

416998



~~Nº-416-998~~

F.C.-28-11-75 Int. Cl: C07C

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 13-CIS-PROSTAGLANDINAS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 272.880 del 18.7.72

IN.-

416998



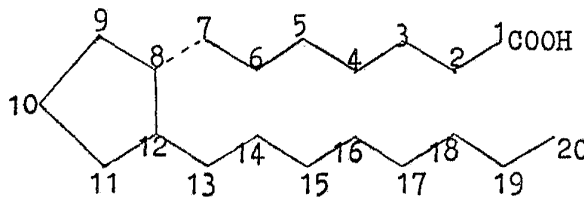
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. La invención

Esta invención se refiere a los métodos para preparar prostaglandinas y derivados de prostaglandinas. En un aspecto más, esta invención se refiere a los derivados de 13-cis-prostaglandinas y a los métodos para preparar los derivados de 13-cis-prostaglandinas. En un aspecto más aún, esta invención se refiere a los reactivos éteres cis-octenol-litio-cobre (I) y a los métodos para preparar los reactivos éteres de cis-octenol-litio-cobre (I). En otro aspecto más aún, esta invención se refiere a los reactivos éteres de octenol racémico-litio-cobre (I) y también a los reactivos éteres de (R-) o (S)-octenol-litio-cobre (I). En otro aspecto más aún, esta invención se refiere a los métodos para preparar derivados de cis-prostaglandinas, usando tales reactivos éteres de octenol-litio-cobre (I). Esta invención se refiere también a los métodos para preparar prostaglandinas por transposición de las 13-cis-prostaglandinas a los 13-trans-isómeros correspondientes.

2. Conocimientos previos

Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos hidrolizados de cadena de 20 átomos de carbono relacionados químicamente que tienen el esqueleto básico de los ácidos prostanoicos.



Acido prostanoico

416998

17 JUL



1

5

10

15

Las prostaglandinas que tienen un grupo hidroxilo en la posición C-11 y un grupo ceto en la posición C-9 son conocidas como serie PGE, las que tienen un grupo hidroxilo en lugar del grupo ceto se conocen como serie PGF y se designan además por un sufijo α o β para indicar la configuración del grupo hidroxilo en dicha posición. Los compuestos naturales son los compuestos α -hidroxilo sustituidos. Pueden contener diferentes grados de insaturación en la molécula, particularmente en las posiciones C-5, C-13 y C-17, la insaturación se indica también por un sufijo. Así, por ejemplo, PGE₁ se refiere a un ácido prostanoico que tiene un enlace de olefina-trans en la posición 13. Para una reseña sobre prostaglandinas y la definición de prostaglandinas primarias, ver por ejemplo, S. Bergstrom, Recent Progress in Hormone Research 22, págs. 153-175 (1966) y Science 157, pág. 382 (1967) por el mismo autor.

20

25

Las prostaglandinas se encuentran ampliamente distribuidas en los tejidos de mamíferos y se han aislado de fuentes naturales en muy pequeñas cantidades. Además se han preparado por síntesis químicas varias prostaglandinas que ocurren en forma natural; ver, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), J. Am. Chem. Soc. 92, 2586 (1970) y J. Am. Chem. Soc. 93, 1489-1493 (1971) y referencias allí citadas, W. P. Schneider et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 5895 (1968), U. Axen et al., Chem. Commun., 303 (1969), y W.P. Schneider, Chem. Commun., 304 (1969).

30

Debido a la gama notable de propiedades biológicas y farmacológicas exhibida por esta familia de compuestos, se ha prestado un gran interés a dichos compuestos, y, conse-

416998

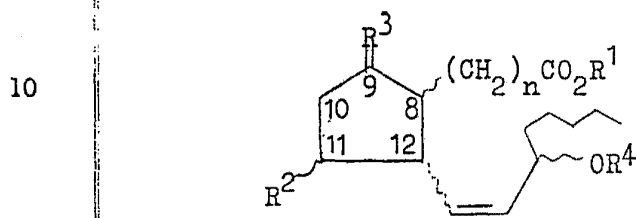
17 JUN 1964



1 cuentemente, hemos descubierto nuevos derivados de 13-cis-
2 prostaglandinas y afortunadamente procedimientos de alto
3 rendimiento y reactivos para preparar los derivados menciona-
4 dos de 13-cis-prostaglandinas y prostaglandinas.

5 SUMARIO DE LA INVENCION

6 En resumen, los derivados de 13-cis-prostaglandinas
7 de la invención pueden representarse por la fórmula genérica
8 siguiente:



(I)

11 donde n es un número entero de 2 a 8; R¹ es hidrógeno, alqui-
12 lo de 1 a 10 átomos de carbono, cloroetilo, dicloroetilo, o
13 tricloroetilo; R² es hidrógeno, hidroxilo o un éster lábil
14 frente a los ácidos que contiene de 3 a 10 átomos de carbono;
15 R³ es oxo o el grupo $\begin{matrix} \text{OH} \\ \vdots \\ \text{---H} \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{OH} \\ \vdots \\ \dots\text{H} \end{matrix}$; ~OR⁴ es hidroxilo o
16 un éster lábil frente a los ácidos y donde la línea ondulada
17 en la posición C-15 indica cualquiera de las configuraciones
18 α o β o mezclas isoméricas de las mismas y en donde las lí-
19 neas onduladas en las posiciones C-8, C-11 y C-12 indican
20 que las configuraciones respectivas pueden ser α o β siempre
21 que las configuraciones relativas en C-8 y C-12, y C-11 y
22 C-12 sean ambas trans.

23 En resumen, el reactivo éter de cis-octenol-litio-
24 cobre (I) de la invención comprende un complejo de 3-éter
25 de (dl)- u ópticamente activo (R)- o (S)-cis-1-octen-3-ol
26 litio-cobre (I) en una mezcla de disolventes orgánicos iner-
27 tes adecuados.
28
29
30

416998



1 En resumen, el proceso de la invención, para prepara-
rar el reactivo éter de octenol-litio-cobre (I) consiste en
(1) preparar primero una solución por combinación de un al-
qu coastenol-litio adecuado con un 3-éter de (dl)-, (R)- o (S)-1-yodo-
5 cis-1-octen-3-ol en un disolvente orgánico inerte adecuado
bajo condiciones controladas; (2) preparar una solución de
sal de cobre (I) en un disolvente orgánico inerte adecuado;
(3) mezclar un agente formador de complejo ya sea con la pri-
mera solución o con la solución de la sal de cobre, según el
10 agente formador de complejo particular y siempre y cuando no
esté inherentemente presente un agente formador de complejo
en la solución de la sal de cobre; y (4) mezclar la primera
solución con la solución de la sal de cobre bajo condiciones
controladas.

15 En resumen, el proceso de nuestra invención para pre-
parar derivados de 13-cis-prostaglandinas consiste en tratar
un 2-(carboalcoxi-alquil)-1-oxo-ciclopent-2-eno, o sus 4-hi-
droxi éteres con el reactivo éter de octenol-litio-cobre (I)
en forma de complejo en una mezcla de disolventes orgánicos
20 inertes, bajo condiciones de reacción, obteniendo por este
medio los derivados 15-éteres de 13-cis-11-desoxi-prosta-
glandinas correspondientes o sus 11-éteres respectivos.

25 En resumen, el proceso de la invención para preparar
prostaglandinas comprende la preparación de las correspon-
dientes 13-cis-prostaglandinas, seguida de la transposición
del enlace olefínico 13-cis- para obtener un enlace olefínico
13-trans.

