónicos moleculares en el
espectro de masa a 350, 332, y 314.

30 También siguiendo el procedimiento de la Preparación 9,
se saponifica el éster metílico de 15-metil-15(R)-PGF_{2α} a 15-metil-
15(R)-PGF_{2α}; espectro de absorción infrarroja a 3250, 2600, 1710,



1235, 1040, y 970 cm^{-1} ; picos de resonancia magnética nuclear (deuterocloroformo) a 6.15 (pico único), 4.20-3.8 (multiplete). y 0.90 (tripleto).

Preparación 11 15-metil-PGF_{3 α} y 15-metil-15(R)-PGF_{3 α} .

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 9, el tris (trimetilsilil) derivado de 15-oxo-PGF_{3 α} se hace reaccionar con bromuro de metilmagnesio, y el producto se hidroliza para dar una mezcla de 15-metil-PGF_{3 α} y 15-metil-15(R)-PGF_{3 α} . Esta mezcla se convierte en la correspondiente mezcla de ésteres metílicos, la cual se separa por cromatografía y se saponifica para dar 15-metil-PGF_{3 α} y 15-metil-15(R)-PGF_{3 α} como se describe en la Preparación 9.

Preparación 12 Dehidro-15-metil-PGF_{1 α} y dihidro-15-metil-15(R)-PGF_{1 α}

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 9, el tris-(trimetilsilil) derivado de dihidro-15-oxo-PGF_{1 α} se hace reaccionar con bromuro de metilmagnesio, y el producto se hidroliza para dar una mezcla de dihidro-15-metil-PGF_{1 α} y dihidro-15-metil-15(R)-PGF_{1 α} . Esta mezcla se convierte en la correspondiente mezcla de ésteres metílicos la cual se separa por cromatografía y se saponifica como se describe en la Preparación 9.

Siguiendo el procedimiento de la Preparación 9, los ésteres metílico, etílico, butílico terciario, y 2-etilhexílico de los bis-(tr-metilsilil) derivados de 15-oxo-PGF_{1 α} , 15-oxo-PGF_{2 α} , 15-oxo-PGF_{3 α} y dihidro-15-oxo-PGF_{1 α} , se transforman cada uno en los correspondientes ésteres 15-metil y 15-metil-15(R).



1

También siguiendo el procedimiento de la Preparación 9,
 las fórmulas racémicas de los derivados trimetilsilados de 15-oxo-PGF_{1α},
 5 15-oxo-PGF_{2α}, 15-oxo-PGF_{3α}, dihidro-15-oxo-PGF_{1α}, y los ésteres me-
 tílico, etílico, butílico terciario, y 2-etilhexílico de cada uno
 de ellos, tris derivados de los ácidos y bis derivados de los ésteres,
 se transforman cada uno en el correspondiente ácido o éster 15-metil
 10 y 15-metil-15(R).

También siguiendo el procedimiento de la Preparación 9,
 pero usando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de metilmag-
 nesio, se transforma cada uno de los tris-(trimetilsilil), tris-(tri-
 15 fenilsilil), y tris-(tribencilsilil) derivados de 15-oxo-PGF_{1α}, 15-
 oxo-PGF_{2α}, 15-oxo-PGF_{3α}, dihidro-15-oxo-PGF_{1α} y las formas racémicas
 de cada uno de esos ácidos ópticamente activos y también los bis-(tri-
 metilsilil), bis-(trifenilsilil), y bis-(tribencilsilil) derivados
 20 de los ésteres metílico, etílico, butílico terciario y 2-etilhexí-
 lico de cada uno de esos ácidos ópticamente activos y racémicos, en
 el correspondiente ácido o éster 15-etil y 15-etil-15(R).

Ejemplo 1 Ester metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α},
 25 (Fórmula X: A es metilo, D es $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$, R₃ es metilo, X
 es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-, y Z es -CH₂CH₂-).

