

28



410105

**memoria descriptiva 410105**

Int. Cl.: C07C//A61K

F. E. 25-2-75

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 (MICHIGAN) ( EE.UU. )  
301 Henrietta Street.

OBJETO

" Procedimiento para preparar un compuesto de prostaglandina. "

INVENTOR

Walter MOROZOWICH, - súbdito de EE.UU. -

PRIORIDAD

Solicitud patente EE.UU. Nº 214.477 del 30 de diciembre de 1971.

**POOR QUALITY**



410105

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

1

Se exponen monocarboxiacilatos en la posición C-9 de las prostaglandinas  $F_{1\alpha}$ ,  $F_{2\alpha}$ ,  $F_{3\alpha}$ , dihidro- $F_{1\alpha}$ ,  $F_{1\beta}$ ,  $F_{2\beta}$ ,  $F_{3\beta}$ , dihidro  $F_{3\beta}$  y sus 15 $\beta$  isómeros y procesos para su preparación. Estos com-  
 5 puestos son útiles en una variedad de propósitos farmacológicos in-  
 cluyendo inhibición de la aglutinación de plaquetas, aumento de la  
 abertura nasal, inducción de la labor del parto a término y control  
 de la presión sanguínea.

10

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

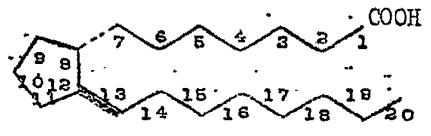
15

Esta invención se refiere a composiciones de materia y a mé-  
 todos para su producción. Los distintos aspectos de esta invención  
 se refieren a nuevos derivados de algunas de las prostaglandinas co-  
 15 nocidas, por ejemplo, prostaglandina  $F_{1\alpha}$  (PGF $_{1\alpha}$ ), prostaglandina  $F_{2\alpha}$   
 (PGF $_{2\alpha}$ ), prostaglandina  $F_{3\alpha}$  (PGF $_{3\alpha}$ ), dihidro prostaglandina  $F_{1\alpha}$  (dihid-  
 dro-PGF $_{1\alpha}$ ), prostaglandina  $F_{2\beta}$  (PGF $_{2\beta}$ ), prostaglandina  $F_{3\beta}$  (PGF $_{3\beta}$ ),  
 20 dihidro prostaglandina  $F_{1\beta}$  (dihidro-PGF $_{1\beta}$ ), sus 15 $\beta$  epímeros, y sus  
 racematos, y a nuevos métodos para producir estos nuevos derivados ti-  
 po prostaglandina. En particular, los nuevos derivados tipo prostaglan-  
 dina de esta invención están carboxiacilados en la posición C-9.

25

Cada una de las prostaglandinas conocidas antes mencionadas  
 es un derivado del ácido prostanoico que tiene la siguiente estructu-  
 ra y numeración de átomos.

30



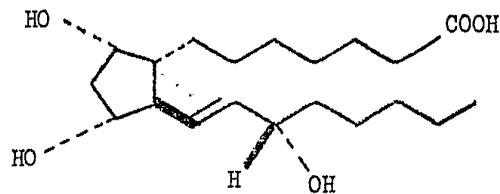
I



# 410105

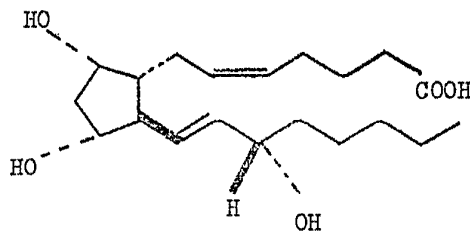
Un nombre sistemático del ácido prostanoico es ácido 7- $\Gamma$  (2 $\beta$ -octil)-ciclopent-1 $\alpha$ -il]heptanoico.

El PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  tiene la siguiente estructura:



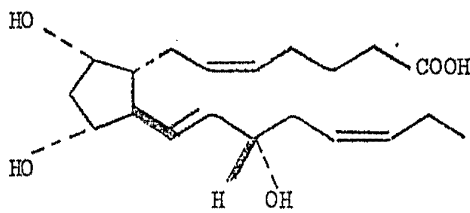
II

El PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  tiene la siguiente estructura:



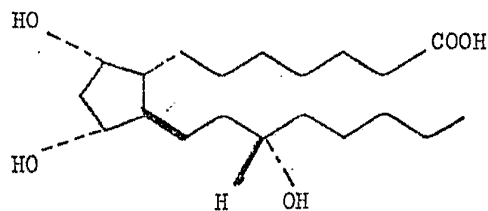
III

El PGF<sub>3 $\alpha$</sub>  tiene la siguiente estructura:



IV

El dihidro-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  tiene la siguiente estructura:



V



410105

Los compuestos PGF<sub>β</sub> tienen las mismas estructuras que los compuestos PGF<sub>α</sub> anteriores con la excepción de que el oxihidrilo en la posición C-9 se encuentra en la configuración beta.

Las fórmulas de las prostaglandinas antes mencionadas tienen cada una varios centros de asimetría. Cada fórmula representa la forma ópticamente activa particular de la prostaglandina obtenida de ciertos tejidos de mamíferos, por ejemplo, glándulas vesiculares de oveja, pulmón de cerdo y plasma seminal humano, o por reducción o deshidratación de una prostaglandina así obtenido. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., Pharmacol, Rev. 20,1 (1968), y las referencias allí citadas. La imagen óptica de cada fórmula representa una molécula del enantiómero de esa prostaglandina. La forma racémica de la prostaglandina está constituida de un número igual de los dos tipos de moléculas, una representada por una de las fórmulas anteriores, y la otra representada por la imagen óptica de dicha fórmula. De este modo, se necesitan ambas fórmulas para definir una prostaglandina racémica. Ver en Nature 212, 38 (1966) la exposición de la estereoquímica de las prostaglandinas. En adelante, por conveniencia, el uso de los términos "PGF<sub>1α</sub>", "PGF<sub>2α</sub>", y semejantes, significará la forma ópticamente activa de esa prostaglandina con la misma configuración absoluta de PGE<sub>1</sub> obtenido de tejidos de mamíferos. Cuando se quiera hacer referencia a la forma racémica de cualquiera de esas prostaglandinas, la palabra "racémico" irá a continuación del nombre de la prostaglandina o el prefijo "dl" precederá al nombre de la prostaglandina, de este modo, "PGF<sub>1α</sub> racémico" o "dl-PGF<sub>2α</sub>" y semejantes.