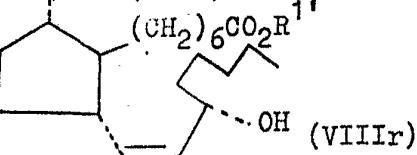
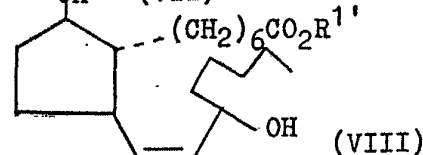
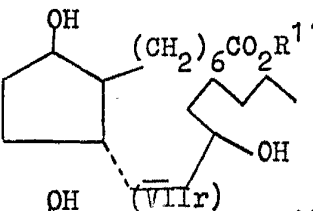
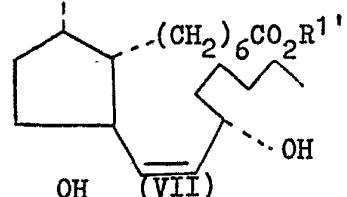
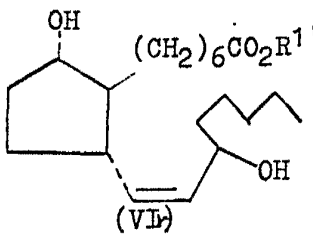
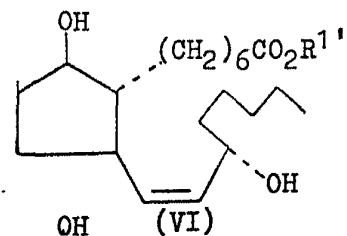
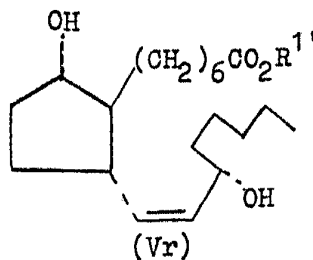
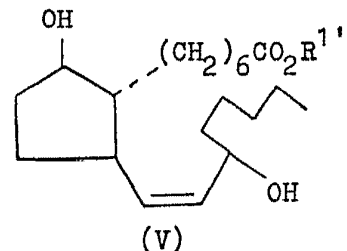
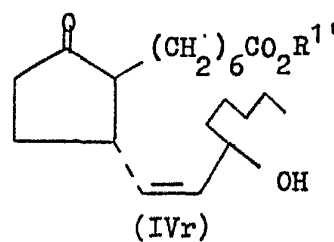
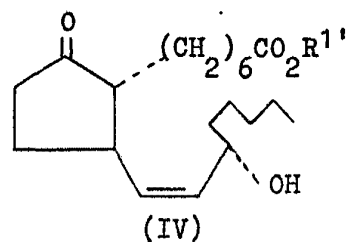
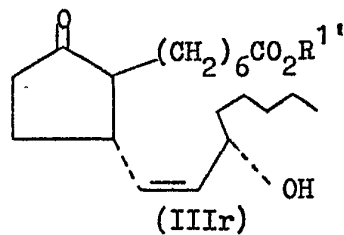
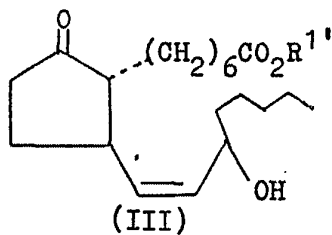
30 La invención se describirá con más detalle a conti-
nuación.

416998

- 7 -

17 JUL 1970

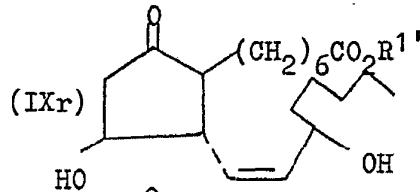
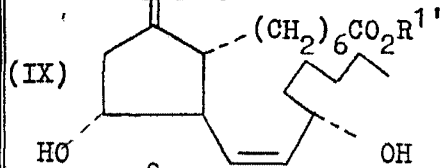
1 xi. El sustituyente OR^4 preferido es hidroxilo. También de pre-
 ferencia n es 6. Los compuestos particularmente preferidos
 pueden representarse como su isómero preferido y parejas ra-
 cémicas por las fórmulas siguientes, en donde las parejas
 5 orientadas horizontalmente representan imágenes en el espejo:



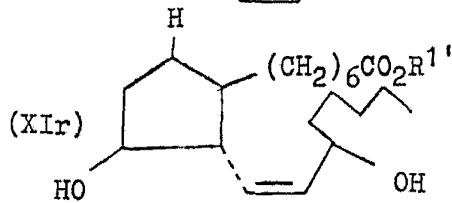
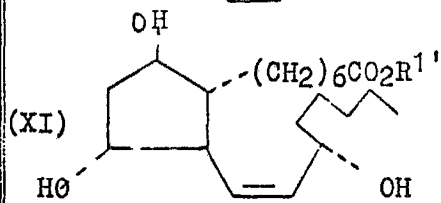
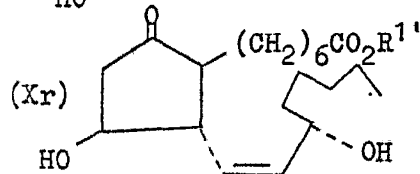
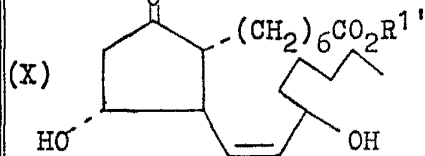
416998



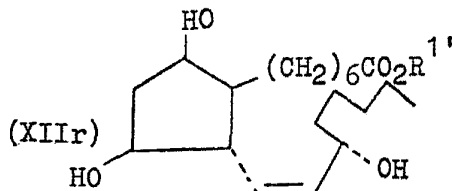
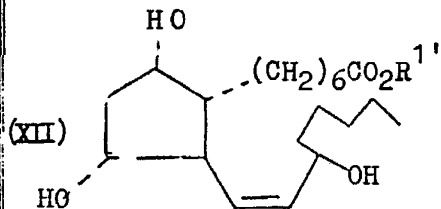
1



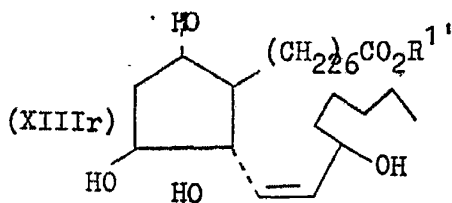
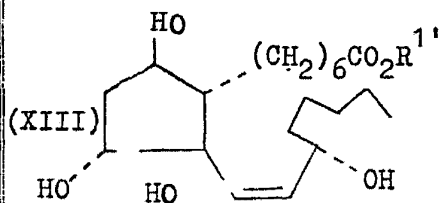
5



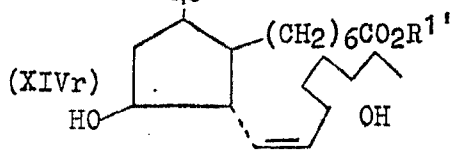
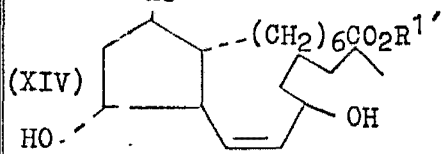
10



15



20



donde R^{1'} es hidrógeno o metilo.

Ilustraciones de 13-cis-prostaglandinas típicas, de la invención, pueden encontrarse posteriormente al referirnos a los ejemplos.