Se agrega lentamente N-trimetilsilildietilamina (2 ml) a
 una mezcla de éster metílico de 15-metil-PGF_{2α} (Preparación 10,
 30 0.5 g) y 20 ml de acetona previamente enfriada hasta -45° C, y se
 mantiene bajo nitrógeno. El curso de la reacción se controla por
 cromatografía en capa delgada. La temperatura de reacción se man-



1
5
10
15
20
25
30

tiene de -40 a -45°C durante 1 hora, luego de lo cual la mezcla se diluye con 80 ml de éter dietílico (previamente enfriado a -78°C). La solución se lava con 200 ml de solución saturada fría de bicarbonato de sodio. El extracto etéreo se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar el compuesto del título, un aceite amarillo claro, 0.6 g que cristaliza por reposo, punto de fusión $33-35^{\circ}\text{C}$; absorción infrarroja a 3400, 2900, 1730, 1430, 1360, 1240, 1140-1200, 970 y $830-900\text{ cm}^{-1}$; picos de resonancia magnética nuclear a 0.1, 0.7-2.8 (multiplete), 1.3, 3.7, 3.8-4.3 (multiplete) y 5.2-5.7 (multiplete) δ ; picos en el espectro de masa a 439, 436, 418 y 383.

15
20
25
30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando éster metílico de 15-metil-PGF_{2 α} por 15-metil-PGF_{2 α} y sus ésteres etílico, butílico terciario y 2-etilhexílicos, se obtienen:

11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2 α} ;

éster etílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2 α} ;

éster butílico terciario de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2 α} ; y

éster 2-etilhexílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2 α} .

25
30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando éster metílico de 15-metil-PGF_{2 α} por 15-etil-PGF_{2 α} y sus ésteres metílico, etílico, butílico terciario, y 2-etilhexílico, se obtiene:

11-trimetilsilil éter de 15-etil-PGF_{2 α} ;

éster etílico de 11-trimetilsilil éter de 15-etil-PGF_{2 α} ;

éster butílico terciario de 11-trimetilsilil éter de 15-etil-PGF_{2 α} ; y



éster 2-etilhexílico de 11-trimetilsilil éter de 15-etil-PGF_{2α}.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando éster metílico de 15-metil-PGF_{2α}, por los ácidos libres, ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres butílico terciario, y ésteres 2-etilhexílico de 15-metil-PGF_{1α}, 15-metil-PGF_{3α}, 15-metil-dihidro-PGF_{1α}, 15-etil-PGF_{1α}, 15-etil-PGF_{3α} y 15-etil-dihidro-PGF_{1α}, se obtienen los correspondientes 11-trimetilsilil éteres de esos compuestos tipo-PGF.

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando N-trimetilsilildietilamina por pentaetilsililamina, 1,1,1-tributil-N,N-dimetilsililamina y N,N,1,1,-tetrametil-1-fenilsililamina, se obtienen los correspondientes ésteres metílicos de 11-silil éter de 15-metil-PGF_{2α}, es decir;

éster metílico de 11-trietilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α};

15 éster metílico de 11-tributilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α}; y

éster metílico de 11-dimetilfenilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α}.

20 También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando en combinación cada uno de los agentes sililantes sililamina sustituida anteriores, por cada uno de los ácidos libres, ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres butílico terciario, y ésteres 2-etilhexílicos de 15-metil-PGF_{1α}, 15-metil-PGF_{2α}, 15-metil-PGF_{3α}, 15-metil-dihidro-PGF_{1α}, 15-etil-PGF_{1α}, 15-etil-PGF_{2α}, 15-etil-PGF_{3α}, y 15-etil-dihidro-PGF_{1α}, se obtienen los correspondientes 11-silil éteres de esos compuestos.

30 También siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero



1 usando los agentes sililantes de dicho ejemplo y lo que le sigue
con las formas racémicas de los compuestos tipo PGF de dicho ejemplo
5 y lo que le sigue, se obtienen los correspondientes 11-silil éteres
de esos compuestos racémicos, por ejemplo, los 11-trimetilsilil éte-
res de dl-15-metil-PGF_{1α}, éster metílico de dl-15-metil-PGF_{2α}, éster
butílico terciario de dl-15-étil-PGF_{3α} y éster 2-etilhexílico de dl-
10 15-etil-dihidro-PGF_{1α}.