280

-5-

2954

410105

En las fórmulas I, II, III, IV y V, como también en las fórmulas que se darán más adelante, las uniones en línea punteada al anillo ciclopentano indica substituyentes en configuración alfa, es decir, debajo del plano del anillo ciclopentano. Las uniones en línea entera gruesa al anillo ciclopentano indica substituyentes en configuración beta, es decir, encima del plano del anillo ciclopentano.

Además, en las fórmulas II-V, las uniones en línea punteada del oxhidrilo al átomo de carbono en C-15 indica configuración alfa, es decir, debajo del plano del papel. En adelante, los compuestos con configuración epi (R) para el oxhidrilo en C-15 se designan agregando "15-beta" al nombre. Si "15-beta" (15 $\beta$ ) no aparece en el nombre, se da a entender la configuración natural para el oxhidrilo en C-15, identificado como configuración "S" para PGE<sub>1</sub>.

PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , PGF<sub>3 $\alpha$</sub> , y dihidro-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  y los correspondientes compuestos PGF <sub>$\beta$</sub>  y sus ésteres y sales farmacológicamente aceptables, son extremadamente potentes en producir distintas respuestas biológicas. Por esta razón, estos compuestos son útiles para propósitos farmacológicos. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968), y las referencias allí citadas. Algunas de estas respuestas biológicas son disminución de la presión sanguínea arterial sistémica en el caso de los compuestos PGF <sub>$\beta$</sub>  que se mide, por ejemplo, en ratas anestesiadas (pentobarbital sódico) tratadas con pentolinio que tienen insertadas cánulas en la aorta y corazón derecho; actividad presora, medida en forma similar, para los compuestos PGF <sub>$\alpha$</sub> ; estimulación del músculo liso que se muestra, por ejemplo, por ensayos en segmen-



# 410105

tos de íleo de cobayo, duodeno de conejo, o colon de gerbo; potenciar otros estimulantes del músculo liso; actividad sobre el sistema nervioso central; disminuir la adhesividad de las plaquetas sanguíneas que se muestra por la adhesividad de las plaquetas a vidrio, e inhibir la glutinación de plaquetas sanguíneas y formación de trombos inducido por distintos estímulos físicos, por ejemplo, lesión arterial y distintos estímulos bioquímicos, por ejemplo, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, serotonina, trombina y colágeno.

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

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

Los compuestos  $PGF_{\alpha}$  y  $PGF_{\beta}$  son útiles siempre que se desee inhibir la aglutinación de plaquetas, reducir el carácter adhesivo de las mismas y eliminar o prevenir la formación de trombos en mamíferos, incluyendo el hombre, conejos y ratas. Por ejemplo, estos compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de infartos del



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

Los compuestos  $\text{PGF}_\alpha$  y  $\text{PGF}_\beta$  son especialmente útiles como aditivos a sangre, productos sanguíneos, substitutos 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 sean unidos al organismo original, separados y estando preservados o preparados para el trasplante, o unidos a un nuevo organismo. Durante estas circulaciones y perfusiones, las plaquetas aglutinadas tienden a bloquear los vasos sanguíneos y porciones del aparato circulatorio. 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



410105

1 la sangre del animal donante, a la porción de organismo perfundido,  
unida o separada, al recipiente, o a dos o todas ellas a 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 com-  
5 puestos en animales de laboratorio, por ejemplo, gatos, perros, co-  
nejos, monos y ratas, para estos propósitos con el fin de desarro-  
llar nuevos métodos y técnicas para el trasplante de órganos y ex-  
tremidades.

10 Los compuestos  $PGF_{\alpha}$  y  $PGF_{\beta}$  son útiles en lugar de la oxi-  
tocina para inducir la labor del parto en animales hembra preñados,  
incluyendo la mujer, vacas, ovejas y cerdos, a o cerca del término,  
o en animales preñados con muerte intrauterina del feto desde unas 20  
15 semanas antes del término. Para este propósito, el compuesto se in-  
fusiona por vía intravenosa a una dosis de 0.01 a 50  $\mu$ g por kg de  
peso corporal por minuto hasta o cerca de la terminación de la segun-  
da etapa de la labor del parto, es decir, la expulsión del feto.  
20 Estos compuestos son especialmente útiles cuando la hembra se encu-  
entra una o más semanas después del término y la labor natural del  
parto no ha comenzado aún, o 12 a 60 horas después que se han roto  
las membranas y la labor natural del parto aún no ha comenzado. Una  
25 vía alternativa de administración es la vía oral.

Los compuestos  $PGF_{\alpha}$  y  $PGF_{\beta}$  son útiles para controlar el ci-  
clo reproductor en mamíferos hembra que ovulan, incluyendo la mujer  
y animales tales como monos, ratas, conejos, perros, ganado y seme-  
30 jantes. Por el término mamíferos hembra que ovulan se da a entender



animales que son suficientemente maduros para ovular pero no tan viejos en que la ovulación regular haya cesado. Para este propósito, por ejemplo, el  $PGF_{2\alpha}$  se administra en forma sistémica a un nivel de dosis que varía de 0.01 mg a unos 20 mg por kg de peso corporal de mamífero hembra, ventajosamente durante un lapso que comienza aproximadamente en el momento de la ovulación y termina aproximadamente en el momento de la menstruación siguiente o justo antes de ella. Las vías de administración intravaginal e intrauterina son vías alternativas. Además, 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.

RESUMEN DE LA INVENCION

Es el propósito de esta invención proporcionar nuevos compuestos tipo prostaglandina 9-carboxiacilados. Es además el propósito proporcionar un nuevo proceso para la preparación de tales compuestos.

Los nuevos derivados de prostaglandina de esta invención tienen cada uno un grupo carboxiacilo que reemplaza el hidrógeno del oxhidrilo en C-9 de un compuesto tipo PGF. Por "carboxiacilo" se da a entender un grupo acilo derivado del ácido fórmico o de un ácido hidrocarburo carboxílico o un ácido hidrocarburo carboxílico sustituido. De aquí en adelante el grupo carboxiacilo se representa por  $R_2-\overset{O}{\parallel}C-$  en donde  $R_2$  es hidrógeno; alquilo de uno a 17 átomos de carbon inclusive; alquilo de 1 a 12 átomos de carbono inclusive, sustituido con uno a 3 átomos de halógeno inclusive, fenilo, fenoxi o cicloal-

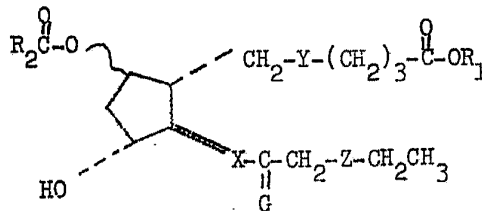
28 DICIEMBRE 1954

410105

quilo de 3 a 7 átomos de carbono inclusive; fenilo, fenilo sustituido con uno a 5 átomos de halógeno inclusive, trifluorometilo, nitro, fenilo o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive; o naftilo.