25

El reactivo éter de octenol-litio-cobre (I) de la invención es una mezcla que consiste esencialmente en (dl) y/o isómeros (R) ópticamente activos y/o isómeros (S) ópticamente activos de compuestos que tienen las fórmulas:

30

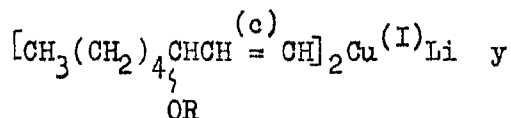
416998

- 9 -

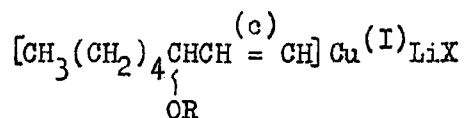
17 JUL



1



5



10

donde la (c) sobre el doble enlace indica la configuración cis; X es un haluro; OR es un éter lábil frente a los ácidos y la línea ondulada indica ya sea una mezcla (dl) con respecto a este centro asimétrico o el isómero (R) o (S) ópticamente activo;

complejado por medio de un reactivo formador de complejo neutro rico en electrones, el cual se coordina con los metales de transición, en una mezcla de disolventes inertes apropiados.

15

Típicamente y en forma preferida, los compuestos de las fórmulas anteriores son ya sea una mezcla racémica (dl) o el isómero (R) o (S) ópticamente activo puro. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos son preferidos especialmente ya que dan un producto de configuración β o α selectiva en C-15 con respecto al centro asimétrico correspondiente en el derivado de 13-cis-prostaglandina. Asimismo, cuando se desea usar el reactivo éter de octenol-litio-cobre (I) para producir un derivado de éter de prostaglandina que tiene un grupo 15-éter fácilmente dissociable, el grupo OR preferido es el 2'-metoxiprop-2'-oxi.

25

30

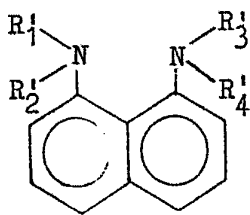
Los haluros apropiados son fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro. El haluro preferido es el yoduro. Las mezclas de disolventes inertes apropiadas incluyen, por ejemplo, las mezclas de disolventes etéreos y alcanos. Los disolventes alcánicos apropiados son, por ejemplo, pentano, hexano,

17 JUL

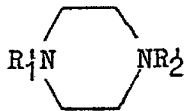


1 heptano y similares. Los disolventes etéreos apropiados son
 el éter dietílico, metiletil-éter y semejantes. La mezcla
 de disolventes preferida es una mezcla de hexano y éter die-
 5 tílico. Típicamente, se usa una concentración del disolvente
 dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a 50 % en peso,
 de preferencia de 2 a 10 %, basada en el componente éter de
 octenol. Sin embargo, la concentración específica del disol-
 vente particular empleada depende en gran parte de razones
 de conveniencia y pueden también emplearse concentraciones
 10 tanto superiores como inferiores a estos valores.

Los reactivos formadores de complejo apropiados son,
 por ejemplo: (1) alquilalquilendiaminas de fórmula
 $R_1R_2N-(CH_2)_n-NR_3R_4$ donde n es el número entero 2 ó 3, y
 15 R_1, R_2, R_3 y R_4 están seleccionados independientemente entre
 el grupo de alquilos que tienen de uno a cuatro átomos de
 carbono. Por lo tanto, las alquilalquilendiaminas apropiadas
 son, por ejemplo, N,N,N',N'-tetrametilmetilendiamina y
 N,N,N',N'-tetrametilpropilendiaminas, etc.; (2) diaminas de
 20 puente de naftaleno que tienen la fórmula:



25 donde R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente;
 (3) alquilpiperazinas que tienen la fórmula:



30 donde R_1, R_2 son como se definieron anteriormente; (4) diazo-

416998

- 11 -

17 JUL 1960



1 heterocícl^os policíclicos tales como, por ejemplo, espar-
teína y similares; (5) fosfitos de trialquilo (de C₁ a C₄)
tales como, por ejemplo, fosfito de trimetilo, fosfito de
5 trietilo, fosfito de tri-(n-propilo), fosfito de tri-isopropilo,
fosfito de tri-(n-butilo), fosfito de tri-isobutilo y simila-
res; trialquilfosfinas (de C₁ a C₄) tales como, por ejemplo,
trimetilfosfina; tri(n-propil)fosfina; tri-isopropilfosfina,
tri-isobutilfosfina, tri(n-butil)fosfina, trietilfosfina y
similares y la combinación de un reactivo formador de comple-
10 jo-sales de cobre, tal como, por ejemplo, bis-fosfito de
trimetilo-yoduro de cobre (I) y similares.

Los reactivos formadores de complejo preferidos son
tetra-alquilalquilendiaminas, como se definieron anteriormen-
te los fosfitos de trialquilo que están seleccionados entre
15 el grupo formado por fosfito de trimetilo, fosfito de trieti-
lo, fosfito de tri-(n-propilo), fosfito de tri-isopropilo,
fosfito de tri-(n-butilo) y fosfito de tri-isobutilo; trial-
quilfosfinas que están seleccionadas entre el grupo formado
por trimetilfosfina, trietilfosfina, tri-(n-propil)fosfina,
20 tri-isopropilfosfina, tri-(n-butil)fosfina y tri-isobutilfos-
fina; y la combinación del reactivo formador de complejo y un
haluro de cobre (I), bis-fosfito de trimetilo-yoduro de
cobre (I). Los reactivos formadores de complejo especialmen-
te preferidos son N,N,N',N'-tetrametiletildiamina; fosfito
25 de trimetilo, tri-(n-butil)fosfina y bis-fosfito de trimetilo-
yoduro de cobre (I).

Definiciones

30 Como se ha usado en lo que antecede y se usará a con-
tinuación, los siguientes términos tienen los siguientes sig-
nificados a no ser que se indique expresamente lo contrario.



416998

1 El término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada de 1 a 6
5 átomos de carbono. El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo -OR" donde R" es alquilo inferior. El término cicloalquilo se refiere a los grupos cicloalquilo que tienen de 5 a 7 átomos de carbono, tales como por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

10 El término "éter lábil frente a los ácidos" se refiere a los grupos éteres lábiles a los ácidos que pueden disociarse mediante hidrólisis ácida suave y que tienen de preferencia de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos éteres lábiles frente a los ácidos típicos son, por ejemplo, 1'-
15 metoxiprop-2'-oxi; 1'-metoxietoxi; 1'-etoxietoxi; fenoximetoxi; 2'-metoxiprop-2'-oxi; tetrahidropiranyl-2'-oxi; tetrahidrofuran-2'-oxi; 2'-butoxiprop-2'-oxi; 1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi; y similares.

20 Los términos "grupos aciloxi lábiles frente a los ácidos y bases" y "grupos acilo hidrolizables por los ácidos y bases" se refieren a los grupos ésteres y ácidos lábiles frente a los ácidos y a los grupos ésteres y de acilos lábiles frente a las bases empleados convencionalmente en esta
25 técnica, de preferencia los derivados de los ácidos carboxílicos de 1 a 12 átomos de carbono. Los grupos acilo hidrolizables típicos, por lo tanto, son acetilo, propionilo, butirilo, t-butirilo, valerilo, isovalerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, undecanoilo, lauroilo, benzoilo, p-metoxibenzoilo, p-nitrobenzoilo, fenilacetilo, fenilpropionilo, o-, m-, p-metilbenzoilo, β -ciclopentilpropionilo,
30



416998

dihidrocinamilo y similares.