Ejemplo 2 Ester metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGE₂
(Fórmula XI: A es metilo, D es CH₃ OH, R₃ es metilo,
15 X es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-, y Z es -CH₂CH₂-).

Una solución de éster metílico de 11-trimetilsilil éter
15 de 15-metil-PGF_{2α} (Ejemplo 1, 0.6 g) en 15 ml de cloruro de metileno,
se agrega al reactivo de Collins, preparado a partir de trióxido
de cromo (1.0 g) y piridina (1.6 g) en 50 ml de cloruro de metileno
20 y se enfría hasta 0° C. La mezcla se revuelve durante 30 minutos
a unos 25° C, luego se filtra. El filtrado se concentra para dar
el compuesto del título, un aceite amarillo oscuro, 0.57 g; absor-
ción infrarroja a 3400, 2900, 1730, 1720, 1430, 1360, 1240, 1140-
25 1200, 970, 830-900 cm⁻¹; picos en el espectro de masa a 437, 434,
381 y 362.

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazan-
do el éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α}
por los 11-trimetilsilil éteres de 15-metil-PGF_{2α} y sus ésteres
etílico, butílico terciario, y 2-etilhexílico, se obtienen:

14 Oct 1972

1

11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGE₂;

éster etílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGE₂;

éster butílico terciario de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGE₂,

5

y;

éster 2-etilhexílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGE₂.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero usando los
11-trimetilsilil éteres de 15-etil-PGF_{2α} y sus ésteres metílico, etí-
lico, butílico terciario y 2-etilhexílico, se obtienen:

10

11-trimetilsilil éter de 15-etil-PGE₂;

éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-etil-PGE₂,

éster etílico de 11-trimetilsilil éter de 15-etil-PGE₂,

15

éster butílico terciario de 11-trimetilsilil éter de 15-etil-

PGE₂; y

éster 2-etilhexílico de 11-trimetilsilil éter de 15-etil-PGE₂.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero usando los
11-trimetilsilil éteres de los ácidos libres, éster metílicos, és-
teres etílicos, ésteres butílico terciarios, y ésteres 2-etilhexíli-
cos de 15-metil-PGF_{1α}, 15-metil-PGF_{3α}, 15-metil-dihidro-PGF_{1α}, 15-
etil-PGF_{1α}, 15-etil-PGF_{3α} y 15-etil-dihidro-PGF_{1α}, se obtienen los
correspondientes 11-trimetilsilil éteres de los compuestos tipo PGE.

25

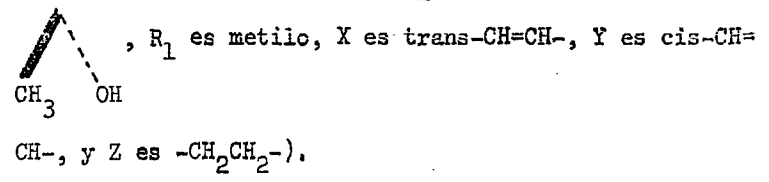
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero usando los
otros 11-silil éteres de compuestos tipo PGF y compuestos tipo PGF
racémicos, expuestos a continuación del Ejemplo 1, se obtienen los
11-silil éteres de los correspondientes compuestos tipo PGE.