Esta invención se relaciona no solamente con la forma ácida de cada uno de estos derivados tipo prostaglandina sino que también con sus ésteres o alquílicos y sus sales farmacológicamente aceptables, como se definirá más adelante. Además esta invención se relaciona no solamente con el isómero ópticamente activo representado por cada una de las fórmulas mostradas, sino que también con el racemato que está constituido del isómero ópticamente activo y su imagen óptica.

Por lo tanto, se proporciona con esta invención un compuesto ópticamente activo de la fórmula





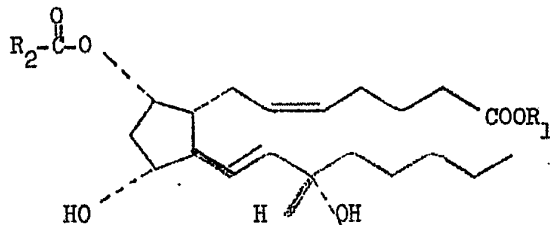
VI

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde (1) X es trans-CH=CH- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, e Y y Z son ambos -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o (2) X es trans-CH=CH-, Y es cis-CH=CH-, y Z es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o cis-CH=CH-; en donde G es ; en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive; en donde R<sub>2</sub> se define como anteriormente y en donde ~ indica unión al anillo ciclopent-

28633972

tano en configuración alfa o beta; y las sales farmacológicamente aceptables del mismo cuando  $R_1$  es hidrógeno.

La fórmula general anterior se usa por conveniencia para representar los 9-carboxiacilatos de los diez y seis tipos principales de compuestos tipo prostaglandina de esta invención. Por selección apropiada de G, X, Y o Z en la fórmula VI, se representan los 9-carboxiacilatos de  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{2\alpha}$ ,  $PGF_{3\alpha}$ , dihidro- $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{1\beta}$ ,  $PGF_{2\beta}$ ,  $PGF_{3\beta}$ , dihidro- $PGF_{1\beta}$  y sus 158 epímeros dentro del alcance de esta invención. De este modo, por ejemplo, cuando G es , X es *trans*-CH=CH-, Y es *cis*-CH=CH-, Z es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y  es alfa, se representa un 9-carboxiacilato de un compuesto tipo  $PGF_{2\alpha}$ :



VII

Con referencia a la fórmula VI, ejemplos de alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de alquilo de uno a 12 átomos de carbono inclusive son aquellos indicados anteriormente y nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de alquilo de uno a 17 átomos de carbono inclusive, son aquellos indicados anteriormente, y tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo y formas isómeras de los mismos. Ejemplos de alquilo de uno a 12 átomos



410105

de carbóno inclusive, substituídos con uno a 3 átomos de halógeno inclusive, fenilo, fenoxi o cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono inclusive, incluyen clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromoclorometilo, trifluorometilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2-bromo-1, 1-dimetiletilo, 2-clorobutilo, 4,4,4-triclorobutilo, nonafluorobutilo, 8-bromooctilo, 2-(2-bromoetil)-3,7-dimetiloctilo, 12-cloro-dodecilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-(ciclopentil)etilo, 2-(cicloheptil)etilo, 4-(ciclopropil)butilo, 8-(ciclohexil)hexilo, 12-(ciclopentil)dodecilo, fenilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1,2-difeniletilo, 2-fenilbutilo, 4-fenilbutilo, 1,3-dimetil-3-fenilbutilo, 8-feniloctilo, 12-fenildodecilo, fenoximetilo y 4-fenoxibutilo.

Ejemplos de fenilo substituído con uno a 5 átomos de halógeno inclusive, trifluorometilo, nitro, fenilo o alquilo de uno a 8 átomos de carbono inclusive, incluyen (o, m, ó p)-bromofenilo, (o, m ó p)-clorofenilo, (o, m, ó p)-yodofenilo, 2,4 (o 3,4)-diclorofenilo, 3,5-dibromofenilo, tetraclorofenilo, p-trifluorometilfenilo, 2-cloro-3-nitrofenilo, 2-cloro-4-nitrofenilo, (o, m, ó p)-nitrofenilo, 2,4 (ó 3,5)-dinitrofenilo, (o, m, ó p)-tolilo, 2,3 (ó 2,5)-dimetilfenilo, 4-metil-3-nitrofenilo, 3,4-dimetil-2(ó 5)-nitrofenilo, 4-octilfenilo, (2,3, ó 4)-bifenilo, 3-cloro-4-bifenilo, y 5-isopropil-6-nitro-3-bifenilo.

Los nuevos 9-carboxiacilatos de fórmula VI de esta invención producen cada uno las respuestas biológicas descritas anteriormente para los compuestos  $PGF_{\alpha}$  y  $PGF_{\beta}$ , respectivamente y cada uno de estos



410105

nuevos compuestos, en consecuencia, es útil para los propósitos correspondientes antes descritos y se usa para dichos propósitos de la misma manera como se describió anteriormente.

Los conocidos compuestos  $\text{PGF}_\alpha$  y  $\text{PGF}_\beta$  producen uniformemente respuestas biológicas múltiples aun a bajas dosis. Por ejemplo,  $\text{PGF}_{1\alpha}$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  producen ambos estimulación del músculo liso y al mismo tiempo ejercen actividad hipertensora. Además para muchas aplicaciones, estas conocidas prostaglandinas tienen una duración de actividad biológica inconvenientemente corta. En contraste sorprendente, los nuevos derivados de prostaglandina de Fórmula VI son substancialmente más específicos con relación a la potencia de producir respuestas biológicas tipo prostaglandina, y tienen una duración de actividad biológica substancialmente más larga. Por lo tanto, cada uno de estos nuevos derivados de prostaglandina es sorprendente e inesperadamente más útil que una de las correspondientes prostaglandinas conocidas antes mencionadas en por lo menos uno de los propósitos farmacológicos antes indicados para la última, debido a que tienen un espectro diferente y más estrecho de actividad biológica que la prostaglandina conocida y por lo tanto, es más específica en su actividad y produce menos y menores efectos secundarios indeseables que la prostaglandina conocida. Además, debido a su actividad prolongada, pueden frecuentemente usarse para conseguir el resultado deseado menos y menores dosis del nuevo derivado de prostaglandina.