El término "reactivo formador de complejo" se refiere a las sustancias neutras ricas en electrones, a las cuales se hace comúnmente referencia como ligandos o grupos coordinadores que son capaces de coordinarse con los metales de transición. Los grupos coordinadores típicos incluyen, por ejemplo, aminas terciarias, fosfinas, fosfitos, sulfuros, cianuros, isonitrilos y similares.

El término "haluro" se refiere a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

La prostaglandina y los derivados de prostaglandinas han sido descritos en los que antecede y a continuación como derivados del ácido prostanoico. El término "ácido prostanoico" se refiere a la configuración estructural indicada anteriormente en la discusión de Conocimientos Previos (pág. 2).

El término (dl) se refiere generalmente a las mezclas racémicas y cuando se usa como un prefijo con respecto a una estructura isomérica específica, o fórmula hablada, designa una mezcla racémica del isómero indicado y su imagen en el espejo. De esta manera, por ejemplo, la fórmula ácido (dl)-9-oxo-11 α -hidroxi-15 α -hidroxi-prost-cis-13-enoico se refiere a una mezcla igual de la estructura indicada y a su imagen en el espejo:

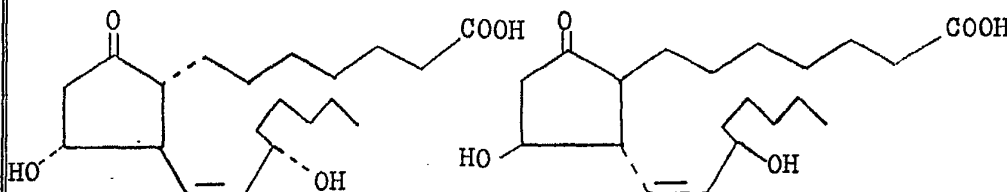


imagen en el espejo

1416998

-14-

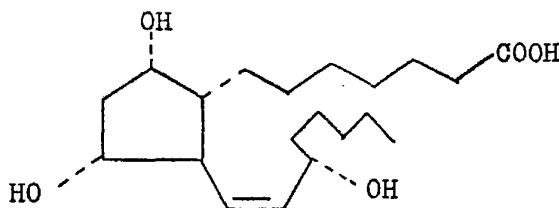
17 JUL 1978



1 en donde la línea de enlace de puntos indica la configuración α y la línea de enlace continua indica la configuración β .

5 El término retro designa un isómero de una pareja de isómeros reales o hipotéticos donde la cadena lateral, unida a las posiciones C-8 y C-12 del ácido prostanoico, tiene la configuración opuesta al isómero anterior de referencia (el cual tiene la configuración de C-8, C-12 del ácido prostanoico) y con respecto a los compuestos retro, el término epi indica una configuración de sustituyente, igual a la del isómero anterior de referencia en esa posición. La orientación del doble enlace cis o trans es la misma en el isómero de referencia y en su isómero retro. Así, por ejemplo, el ácido 9 α ,11 α ,15 α -trihidroxi-prost-cis-13-enoico tiene la configuración estructural:

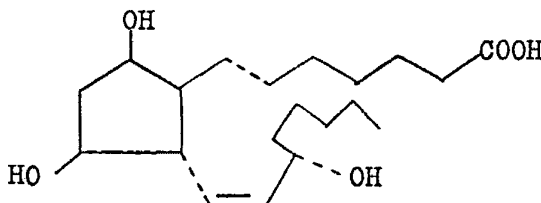
15



20

y de acuerdo con esto, el ácido retro-9 β ,11 β ,15-epi-trihidroxi-prost-cis-13-enoico se refiere a la configuración estructural:

25



30

La estructura anterior podría nombrarse también como ácido retro-9 β ,11 β ,15 α -trihidroxi-prost-cis-13-enoico.

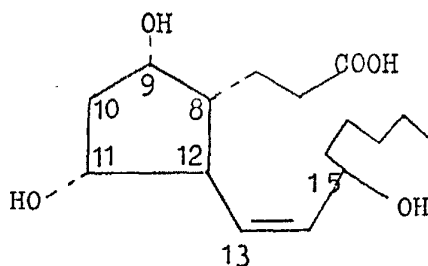
También la designación 13-cis-PGE₁ o PGF₁ se refiere

137 JUL



416998

1 a un isómero que tiene la misma configuración que la del isó-
mero de prostaglandina designada por convenio como PGE₁ o
PGF₁ pero que tiene la configuración cis con respecto al do-
ble enlace 13-olefínico en lugar de trans. Similarmente, los
5 términos "retro-13-cis-PGE₁" y "retro-13-cis-PGF₁" se refie-
ren al isómero correspondiente donde el doble enlace de la
13-olefina es cis y los sustituyentes en los centros asimé-
tricos restantes tienen configuraciones opuestas a la de la
prostaglandina designada por convenio PGE₁ o PGF₁. También
10 con respecto a las posiciones C-8, C-11, C-12, C-13 y C-15,
se usará la misma designación numeral, prescindiendo del nú-
mero real de átomos de carbono en la cadena superior (ácido).
De acuerdo con esto, al describir un compuesto que tiene una
cadena superior más pequeña que el ácido prostanoico, se em-
15 pleará el término 6-desalquileno para indicar esta diferen-
cia; así, por ejemplo, el término "ácido 6-desbutilen-9 α ,11 α ,
15 α -trihidroxi-prost-cis-13-enoico" se refiere al compuesto
que tiene la estructura:



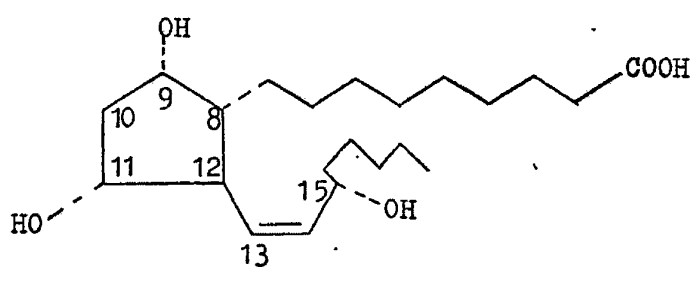
20
25 Similarmente, el término "6-homoalquileno" se emplea-
rá para indicar una cadena superior, de mayor longitud que
la longitud de la cadena superior del ácido prostanoico nor-
mal. Así, por ejemplo, el término "ácido 6-homoetilen-
9 α ,11 α ,15 α -trihidroxi-prost-cis-13-enoico" se refiere a un
30 compuesto que tiene la estructura:

416998

17 JUL 1958



1



5

10

15

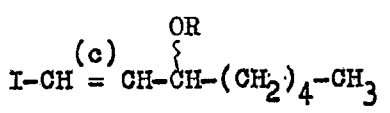
20

25

30

Considerando ahora nuestro procedimiento para preparar el reactivo éter de octenol-litio-cobre (I), con mayor detalle, es esencial que el procedimiento se lleve a cabo preparando dos soluciones de subcomponentes distintas, conteniendo una de ellas el componente éter de octenol-litio y otra conteniendo el componente cobre (I) y luego mezclando estas soluciones bajo condiciones controladas. Además, una de las soluciones del sub-componente específica, debe también contener el reactivo formador de complejo, dependiendo del agente formador de complejo que se use.