30

14 OCT 1968

1

Ejemplo 3 Ester metílico de 15-metil-PGE₂ (Fórmula VIII: D es



5

10

15

20

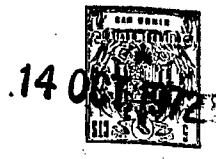
25

30

Una solución de éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGE₂ (Ejemplo 2), en 30 ml de metanol se mezcla con 15 ml de agua a unos 25° C y se revuelve durante unos 15 minutos. La mezcla se divide por partición entre éter dietílico y sulfato ácido de sodio 2 M. El extracto etéreo se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta un producto que contiene el compuesto del título, un aceite amarillo claro, 0.43 g. El producto se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con 5%, 10%, 15% y 20% de acetona en cloruro de metileno. Aquellas fracciones que contienen el compuesto del título libre de material de partida e impurezas, se mezclan y concentran para dar el compuesto del título; absorción infrarroja a 3300, 1728, 1710, 1635 y 1150 cm⁻¹; picos de resonancia magnética nuclear a 0.2-2.8 (multiplete), 1.3, 3.6, 3.8-4.3 (multiplete) y 5.2-5.7 (multiplete) δ; picos en el espectro de masa a 362, 344, 309 y 291.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero reemplazando éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGE₂ por 11-trimetilsilil éteres de 15-metil-PGE₂ y sus ésteres etílico, butílico terciario y 2-etilhexílico, se obtienen:

- 15-metil-PGE₂;
- éster etílico de 15-metil-PGE₂;



éster butílico terciario de 15-metil-PGE₂; y

éster 2-etilhexílico de 15-metil-PGE₂.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando los 11-trimetilsilil éteres de 15-etil-PGE₂ y sus ésteres metílico, etílico, butílico terciario y 2-etilhexílico, se obtienen:

15-etil-PGE₂;

éster metílico de 15-etil-PGE₂,


éster etílico de 15-etil-PGE₂;

éster butílico terciario de 15-etil-PGE₂; y

éster 2-etilhexílico de 15-etil-PGE₂.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando los 11-trimetilsilil éteres de los ácidos libres, ésteres metílicos, ésteres etílicos, ésteres butílico terciarios, y ésteres 2-etilhexílicos de 15-metil-PGE₁, 15-metil-PGE₃, 15-metil-dihidro-PGE₁, 15-etil-PGE₁, 15-etil-PGE₃ y 15-etil-dihidro-PGE₁, se obtienen los correspondientes compuestos tipo-PGE.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando los otros 11-silil éteres de compuestos tipo PGE expuestos a continuación del Ejemplo 2, se obtienen los correspondientes compuestos tipo PGE.

30 Ejemplo 4 Ester trimetilsilílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α}. (Fórmula X: A es metilo, D es , R₃ es -Si-(CH₃)₃, X es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-, y Z es -CH₂CH₂-), y 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α} (Fórmula X: R₃ es hidrógeno, y A, D, X, Y y Z son como



1

se definen anteriormente).

5

Se agrega lentamente en una atmósfera de nitrógeno, N-trimethylsilyldiethylamine (2 ml) a una mezcla de 15-metil-PGF_{2α} (Preparación 10, 0.5 g) y 20 ml de acetona previamente enfriada hasta -30°C. La temperatura de reacción se mantiene a alrededor de -30° C durante 2 horas, luego de lo cual la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se somete a la cromatografía, eluyendo con 0-50% de acetona en cloruro de metileno. Se obtiene, por concentración de las fracciones respectivas, los dos compuestos del título, y, como otra fracción, una pequeña cantidad de 9,11-bis(trimethylsilyl) éter de 15-metil-PGF_{2α}.

10


15

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 2 y 3, pero reemplazando éster metílico de 11-trimethylsilyl éter de 15-metil-PGF_{2α} del Ejemplo 2, por éster trimethylsilylico de 11-trimethylsilyl éter de 15-metil-PGF_{2α}, visto anteriormente, se obtiene 15-metil-PGE₂. Cuando este producto se transforma en su éster metílico con diazometano por procedimientos conocidos en la materia, se obtiene éster metílico de 15-metil-PGE₂, que tiene las mismas propiedades del compuesto del título del Ejemplo 3.

20

25

Ejemplo 5 Ester metílico de 11-trifenilsilyl éter de 15-metil-

PGF_{2α} (Fórmula X: A es fenilo, D es  OH, R₃ es metilo, X es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-, y Z es -CH₂CH₂-).