Preferido para los propósitos anteriores son los derivados de prostaglandina de esta invención en donde  $\text{R}_2$  es hidrógeno; alquilo



# 410105

1 de uno a 17 átomos de carbono inclusive; alquilo de uno a 12 átomos  
de carbono inclusive, substituído con uno a 3 átomos de halógeno in-  
clusive, o fenoxi; o fenilo substituído con uno a 5 átomos de haló-  
geno inclusive, o nitro. Especialmente preferidos son los derivados  
5 de prostaglandina de esta invención en donde  $R_2$  es alquilo de uno a  
17 átomos de carbono inclusive, o fenilo substituído con nitro.

Otra ventaja de los nuevos compuestos de esta invención,  
especialmente los compuestos preferidos definidos anteriormente, com-  
parados con las prostaglandinas conocidas, es que estos nuevos com-  
10 puestos se administran eficazmente por vía oral, sublingual, intrava-  
ginal, bucal o rectal, además de los métodos usuales de inyección in-  
travenosa, intramuscular o subcutánea o infusión antes indicados para  
15 los usos de las prostaglandinas conocidas. Estas cualidades son ven-  
tajosas debidas a que facilitan mantener niveles uniformes de estos  
compuestos en el organismo con menos, más cortas o más pequeñas dosis  
y hacer posible la autoadministración por el paciente.

20 Los compuestos tipo  $PGF_\alpha$  y  $PGF_\beta$  abarcados por la fórmula VI  
incluyendo las clases especiales de compuestos antes descritos, se  
usan para los propósitos anteriormente descritos en la forma ácido li-  
bre, en la forma éster, o en la forma de sal farmacológicamente acep-  
25 table. Cuando se usa la forma éster, el éster es cualquiera de aque-  
llos dentro de la definición anterior de  $R_1$ . Sin embargo, se prefiere  
que el éster sea alquilo de uno a cuatro átomos de carbono inclusive.  
De esos alquilo, son especialmente preferidos metilo y etilo, por la  
30 absorción óptima del compuesto en el organismo o animal experimental.



410105

Las sales farmacológicamente aceptables de estos compuestos de fórmula VI en donde  $R_1$  es hidrógeno son aquellas con cationes metálicos, amonio, cationes amina o cationes de amonio cuaternario, farmacológicamente aceptables.

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

Cationes amina farmacológicamente aceptables son aquellos derivados de aminas primarias, secundarias o terciarias. Ejemplos de aminas adecuadas son metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dibutilamina, triisopropilamina, N-metilhexilamina, decilamina, dodecilamina, alilamina, crotilamina, ciclopentilamina, dicitclohexilamina, bencilamina, dibencilamina,  $\alpha$ -feniletilamina,  $\beta$ -feniletilamina, etilendiamina, dietilentríamina y aminas alifáticas, cicloalifáticas y aralifáticas semejantes que contienen hasta e incluyendo unos 18 átomos de carbono, como también aminas heterocíclicas, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, piperazina y derivados alquilo inferior de los mismos, por ejemplo, 1-metilpiperidina, 4-etilmorfolina, 1-isopropilpirrolidina, 2-metilpirrolidina, 1,4-dimetilpiperazina, 2-metilpiperidina y semejantes, como también aminas que contienen grupos hidrosolubilizantes o hidrófilos, por ejemplo, mono-, di-, y trietanolamina, etildietanolamina, N-butiletanolamina, 2-amino-1-



410105

butanol, 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, tris-(hidroximetil)aminometano, N-feniletanolamina, N-(p-t-amilfenil) dietanolamina, galactamina, N-metil-glucamina, N-metilglucosamina, efedrina, fenilefrina, epinefrina, procaína y semejantes.

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

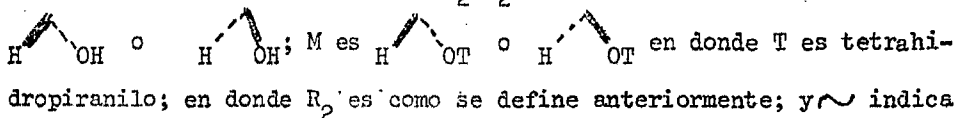
Como se expuso anteriormente, los compuestos de fórmula VI se administran por varias vías para los distintos propósitos, por ejemplo, las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral, intravaginal, rectal, bucal, sublingual, tópica y para acción prolongada, en la forma de implantaciones estériles. Para inyección o infusión intravenosa se prefieren soluciones isotónicas acuosas estériles. Para este propósito, se prefiere que  $R_1$  en el compuesto de fórmula VI sea hidrógeno o un catión farmacológicamente aceptable debido a la aumentada solubilidad en agua. Para inyección subcutánea o intramuscular, se usan soluciones o suspensiones estériles de la forma ácido, sal o éster en medios acuosos o no acuosos. Para administración oral o sublingual, se usan tabletas, cápsulas y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y soluciones simples, con los vehículos farmacéuticos usuales. Para administración rectal o vaginal, se usan supositorios preparados en una forma conocida en la materia. Para implantaciones en el tejido se usa una tableta o cápsula de caucho de silicona estéril u otro objeto que contiene o está impregnado con la substancia.



# 410105

Los derivados tipo  $\text{PGF}_\alpha$  y tipo  $\text{PGF}_\beta$  abarcados por la fórmula VI se producen por las reacciones y procedimientos que se describen y ejemplifican a continuación.

Observando el Cuadro A se aclararán las etapas por las cuales los éteres tipo  $\text{PGF}$  de fórmula VIII se transforman en compuestos 9-carboxiacilato de tipo  $\text{PGF}$  de fórmula X. En ellos X es  $\text{trans-CH=CH-}$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  cuando Y y Z son ambos  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , o X es  $\text{trans-CH=CH-}$  cuando Y es  $\text{cis-CH=CH-}$  y Z es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $\text{cis-CH=CH-}$ ; G es

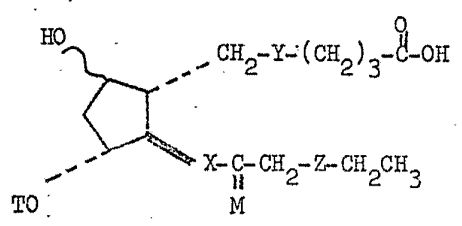


dro; en donde  $\text{R}_2$  es como se define anteriormente; y  $\sim$  indica unión al anillo ciclopentano en configuración alfa o beta. Ejemplos de alquilo, alquilo sustituido, y fenilo sustituido se indicaron anteriormente.