Por consiguiente, considerando el procedimiento con detalle, la solución de subcomponente éter de octenol-litio, puede prepararse por combinación de un alquil-litio apropiado con un éter de yodo-octenol apropiado, en un disolvente adecuado a temperaturas dentro de un intervalo de aproximadamente -100° a 20°C , durante aproximadamente 1 a 60 minutos. De preferencia, este tratamiento se lleva a cabo a temperaturas dentro de -80° a 0°C durante aproximadamente 20 a 40 minutos. Los alquil-litios apropiados son metil-litio, etil-litio, n-propil-litio y n-butil-litio; y de preferencia n-butil-litio. Los éteres de yodo-octenol apropiados que pueden emplearse, ya sea como mezclas racémicas (dl) o como el isómero (R) o (S) puro ópticamente activo, son los de fórmula:



416998

- 17 -

37 JUL



1 en donde la (c) sobre el enlace doble indica la configura-
ción cis; -OR está seleccionado entre el grupo formado por
éteres lábiles frente a los ácidos de 3 a 10 átomos de car-
bono; y la línea del enlace ondulada indica un centro de car-
5 bono asimétrico e indica tanto la mezcla racémica (dl) como el
isómero individual (R) o (S) ópticamente activo.

Asimismo, pueden usarse las mezclas de 3-éter de
(dl)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol y de 3-éter de (R)-1-yodo-cis-
1-octen-3-ol y 3-éter de (S)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol, aún
10 cuando típicamente esto no sería deseable, puesto que la ven-
taja principal de los reactivos (R) y (S) ópticamente activos
es su selectividad (estereoquímica); que se desperdiciaría
al mezclarse con el reactivo -(dl) o con otros. Por consi-
guiente se prefieren los 3-éteres de (R)-1-yodo-cis-1-octen-
15 3-ol y 3-éteres de (S)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol puros. Asimis-
mo, podrían emplearse mezclas de diferentes 3-éteres, por
ejemplo, (S)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno y
(S)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno.

Los éteres de yodo-octenol preferidos son:
20 (dl)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno;
(R)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno;
(S)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno;
(dl)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno;
(R)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno; y
25 (S)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno.

Por consiguiente, debido a la selectividad isomérica,
los éteres de yodo-octenol particularmente preferidos son:
(R)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno;
(S)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno;
30 (R)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno;



- 1 (S)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno;
(R)-1-yodo-3-metoximetoxi-cis-1-octeno; y
(S)-1-yodo-3-metoximetoxi-cis-1-octeno.

5 Asimismo, tal y como se ha manifestado anteriormente,
los reactivos 3-(2'-metoxiprop-2'-oxi) producirán derivados
de éteres de prostaglandinas que tienen grupos 15-éter fácil-
mente disociables.

10 Asimismo, puesto que este tratamiento y los trata-
mientos posteriores se llevan a cabo a temperaturas considera-
blemente reducidas, es necesario que el disolvente orgánico
inerte tenga una temperatura de fusión menor que la tempera-
tura de tratamiento específica usada, para asegurar que se
mantiene el estado líquido. Los disolventes apropiados son
15 los disolventes alcánicos, que tienen un punto de fusión
inferior a la temperatura de tratamiento específica usada.
De esta manera, aumentando las temperaturas del tratamiento,
puede emplearse una gama ligeramente más amplia de disolven-
tes. Los disolventes alcánicos apropiados que funcionan den-
tro del intervalo de -100° a 20°C son, por ejemplo, pentano,
20 hexano, heptano y similares. Típicamente, se obtienen los
mejores resultados empleando hexano.

25 La solución del componente cobre puede prepararse
disolviendo un haluro de cobre (I) en un disolvente orgánico
inerte apropiado. Típicamente, el tratamiento se lleva a cabo
a temperaturas de aproximadamente 0° a 30°C . La temperatura
específica usada no es crítica con respecto a este trata-
miento, sin embargo, puesto que la etapa de mezcla final se
lleva a cabo a temperaturas reducidas (es decir, de -100° a
30 20°C) es necesario que el disolvente inerte tenga un punto
de fusión inferior a la temperatura empleada en la etapa de

416998

- 19 -



1 mezcla final. Los disolventes apropiados son los disolventes
etéreos con puntos de fusión inferiores a la temperatura usa-
da en la etapa de mezcla final. Los disolventes etéreos apro-
piados son, por ejemplo, éter dietílico, metiletil-éter y se-
5 mejantes, Se obtienen típicamente mejores resultados usando
éter dietílico. Los haluros de cobre (I) apropiados que pue-
den usarse son el yoduro de cobre (I), cloruro de cobre (I),
fluoruro de cobre (I) y bromuro de cobre (I). Se obtienen me-
jores resultados usando yoduro de cobre (I). Típicamente se
10 usa una concentración de haluro de cobre (I) en el disolven-
te de 0,5 a 50 % aproximadamente en peso, de preferencia de 2
a 10 %, aún cuando de nuevo es más bien un asunto de convenien-
cia y pueden también usarse concentraciones tanto superiores
como inferiores a ésta.

15 Como se ha manifestado en lo anterior, el reactivo
formador de complejos debe estar presente en particular en
una de las soluciones de subcomponentes, antes de mezclarse
juntas. Por lo tanto, cuando se usa una combinación de reacti-
vo formador de complejo-haluro de cobre (I), v.g. bisfosfito
20 de trimetilo-yoduro de cobre (I), el reactivo formador de com-
plejo está inherentemente presente en la solución de subcomp-
nente cobre (I) y la solución de componente cobre puede pre-
pararse de la misma manera que se ha descrito anteriormente,
reemplazando únicamente el haluro de cobre (I) por la combina-
25 ción del reactivo formador de complejo y haluro de cobre (I).

30 Cuando se usa como reactivo formador de complejo un
fosfito de trialquilo o trialquilfosfina, el agente formador
de complejo se añade a la solución de haluro de cobre (I). Es-
ta adición puede efectuarse ya sea antes o después de la adi-
ción de la sal de cobre (I) al disolvente y típicamente la

17 JUL



1 sal de cobre (I) y el complejo de fosfito o de fosfina se
añaden más o menos al mismo tiempo. Los agentes formadores
de complejo de fosfito y fosfina apropiados incluyen fosfito
de trimetilo, fosfito de trietilo, fosfito de tri(n-propilo)
5 y fosfito de tri(n-butilo); trimetilfosfina, trietilfosfina,
tri(n-propil)fosfina y tri(n-butil)fosfina. Típicamente, se
obtienen los mejores resultados con los reactivos formadores
de complejo de fosfito que con los reactivos formadores de
complejo de fosfina. El reactivo formador de complejo de fos-
10 fito preferido es el fosfito de trimetilo y el reactivo for-
mador de complejo de fosfina preferido es la tri(n-butil)-
fosfina.

Cuando se usa un reactivo formador de complejo del
tipo de diamina (v.g. tetraalquilalquilendiaminas; diaminas
15 con puente de naftaleno, alquilpiperazinas y similares), el
agente formador de complejo se añade a la solución de éter
de octenol-litio y debe añadirse a la solución producto (es
decir, después de la adición del alquil-litio deseado y del
éter de yodo-cis-octenol y después de que la solución se ha
20 dejado en reposo tal y como se describió anteriormente). En
este caso, la adición del agente formador de complejo se
lleva a cabo típicamente a temperaturas dentro de unos -100°
a 20°C , de preferencia aproximadamente de -80° a 0°C , duran-
te unos 20 a 40 minutos. De preferencia, el agente formador
25 de complejo de diamina es una tetraalquilalquilendiamina,
tal y como se ha descrito anteriormente. Se obtienen típicamente
mejores resultados usando N,N,N',N'-tetrametiletilen-
diamina.