30

Se revuelve a unos 25° C bajo nitrógeno, una solución de éster metílico de 15-metil-PGF_{2α} (Preparación 10, 0.05 g), cloro-



1

5

10

15

20

25

30

fenilsilano (0.1 g) y 5 ml de piridina anhidra. La marcha de la reacción se controla por cromatografía en capa delgada. Después de 2 horas, se agregan alrededor de 5 ml de agua y la mezcla se extrae con éter dietílico. La solución etérea se lava con sulfato ácido de sodio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel. Aquellas fracciones que muestran por cromatografía en capa delgada contener el compuesto deseado libre de material de partida e impurezas, se mezclan y concentran para dar el compuesto del título.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5, pero reemplazando clorotrifensilano por clorotrietilsilano, clorotriisobutilsilano, clorotris(p-clorofenil)silano, clorotri-m-tolilsilano y tribencilclorosilano, se obtienen:

éster metílico de 11-trietilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α};

éster metílico de 11-triisobutilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α};

éster metílico de 11-tris(p-clorofenil)silil éter de 15-metil-PGF_{2α};

éster metílico de 11-tri-m-tolilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α};

y

éster metílico de 11-tribencilsilil éter de 15-metil-

PGF_{2α}.

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 2 y 3, pero reemplazando éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α}, del Ejemplo 2, por los 11-silil éteres específicos del Ejem-

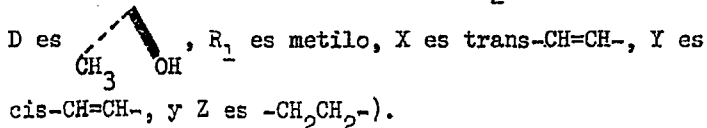
14 OCT 1972

1

plo 5 y lo que le sigue, se obtiene en cada caso el éster metílico de 15-metil-PGE₂.

5

Ejemplo 6 Ester metílico de 15-metil-15(R)-PGE₂ (Fórmula VIII:



10

a. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando éster metílico de 15-metil-PGF_{2α} por éster metílico de 15-metil-15(R)-PGF_{2α} (Preparación 10) se obtiene éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-15(R)-PGF_{2α}, un aceite amarillo naranja que tiene un R_F de 0.6 por cromatografía en capa delgada sobre placas de silica gel usando un sistema solvente de acetato de etilo-Skellysolve B (1:1).

15

20

b. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, pero reemplazando éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGF_{2α} por el producto de la etapa a anterior, se obtiene éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-15(R)-PGE₂, un aceite amarillo-naranja oscuro, que tiene un R_F de 0.7 por cromatografía en capa delgada sobre placas de silica gel, usando un sistema solvente de acetato de etilo-Skellysolve B (1:1).

25

30

c. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero reemplazando éster metílico de 11-trimetilsilil éter de 15-metil-PGE₂, por el producto de la etapa b anterior, se obtiene el compuesto del título, un aceite amarillo oscuro que tiene un R_F de 0.5 por cromatografía en capa delgada sobre placas de silica gel usando acetato

14 OCT 1972

1 de etilo.

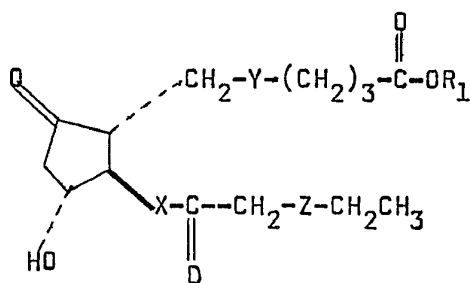
N O T A

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

5

1.- Procedimiento para producir un compuesto derivado de la prostaglandina ópticamente activo, de la fórmula:

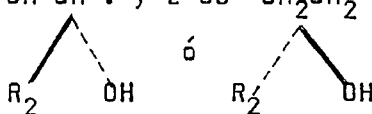
10



15

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde (a) X es trans-CH=CH- ó -CH2CH2-. e Y y Z son ambos -CH2CH2-, ó (b) X es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-. y Z es -CH2CH2- ó cis-CH=CH-;

en donde D es



20

ó etilo; en donde R1 es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, caracterizado porque consiste de las etapas de,

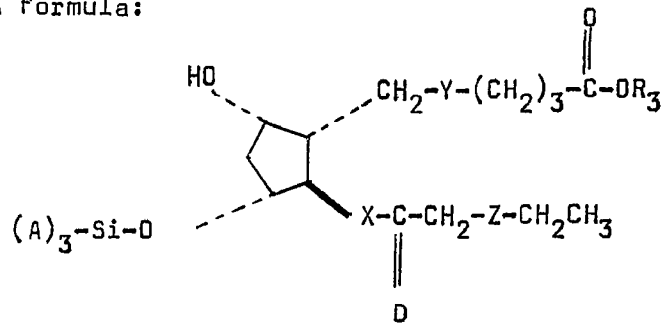
25

14 OCT 1972

1

(A) preparar un compuesto ópticamente activo de la fórmula:

5

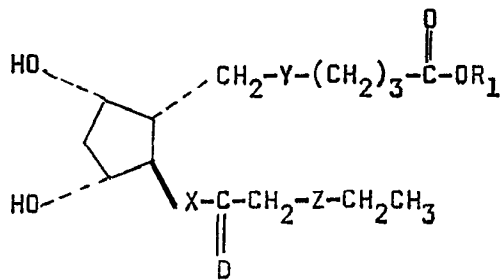


10

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde A es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fenilo, fenilo sustituido con uno ó 2 flúor, cloro, o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, o aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono inclusive; en donde R₃ es hidrógeno, alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, o Si-(A)₃, en donde A se define como anteriormente; y en donde D, X, Y, y Z se definen como anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto ópticamente activo de la fórmula

15

20



25

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde D, R₁, X, Y, y Z se definen como ante-





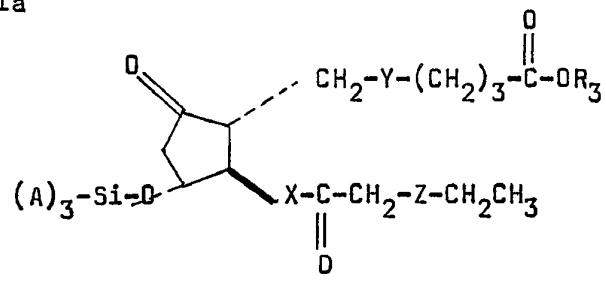
14 OCT 1972

1

riormente, con un agente sililante.

(B) formar 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 D, R₃, X, Y y Z se definen como anteriormente, oxidando el producto de reacción de la etapa (A) con un reactivo que oxida selectivamente el hidroxilo secundario a carbonilo en presencia de dobles enlaces carbono-carbono, y

15

(C) hidrolizar el producto de reacción de la etapa (B).

20

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de la fórmula mostrada es ópticamente activo.

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque D es



25

4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque R₂ es metilo.



1

5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque X es trans-CH=CH- Y es cis-CH=CH- y Z es -CH₂CH₂-.

5

6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque A es metilo.

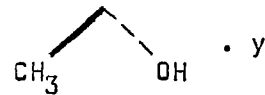
10

7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque R₁ es hidrógeno.

8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque R₁ es metilo.

15

9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el producto es ópticamente activo, y en donde A es metilo, D es



X es trans-CH=CH- Y es cis-CH=CH- Z es -CH₂CH₂- y R₁ es metilo.

20

10.- "Procedimiento para producir un compuesto derivado de la prostaglandina ópticamente activo".

25

 30

114 OCT 1972

- 56 -

2816

1

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

5

Madrid, a

14 OCT 1972

10

CARLOS ROEL
P. P.
Fco.: Pedro Maximoron

15

20

25

~~30~~