Los reactivos iniciales ópticamente activos de fórmula VIII en el Cuadro A, es decir, 11, 15-bis(tetrahidropirani) éteres de  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{3\alpha}$ , dihidro- $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{1\beta}$ ,  $\text{PGF}_{2\beta}$ ,  $\text{PGF}_{3\beta}$ , dihidro- $\text{PGF}_{1\beta}$  y sus isómeros 15 $\beta$  son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, Corey y col., J. Am. Chem. Soc. 92, 397 y 2586 (1970), y 93, 1490 (1971). Aquellos que no se encuentran disponibles fácilmente se preparan, por ejemplo, por reducción con borohidruro de los bis (tetrahidropirani) éteres de compuestos tipo PGE, formando de este modo los 11-15-bis(tetrahidropirani) éteres de los compuestos tipo  $\text{PGF}_\alpha$  y  $\text{PGF}_\beta$ , los cuales son separables. Los reactivos PGE son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, Bergstrom y col., citado anteriormente, Corey, J. Am. Chem. Soc. 92, 397 y 2586 (1970), y 93, 1490

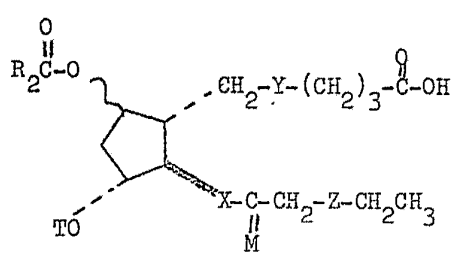
410105

CUADRO A



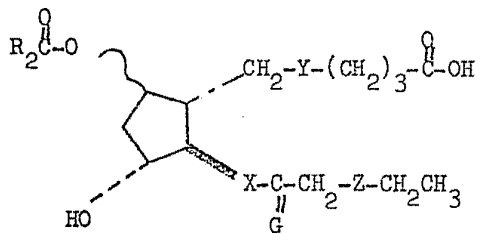
VIII

Etapa 1



IX

Etapa 2



X



(1971), y Patentes de E.U.A. Nos. 3,069,322 y No. 3,598,858.

Los bis(tetrahidropiranyl) éteres se preparan convenientemente a partir de los compuestos PGE por reacción con dihidropirano a la temperatura ambiente en presencia de un catalizador de ácido, tal como ácido p-toluenosulfónico, oxiclорuro de fosforo o ácido bromhídrico. Puede emplearse un solvente inerte.

Asi mismo, los reactivos racémicos iniciales de fórmula VIII en el cuadro A, es decir los 11, 15 bis(tetrahidropiranyl) éteres de los compuestos  $PGF_{\alpha}$  y  $PGF_{\beta}$  racémicos y sus 15 isómeros son conocidos en la materia o se preparan por métodos conocidos en ella. Ver, por ejemplo, Corey y col., J. Am. Chem. Soc. 91,5675 (1969). Asi mismo, los compuestos fácilmente disponibles PGE racémicos pueden transformarse en sus 11,15-bis-(tetrahidropiranyl) éteres y luego en los correspondientes 11,15-bis-(tetrahidropiranyl) éteres de compuestos PGF racémicos por las reacciones expuestas anteriormente. El dihidro  $PGF_1$  racémico se prepara por hidrogenación catalítica de los correspondientes compuestos  $PGF_1$  o  $PGF_2$  racémicos, por ejemplo, en presencia de catalizador paladio al 5% en carbón en solución de acetato de etilo a 25° C y una atmósfera de presión de hidrógeno.

Los reactivos ópticamente activos de fórmula-VIII producen productos ópticamente activos de fórmula-X, y los reactivos racémicos de fórmula-VIII producen productos racémicos de fórmula-VI. Estos son útiles por si mismo, o, cuando se ha obtenido un producto racémico y se desea un producto ópticamente activo, el producto ra-



410105

1 cémico puede resolverse por métodos conocidos en la materia, por ejem-  
 plo, haciendo reaccionar los ácidos libres con una base ópticamente ac-  
 5 tiva, por ejemplo, brucina o estrictina, separando los diastereoisóme-  
 ros resultantes y recuperando los ácidos libres ópticamente activos co-  
 rrespondientes.

Cada uno de los epímeros 15β de configuración 15(R) se ob-  
 tiene convenientemente isomerizando un compuesto de configuración 15(S)  
 y luego separando el compuesto 15(R) del compuesto 15(S) en la mezcla,  
 10 por ejemplo, por cromatografía, como es conocido en la materia. Ver  
 Pike y col., J. Org. Chem. 34, 3552 (1969). Por ejemplo, la oxidación  
 de PGF<sub>1α</sub> o PGE<sub>1</sub> con dióxido de manganeso produce los correspondientes  
 compuestos 15-oxo. La reducción de 15-oxo-PGF<sub>1α</sub> con borohidruro de  
 15 sodio produce una mezcla de PGF<sub>1α</sub> y 15β-PGF<sub>1α</sub>, separable por cromato-  
 grafía sobre sílica gel. Asimismo, el PGE<sub>1</sub> produce una mezcla de PGE<sub>1</sub>  
 y 15β-PGE<sub>1</sub>, que es separable. Alternativamente, PGF<sub>1α</sub> o PGE<sub>1</sub> se iso-  
 merizan con ácido fórmico-formiato de sodio a 25° C durante varias ho-  
 20 ras, seguido por tratamiento con una base, y seguidamente la separación  
 cromatográfica de los respectivos compuestos PG y 15β-PG.