30 Cuando la solución de yoduro de cobre (I) contiene
el reactivo formador de complejo, el tratamiento de mezcla



416998

1 final puede llevarse a cabo mezclando la solución de éter de
octenol-litio y la solución de haluro de cobre (I) a tempe-
raturas de aproximadamente -80° a 0°C , durante unos 5 minutos
a 6 horas. De preferencia, el tratamiento se lleva a cabo a
5 una temperatura de aproximadamente -40°C , durante unos 5 mi-
nutos a 6 horas. Asimismo, se prefiere enfriar la solución
de sal de cobre a la temperatura de mezcla, si no está ya
dentro de este intervalo de temperatura.

10 Cuando la solución de éter de octenol-litio con-
tiene el reactivo formador de complejo (v.g. diaminas), el
tratamiento de mezcla final puede llevarse a cabo añadiendo
la solución de éter de octenol-litio a la solución de haluro
de cobre (I), a temperaturas dentro del intervalo de aproxi-
madamente -100° a -20°C , de preferencia a aproximadamente
15 -80° a 0°C . Después de la combinación inicial, la temperatu-
ra se aumenta hasta unos -50° a 0°C , de preferencia a -20°C
aproximadamente y se mantiene a esta temperatura, durante
unos cinco minutos a seis horas, de preferencia de unos 20
a 40 minutos. Asimismo, en este caso, la solución de haluro
20 de cobre (I) debe preenfriarse a una temperatura de aproxima-
damente -100° a 20°C , de preferencia a una temperatura de -80°
a 0°C aproximadamente (si no está ya dentro de este interva-
lo de temperatura) antes de la adición de la solución de
éter de octenol-litio.

25 Cuando se usa un agente formador de complejo de
fosfito de tri(alquilo) o tri(alquil)fosfina, se prefiere
mezclar las soluciones de subcomponente respectivas en las
proporciones relativas para proporcionar una mezcla final
que tenga la siguiente relación de componentes (basándose
30 en los materiales de partida iniciales) por mol de éter de



17 JUL

1

5

10

15

20

25

30

yodoctenol:

- 1 mol de alquil-litio;
- de 0,05 a 2 moles de haluro de cobre;
- de 0,1 a 4 moles de fosfito de trialquilo o trial-
- quilfosfina.

Se obtienen los mejores resultados cuando la mezcla final, basándose en los materiales de partida iniciales, contiene aproximadamente un mol de alquil-litio; aproximadamente 0,5 moles de haluro de cobre (I); y aproximadamente un mol de fosfito de trialquilo o de trialquilfosfina, por cada mol de éter de yodoctenol.

Cuando se usa un agente formador de complejo de tetraalquilalquilendiamina, las soluciones respectivas deben mezclarse en las relaciones relativas para proporcionar una mezcla final que tenga aproximadamente la siguiente relación de componentes (basándose en los materiales de partida iniciales) por mol de éter de yodoctenol;

- 1 mol de alquil-litio;
- de 0,05 a 2 moles de haluro de cobre (I);
- de 0,1 a 4 moles de tetraalquilalquilendiamina.

Se obtienen los mejores resultados usando aproximadamente un mol de alquil-litio; aproximadamente 0,5 moles de haluro de cobre y aproximadamente de 0,5 a 1 mol de tetraalquilalquilendiamina por cada mol de éter de yodoctenol.

Cuando se usa el bis-fosfito de trimetilo-yoduro de cobre (I) se prefiere que las soluciones respectivas se mezclen en las proporciones relativas para proporcionar una mezcla final que tenga aproximadamente la siguiente relación de componentes (basándose en los materiales de partida iniciales) por mol de éter de yodoctenol;

416998



1 vo éter de cis-octenol-litio-cobre (I) complejo de nuestra
invención, bajo condiciones de reacción. El tratamiento se
lleva a cabo a temperaturas dentro de aproximadamente -100°
a 20°C , de preferencia a alrededor de -80° a 0°C , durante
5 aproximadamente 5 minutos a 24 horas. De preferencia, el
tratamiento se lleva a cabo añadiendo una solución de la ci-
clopentenona de partida de fórmula A, en un disolvente orgá-
nico inerte apropiado, directamente al reactivo de esta in-
vención. Los disolventes orgánicos inertes adecuados son, por
10 ejemplo, éter dietílico, metiletil-éter y similares. Asimismo,
se obtienen resultados considerablemente superiores usando
los reactivos éter de octenol-litio-cobre (I) en complejo
recién preparados.

15 Nuestro procedimiento proporciona la importante
ventaja de que la cadena lateral del 3-éter de octenilo une
a la fracción del ciclopentano en una configuración opuesta
a la cadena lateral del carboalcoxihexilo (es decir, α , β o
 β , α), mejorando por lo tanto la selectividad del isómero y
eliminando los isómeros secundarios indeseables en donde las
20 cadenas laterales tienen la misma configuración, es decir,
 α , α o β , β y además produce altos rendimientos comparados con
las síntesis de prostaglandinas convencionales.

25 Hemos encontrado sorprendentemente que usando un
reactivo racémico se obtendrá típicamente un producto que es
en efecto estereoespecífico con respecto a la posición C-15
en contraste con la mezcla diastereoisomérica de los 15α - y
 15β - isómeros que uno esperaría. Por lo tanto, hemos encon-
trado que usando el reactivo derivado de 3-éter de (dl)-1-yo-
do-cis-1-octen-3-ol se obtendrán los correspondientes éter
30 del ácido 15β -éter-13-cis-prostanoico (v.g. fórmula III) y

416998

- 25

17 JUL



1 éster del ácido retro-15 α -éter-13-cis-prostanoico (v.g. fórmula IIIr), enantioméricos, sin nada o solamente con cantidades insignificantes de los correspondientes 15 α - y retro-15 β -éteres (v.g. fórmulas IV y IVr). Además, cuando se usa un

5 reactivo 3-éter de (R)-yodo-cis-1-octen-3-ol ópticamente activo puro o un reactivo 3-éter de (S)-yodo-cis-1-octen-3-ol ópticamente activo puro, los productos respectivos serán enantiómeros simples. Así, el reactivo (R) ópticamente activo producirá el correspondiente éster del ácido 15 β -éter-13-cis-prostanoico, es decir, (R)-estereoquímicamente en C-15...

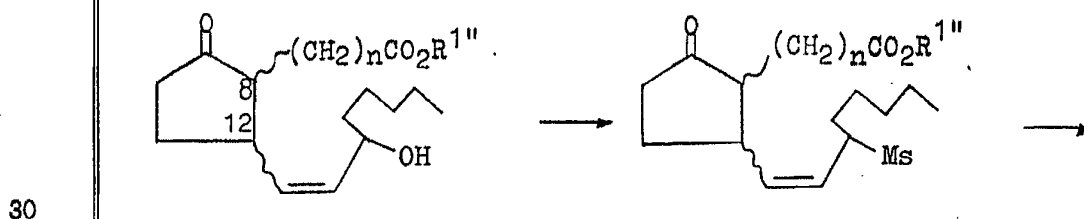
10 (v.g. fórmula III), y el reactivo (S) ópticamente activo dará el correspondiente éster del ácido retro-15 α -éter-13-cis-prostanoico, es decir, (S)-estereoquímicamente en C-15 ... (v.g. fórmula IIIr). Consecuentemente, usando un reactivo (R) o (S)

15 ópticamente activo puro se evitan mezclas de productos isómeros.