Observando la etapa 1 del Cuadro A, el 11,15-bis(tetrahidro-  
 25 piranil) éter intermediario de fórmula VIII se carboxiacila en el com-  
 puesto IX, en donde el grupo acilo en C-9 es  $R_2-\overset{O}{\parallel}C-$ . Agentes carboxia-  
 cilante útiles para esta transformación son conocidos en la materia o  
 se obtienen fácilmente por métodos conocidos en ella, e incluyen halu-  
 ros de carboxiacilo, preferiblemente cloruros, bromuros o fluoruros, es  
 30 decir R<sub>2</sub>C(O)Cl, R<sub>2</sub>C(O)Br, o R<sub>2</sub>C(O)F, y anhídridos de carboxiácidos,



410105

28 DIC 1972

$(R_2\overset{O}{C}-)_2O$ , en donde  $R_2$  se define como anteriormente. El reactivo preferido es un anhídrido de ácido. Ejemplos de anhídridos de ácido útiles para este propósito son anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, anhídrido pentanoico, anhídrido nonanoico, anhídrido tridecanoico, anhídrido esteárico, anhídrido (mono, di, o tri) cloroacético, anhídrido 3-clorovalérico, anhídrido 3-(2-bromoetil)-4,8dimetilnonanoico, anhídrido ciclopropanoacético, anhídrido 3-cicloheptanopropiónico, anhídrido 13-ciclopentanotridecanoico, anhídrido fenilacético, anhídrido (2 ó 3)-fenilpropiónico, anhídrido 13-feniltridecanoico, anhídrido fenoxiacético, anhídrido benzoico, anhídrido (o, m, ó p)-bromobenzoico, anhídrido 2,4 (ó 3,4)-diclorobenzoico, anhídrido p-trifluorometilbenzoico, anhídrido 2-cloro-3-nitrobenzoico, anhídrido (ó, m ó p)-nitrobenzoico, anhídrido (o, m, ó p)-toluico, anhídrido 4-metil-3-nitrobenzoico, anhídrido 4-octilbenzoico, anhídrido (2,3, ó 4)-bifenilcarboxílico, anhídrido 3-cloro-4-bifenilcarboxílico, anhídrido 5-isopropil-6-nitro-3-bifenilcarboxílico y anhídrido (1 ó 2)-naftoico. La elección del anhídrido depende de la identificación de  $R_2$  en el producto acilado final, por ejemplo, cuando  $R_2$  ha de ser metilo, se usa anhídrido acético; cuando  $R_2$  ha de ser 2-clorobutilo, se usa anhídrido 3-clorovalérico.

La carboxiacilación se lleva a cabo ventajosamente mezclando el compuesto hidroxilado y el anhídrido de ácido, preferiblemente en presencia de una amina terciaria tal como piridina o trietilamina. Se usa un exceso substancial del anhídrido, preferiblemente de unos 10 a 1,000 moles de anhídrido por mol de reactivo compuesto hidroxilado.



410105

-22-

2954

El exceso de anhídrido sirve como diluyente de reacción y solvente. Puede también agregarse un diluyente orgánico inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, cloroformo, éter, acetonitrilo, acetato de etilo, o nitrometano. Se prefiere usar suficiente cantidad de la amina terciaria para neutralizar el ácido carboxílico producido por la reacción, como también cualesquiera grupos carboxilo libres presentes en el reactivo compuesto hidroxí.

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

Cuando R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub>C<sup>O</sup>- es formilo. La formilación se lleva a cabo por procedimientos conocidos en la materia, por ejemplo, por reacción del compuesto hidroxí con el anhídrido de los ácidos acético y fórmico mezclados o con formilimidazol. Ver, por ejemplo, Fieser y col., Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., págs. 4 y 407 (1967) y las referencias allí citadas.

En la etapa 2 del Cuadro A, el grupo tetrahidropiraniilo del éter acilado de fórmula IX de la Etapa A, se elimina por hidrólisis para dar el derivado tipo PGF 9-carboxiacilado de fórmula X. La eliminación del grupo tetrahidropiraniilos se realiza con ácidos acuosos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido pirúvico o ácidos minerales diluídos tales como ácido clorhídrico o ácido

28 D



410105

-23-

2954

sulfúrico y semejantes. El ácido preferido es ácido acético acuoso con una concentración de alrededor de 20 a 90%. Puede estar presente un diluyente orgánico inerte preferiblemente hidrosoluble, por ejemplo, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano y semejantes. El reactivo preferido es una mezcla ácido acético-acetona-agua (1:1:1 en volumen). A unos 25°C es suficiente para hidrolizar los éteres tetrahidropiránílicos un período de 24-48 horas. Las temperaturas mayores de 60°-100° C, disminuyen el tiempo de reacción a 0.25-3.0 horas. El producto de fórmula X se aísla por medios convencionales, tales como partición por solvente con agua usando solventes inmiscibles, por ejemplo, acetato de etilo, éter, cloroformo y semejantes. La purificación se consigue por cromatografía, por ejemplo sobre sílica gel.

Cuando se ha preparado un ácido PGF<sub>α</sub> 9-carboxiacilado y se desea 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. El uso similar, por ejemplo de diazoetano, diazobutano y 1-diazo-2-etilhexano, produce respectivamente los ésteres etílico, butílico, y 2-etilhexílico.

La esterificación con diazohidrocarburos se lleva a cabo mezclando una solución del diazohidrocarburo en un solvente inerte apropiado, preferiblemente éter etílico, con el reactivo ácido, ventajosamente en el mismo diluyente inerte o uno distinto. Una vez completada la reacción de esterificación, el solvente se elimina por evaporación, y el éster se purifica si se desea, por métodos convencionales, preferiblemente por cromatografía. Se prefiere que el contacto de los reac-



410105

tivos ácidos con el diazohidrocarburo no sea mayor que el necesario para efectuar la esterificación deseada, preferiblemente de alrededor de uno a 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., New York, N.Y., Vol. 8, págs. 389-394 (1954).

Los compuestos finales de fórmula VI preparados por los procesos de esta invención, en la forma ácido libre, se transforman en sales farmacológicamente aceptables neutralizando con cantidades apropiadas de la base inorgánica u orgánica correspondiente, ejemplos de los cuales corresponden a los cationes y aminas antes enumerados. Estas transformaciones se llevan a cabo por una variedad de procedimientos conocidos en la materia de ser generalmente útiles para la preparación de sales inorgánicas, es decir, metálicas o de amonio, sales por adición de aminoácidos y sales de amonio cuaternario. La elección del procedimiento depende en parte de la característica de solubilidad de la sal particular a prepararse. En el caso de las sales inorgánicas, es generalmente adecuado disolver el ácido de fórmula VI en agua que contiene la cantidad estequiométrica de un hidróxido, carbonato o bicarbonato correspondiente a la sal inorgánica deseada. Por ejemplo, el uso de hidróxido de sodio, carbonato de sodio, o bicarbonato de sodio proporciona una solución de la sal sódica. La evaporación del agua o el agregado de un solvente hidrosoluble de moderada polaridad, por ejemplo, un alcohol inferior o una alcanona inferior, proporciona la sal inorgánica sólida si esta forma es la deseada.