Quando se desean otros productos isoméricos (v.g. fórmula IV y IVr), estos productos pueden obtenerse por epimerización por solvólisis de los correspondientes ésteres de

20 los ácidos 15 β - y retro-15 α -éter-13-cis-prostanoicos (v.g. fórmulas III y IIIr), respectivamente. Hemos encontrado, como en el caso de los compuestos de fórmula I donde R² es hidrógeno, que esto se puede efectuar convenientemente por solvólisis de acuerdo con la secuencia de reacciones esquemática

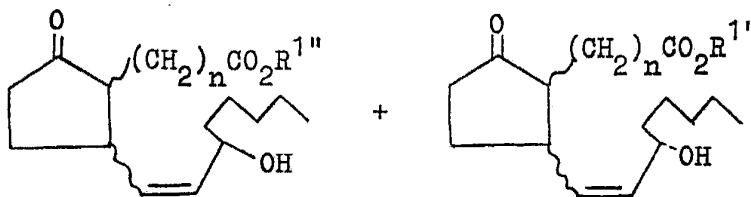
25 siguiente:



416998

- 26 -

17 JUL



5 donde $R^{1''}$ es como se definió anteriormente, Ms metanosulfoni-
lo, y los sustituyentes indicados en C-8 y C-12 por las lí-
neas onduladas son trans uno con respecto a otro.

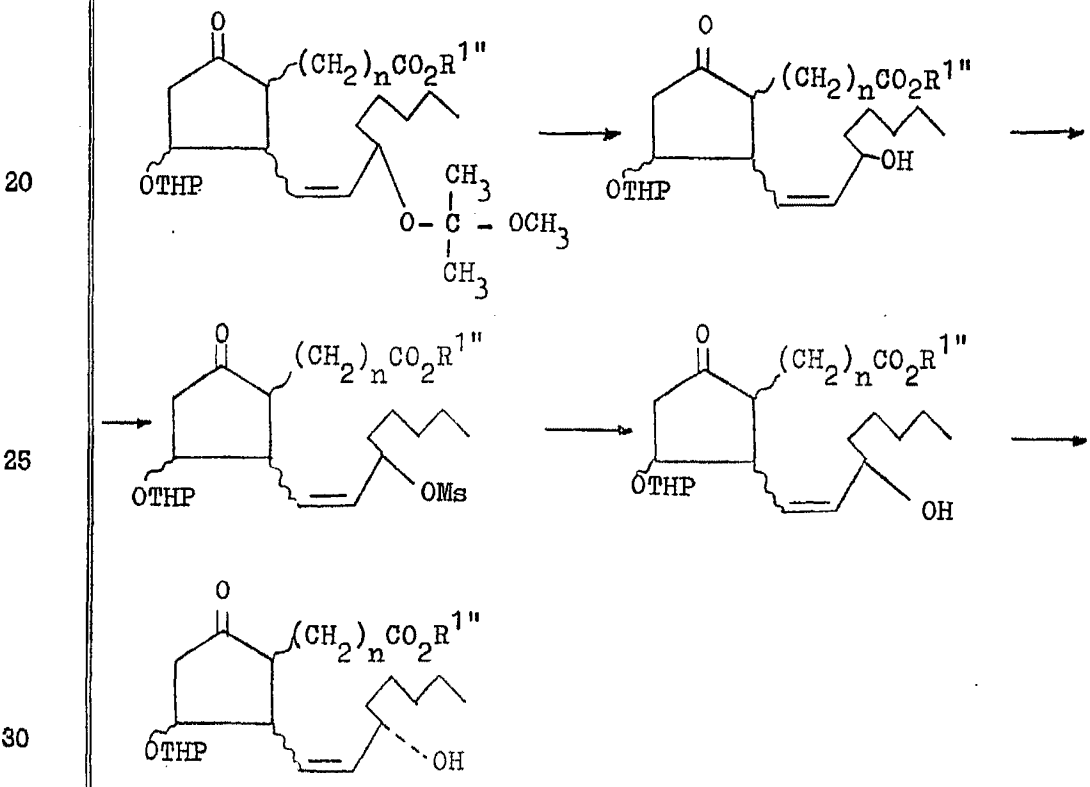
10 En la primera etapa de este tratamiento, el susti-
tuyente 15β -hidroxi se mesila o tosila por cualquier proce-
dimiento adecuado. Por ejemplo, se puede efectuar por trata-
miento con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgá-
nico inerte adecuado (v.g. cloruro de metileno), típicamente
15 a temperaturas de aproximadamente -40° a -5°C durante unos
10 minutos a 2 horas. Asimismo, en lugar de cloruro de meta-
nosulfonilo, pueden usarse otros cloruros de alcanosulfoni-
lo inferiores o cloruros de fenilsulfonilo. Preferiblemente,
después se deja que la mezcla resultante alcance simplemente
la temperatura ambiente, se lava con agua produciendo una
fracción de producto de dos fases de agua-cloruro de metile-
20 no. La fracción del producto en cloruro de metileno se separa
y después se trata (etapa 2) con acetona acuosa. Este trata-
miento se realiza típicamente a temperaturas de aproximada-
mente 10° a 30°C , convenientemente a la temperatura ambiente,
durante unas 2 a 48 horas, de preferencia unas 2 a 24 horas.
25 Como puede verse en la ecuación de reacción anterior, el
producto resultante es una mezcla de los correspondientes isó-
meros 15α y 15β . El tratamiento puede aplicarse a los enantió-
meros puros y a las mezclas de enantiómeros. Típicamente, la
relación de 15α - a 15β - está comprendida entre 40:60 y 60:40
30 aproximadamente. Cuando se usa como material de partida una

416998



1 pareja racémica de enantiómeros para la solvólisis, el produc-
 to será una mezcla de dos parejas racémicas diferentes de
 enantiómeros. Además, puede obtenerse una variación en la
 relación de la mezcla, si se desea, por adición de los isó-
 5 meros 15 α y 15 β puros deseados (preparados mediante el uso
 de reactivos ópticamente activos como se describió anterior-
 mente) al producto.

10 Cuando se desea preparar mezclas de isómeros 15 α y
 15 β que tengan una función hidroxil en C-11 (es decir, R² es
 hidroxil), por esta ruta, es preferible preparar una 13-cis-
 prostaglandina que tenga un éter en la posición C-15 fácil-
 mente hidrolizable por los ácidos (v.f. OR es 2'-metoxiprop-
 2'-oxi) y un éter lábil frente a los ácidos más estable en
 la posición C-11 (v.g. R² es tetrahidropiranyl-2'-oxi). La
 15 epimerización puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedi-
 miento representado esquemáticamente a continuación:

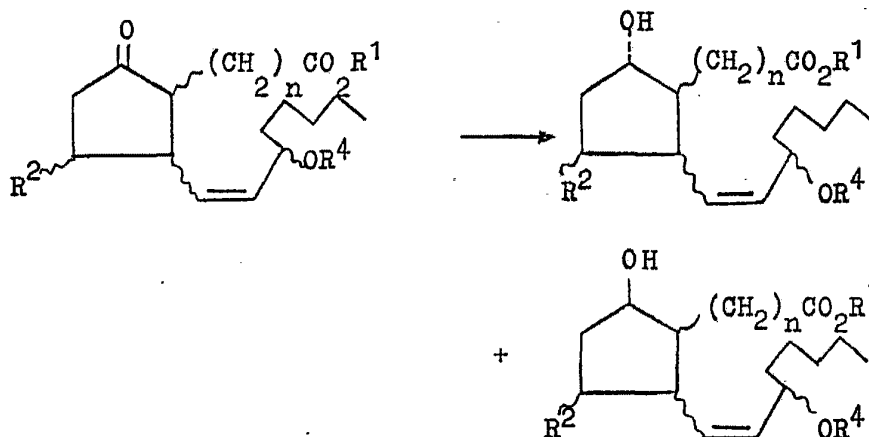




1 donde OTHP es tetrahidropiranyl-2'-oxi; -OMs es metanosul-
 5 foniloxi o un grupo equivalente; y $R^{1''}$ es como se definió
 anteriormente.