28 DIC



-25-

410105

2954

Para producir una sal amina, el ácido de fórmula VI se disuelve en un solvente apropiado de ya sea moderada o baja polaridad. Ejemplos del primero son etanol, acetona y acetato de etilo. Ejemplos del último son éter dietílico y benceno. Se agrega entonces a esta solución por lo menos una cantidad estequiométrica de la amina correspondiente al catión deseado. Si la sal resultante no precipita, se le obtiene generalmente en forma sólida con el agregado de un diluyente miscible de baja polaridad o por evaporación. Si la amina es relativamente volátil, cualquier exceso puede eliminarse fácilmente por evaporación. Se prefiere usar cantidades estequiométricas de las aminas menos volátiles.

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

#### DESCRIPCION DE LAS FORMAS PREFERIDAS

La invención puede entenderse más completamente con los siguientes ejemplos:

Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

El espectro de masa se registra en un espectrómetro de masa Atlas CH-4 con una fuente TO-4 (voltaje de ionización 70 ev.).

#### Ejemplo 1 9-Acetato de PGF<sub>2</sub>α

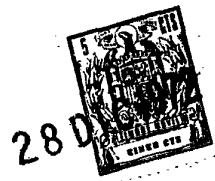
Se agrega anhídrido acético (0.3 ml) a una solución de 11, 15-bis(tetrahidropiranyl) éter de PGF<sub>2</sub>α (100 mg) (ver E.J. Corey y col. J. Am. Chem. Soc., 92, 397-8 (1970), en 1 ml de piridina seca a unos



1 25° C. La mezcla se deja en reposo unas 27 horas, luego se concentra  
a presión reducida a unos 45° C. El residuo se disuelve en una mez-  
5 cla de 3 ml de ácido acético glacial, 3 ml de acetona y 3 ml de agua  
y se deja en reposo a unos 25° C durante 48 horas. La mezcla se con-  
centra a presión reducida y el residuo se somete a la cromatografía  
sobre sílica gel. La elución se hace con acetato de etilo-ácido acé-  
tico (97:3). Las fracciones que están libres de materiales de parti-  
da e impurezas se mezclan y se concentran para dar el compuesto del  
10 título, un aceite; picos en el espectro de masa (derivado trimetil-  
sililado) a 597, 552, 537 y 462.

15 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero reempla-  
zando el anhídrido acético por anhídrido benzoico, se obtiene el  
9-benzoato de PGF<sub>2α</sub>.

20 También siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero  
reemplazando el anhídrido acético por los distintos anhídridos de  
ácidos carboxílicos dentro del alcance de  $(R_2\overset{O}{C})_2O$ , por ejemplo, los  
anhídridos propiónico, pentanoico, nonanoico, tridecanoico, esteárico,  
(mono, di y tri) cloroacético, 3-clorovalérico, 3-(2-bromoetil)-4,8-  
dimetilnonanoico, ciclopropanoacético, 3-cicloheptanopropiónico, 3-  
ciclopentanotridecanoico, fenilacético, 2-fenilpropiónico, 13-fenil-  
25 tridecanoico, fenoxiacético, benzoico, m-bromobenzoico, 2,4-dicloro-  
benzoico, p-trifluorometilbenzoico, 2-cloro-3-nitrobenzoico, p-nitro-  
benzoico, o-toluico, 4-metil-3-nitrobenzoico, 4-octilbenzoico, 3-bi-  
fenilcarboxílico, 3-cloro-4-bifenilcarboxílico, 5-isopropil-6-nitro-  
30 3-bifenilcarboxílico, y 2-naftoico, se obtienen los correspondientes



11,15-bis(tetrahidropiranyl) éteres 9 acilados de fórmula IX. A partir de ellos, se preparan los correspondientes 9-carboxiacilatos de fórmula X, es decir, el propionato, pentanoato, nonanoato, tridecanoato, estearato, (mono, di y tri) cloroacetatos, 3-clorovaleratos, 3-(2-bromoetil)-4,8-dimetilnonanoato, ciclopropanoacetato, 3-cicloheptanopropionato, 13-ciclopentanotridecanoato, fenilacetato, 2-fenilpropionato, 13-feniltridecanoato, fenoxiacetato, benzoato, m-bromobenzoato, 2,4-diclorobenzoato, p-trifluorometilbenzoato, 2-cloro-3-nitrobenzoato, p-nitrobenzoato, o-toluoato, 4-metil-3-nitrobenzoato, 4-octilbenzoato, 3-bifenilcarboxilato, 3-cloro-4-bifenilcarboxilato, 5-isopropil-6-nitro-3-bifenilcarboxilato y 2-naftoato.

También, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero reemplazando 11,15-bis(tetrahidropiranyl) éter de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  por aquel del  $15\beta\text{-PGF}_{2\alpha}$  se obtiene 9-acetato de  $15\beta\text{-PGF}_{2\alpha}$ .

También, siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero reemplazando 11,15-bis(tetrahidropiranyl) éter de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  por aquellos de  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{3\alpha}$ , dihidro- $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{1\beta}$ ,  $\text{PGF}_{2\beta}$ ,  $\text{PGF}_{3\beta}$ , dihidro  $\text{PGF}_{1\beta}$  y sus  $15\beta$  epímeros se obtienen los correspondientes 9-acetatos, es decir, 9-acetato de  $\text{PGF}_{1\alpha}$ , 9-acetato de  $\text{PGF}_{3\alpha}$ , 9-acetato de dihidro- $\text{PGF}_{1\alpha}$ , 9-acetato de  $\text{PGF}_{1\beta}$ , 9-acetato de  $\text{PGF}_{2\beta}$ , 9-acetato de  $\text{PGF}_{3\beta}$ , 9-acetato de dihidro- $\text{PGF}_{1\beta}$  y sus  $15\beta$  epímeros.

También siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1 pero reemplazando el 11,15-bis(tetrahidropiranyl) éter de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  por aquellos de  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{3\alpha}$ , y dihidro- $\text{PGF}_{1\alpha}$ , y también reemplazando el anhídrido acético por cada uno de los anhídridos de ácidos carboxílicos enumera-



dos a continuación del Ejemplo 1, se obtienen los correspondientes 9-carboxiacilatos de esos compuestos  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

También siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero reemplazando  $\text{PGF}_{2\alpha}$  por los ésteres metílico, etílico, butílico y octílico de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , se obtienen los correspondientes ésteres metílico, etílico, butílico y octílico de 9-acetato de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

Ejemplo 2 9-Butirato de  $\text{PGF}_{2\alpha}$

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero reemplazando anhídrido acético por anhídrido butírico, se obtiene el compuesto del título, un aceite incoloro; picos en el espectro de masa (derivado trimetilsililado) a 625, 552 y 537.

Ejemplo 3 9-p-Nitrobenzoato de  $\text{PGF}_{2\alpha}$

Se agrega cloruro de p-nitrobenzoilo (0.3gg) a una solución de 11,15-bis(tetrahidropiranyl) éter de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (0.25 g) en 10 ml de piridina seca a unos 25° C. La mezcla se deja en reposo unas 2 horas, luego se concentra a presión reducida a unos 40° C. El residuo se disuelve en una mezcla de 25 ml de tetrahidrofurano, 50 ml de ácido acético y 25 ml de agua, se calienta a 45° C durante 1.5 horas, y luego se deja en reposo a unos 25° C durante 18 horas. La mezcla se concentra a presión reducida a unos 50° C y el residuo se divide por partición entre 75 ml de acetato de etilo y 100 ml de una fase acuosa amortiguada a pH 7.82 con fosfato citrato. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-ácido acético (97:3). Las fracciones que están libres de materiales de

28 DIC



410105

-29-

2954

partida e impurezas se mezclan y se concentran para dar el compuesto del título, un aceite, 80 mg; Rf 0.5 en la cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo-ácido acético (97:3)

Ejemplo 4 9-octanoato de PGF<sub>2α</sub>

Una solución de cloruro de octanoilo (0.4 ml) en 10 ml de acetona se agrega en porciones a una solución de 11,15 bis (tetrahidropiranyl) éter de PGF<sub>2α</sub> (300 mg) y 0.3 ml de piridina en 10 ml de acetona a unos -10° C y la mezcla se deja en reposo a unos 25° C durante 18 horas. La mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se toma en 100 ml de acetato de etilo-hexano (1:1) y se lava con una solución amortiguadora de fosfato acuoso de pH 7.5. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se disuelve en una mezcla de 15 ml de ácido acético, 15 ml de acetona y 15 ml de agua y se calienta a reflujo durante 15 minutos. La mezcla se concentra a presión reducida hasta un volumen de unos 20 ml y se diluye con 100 ml de acetato de etilo. La mezcla se lava con agua y la fase orgánica se concentra. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel. Las fracciones que están libres de materiales de partida e impurezas se mezclan y se concentran para dar el compuesto del título, un aceite 0.085 g que tiene un Rf de 0.40 en la cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo-hexano-ácido acético (50:50:3).

Ejemplo 5 9-laurato de PGF<sub>2α</sub>

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, pero reemplazando el cloruro de octanoilo de dicho ejemplo por cloruro de lauroilo se

280109

1 obtiene el compuesto del título, un aceite 8 mg, que tie  
ne Rf 0.45 en la cromatografía en capa delgada sobre sí-  
lica gel en acetato de etilo-hexano-ácido acético \_ \_ \_  
(50:50:3).

5

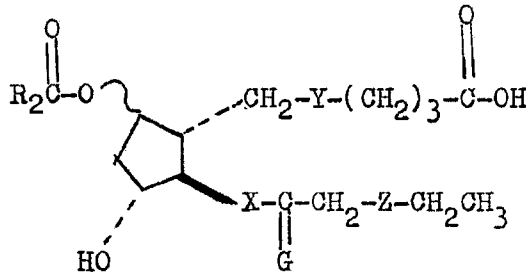
N O T A .

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

10

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

15



20

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen ópti-  
ca de la misma, en donde (a) X es trans-CH=CH- o -CH2  
CH2-, 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 don

25

de G es ; en donde R2 es hidrógeno; al-

quilo de uno a 17 átomos de carbono inclusive; alquilo de  
uno a 12 átomos de carbono inclusive, substituído con uno  
a 3 átomos de halógeno inclusive, fenilo, fenoxi, o ciclo

30

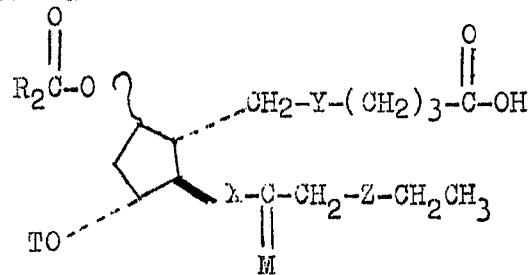




1 alquilo de 3 a 7 átomos de carbono inclusive; fenilo, feni-  
 lo substituído con uno a 5 átomos de halógeno inclusive;  
 trifluorometilo, nitro, fenilo o alquilo de uno a 8 áto-  
 mos de carbono inclusive, o naftilo; y en donde  $\sim$  in-  
 dica unión del anillo ciclopentano en configuración alfa  
 5 o beta, caracterizado porque consiste de las etapas de:

(1) preparar un éter acilado ópticamente activo  
 de la fórmula:

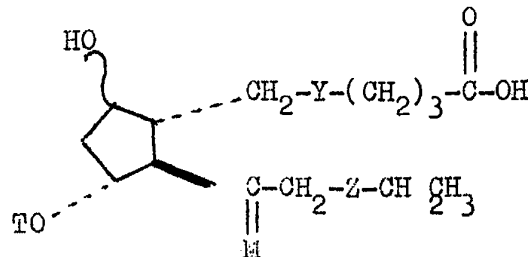
10



15

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica  
 de la misma, en donde M es  $\begin{matrix} \diagup \\ H \end{matrix}$  ó  $\begin{matrix} \diagdown \\ OT \end{matrix}$ , en donde T  
 20 es tetrahidropiraniilo, y en donde X, Y, Z, R<sub>2</sub> y  $\sim$  se  
 definen como anteriormente, haciendo reaccionar un compues-  
 to ópticamente activo de la fórmula

25



30

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica  
 de la misma, en donde X, Y, Z, M, T y  $\sim$  se definen como  
 anteriormente, con un agente carboxiacilante, y

(2) hidrolizar los grupos tetrahidropiraniilo de





1 dicho éter acilado de la etapa (1)

2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R_2$  es alquilo de uno a 17 átomos de carbono inclusive; alquilo de uno a 12 átomos de carbono inclusive, substituído con uno a 3 átomos de halógeno inclusive, o fenoxi o fenilo substituído con uno a 5 átomos de halógeno inclusive, o nitro.

3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R_2$  es alquilo de uno a 17 átomos de carbono inclusive, o fenilo substituído con nitro.

4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque  $R_2$  es alquilo de uno a 4 átomos de carbono o p-nitrofenilo.

5.- "Procedimiento para preparar un compuesto de prostaglandina".

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

Madrid, a

28 DIC 1972

CARLOS ROEB  
P. P.

Fdo.: Francisco del Pozo

30