La primera etapa en este tratamiento puede efec-
 5 tuarse por cualquier tratamiento de hidrólisis ácida adecua-
 da lo suficientemente suave para disociar el grupo éter en
 C-15 (mostrado como metoxipropoxi por conveniencia) sin di-
 sociar el grupo éter en C-11 (mostrado como tetrahidropira-
 niloxi por conveniencia). En el caso del C-15 metoxipropoxi
 10 y C-11-tetrahidropiranyl-oxi, esto puede efectuarse convenien-
 temente por tratamiento con ácido acético acuoso (típicamen-
 te de 10 a 25 % en peso) a unos 0° a 40°C , típicamente a la
 temperatura ambiente, durante 1 a 60 minutos aproximadamen-
 te. Las etapas restantes (es decir, mesilación y solvólisis)
 15 se pueden efectuar como se describió anteriormente con res-
 pecto al C-11 hidrógeno (R^2 es hidrógeno), derivados de 13-
cis-prostaglandinas.

La serie PGF de los derivados de 13-cis-prostaglan-
 20 dinas de fórmula I puede prepararse por reducción de los co-
 rrespondientes derivados de PGE (R^3 es oxo)-13-cis-prosta-
 glandinas:



17 JUL



416998]

1 donde R^1 , R^2 y OR^4 y las líneas onduladas son como se defini-
nieron anteriormente.

5 Los ácidos 9,15-dihidroxi-prost-13-enoicos respec-
tivos y los ésteres de alquilo inferior pueden prepararse
por reducción de la función correspondiente 9-oxo a la fun-
ción correspondiente 9-hidroxi. Esto se puede efectuar conve-
nientemente por tratamiento con borohidruro de sodio en un
disolvente orgánico inerte adecuado (v.g. metanol). Típica-
mente este tratamiento se efectúa a temperaturas de aproxi-
10 madamente 0° a $25^\circ C$ durante alrededor de 1 a 10 horas. Tam-
bién, en lugar de metanol pueden usarse otros disolventes
adecuados que incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxo-
no, etc y similares.

15 Como la reducción no es selectiva, el número de
isómeros en la mezcla de reacción de producto será el doble
al del material de partida debido a la introducción del cen-
tro asimétrico en C-9. Por lo tanto, cuando se usan los mate-
riales de partida 15α -hidroxi o 15β -hidroxi puros, el producto
resultante será una mezcla de los correspondientes 9α y 9β -
20 hidroxi epímeros. Los 9α - y 9β -hidroxi epímeros puros resul-
tantes pueden separarse de acuerdo con procedimientos conven-
cionales tales como, por ejemplo, por cromatografía en colum-
na. Por lo tanto, cuando se desean enantiómeros puros, es pre-
ferible usar enantiómeros de partida puros para disminuir el
25 número de productos enantiómeros y facilitar la separación.

30 Los respectivos grupos éter lábiles frente a los
ácidos en C-11 y/o C-15 pueden eliminarse por hidrólisis áci-
da suave convencional. Así, por ejemplo, los grupos éter pue-
den eliminarse convenientemente por tratamiento con ácido
acético acuoso de 50 a 75 % en peso a temperaturas de aproxi-

416998

- 30 -

17 JUL



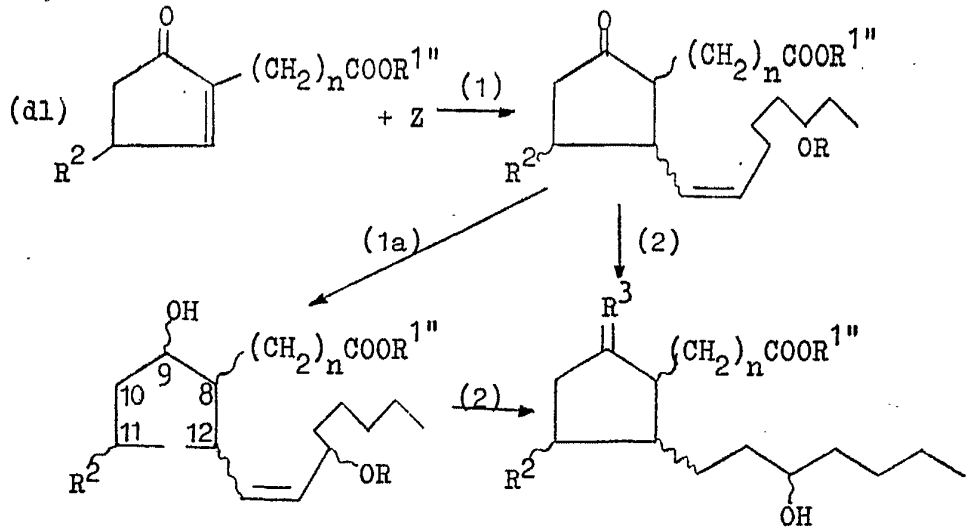
1 madamente 15° a 50°C, convenientemente a la temperatura am-
biente, durante unas 5 a 48 horas. Los ácidos (es decir,
R¹ es hidrógeno) de fórmula I pueden prepararse por disocia-
ción de los R¹-ésteres correspondientes. Esta puede efectuar-
5 se convenientemente por cualquier procedimiento enzimático
microbiológico adecuado para hidrolizar los grupos éster. Un
procedimiento de hidrólisis enzimática preferido, no limita-
tivo y con fines de ilustración, se describe aquí posterior-
mente en el Ejemplo 10.

10 En todos los procedimientos descritos anteriormen-
te donde se desean productos isoméricos ópticamente activos
puros, es preferible usar los reactivos (R) o (S) ópticamente
activos apropiados y efectuar las diversas modificaciones de
sustituyentes en una sucesión para obtener productos enan-
15 tioméricos puros o productos diastereoméricos en contraste
con los productos racémicos; ya que los isómeros diastereomé-
ricos respectivos pueden separarse por procedimientos relati-
vamente simples, v.g. cromatografía, en contraste con los pro-
cedimientos complejos y más difíciles requeridos para separar
mezclas racémicas. Las ilustraciones de procedimientos de se-
20 paración diastereomérica no limitantes típicos pueden encon-
trarse en los ejemplos apropiados indicados aquí posterior-
mente.

25 A causa de los altos rendimientos de productos 13-
cis-prostaglandinas, que se obtienen por nuestro procedimien-
to, hemos encontrado que por transposición posterior del do-
ble enlace 13-cis hemos obtenido un procedimiento interesan-
te para preparar derivados de prostaglandinas que tienen la
orientación 13-trans natural. Este procedimiento puede repre-
30 sentarse por la secuencia de reacciones esquemática siguiente:



416998



donde n , $R^{1''}$, R^2 , R^3 , OR y las líneas onduladas son como se definieron anteriormente.

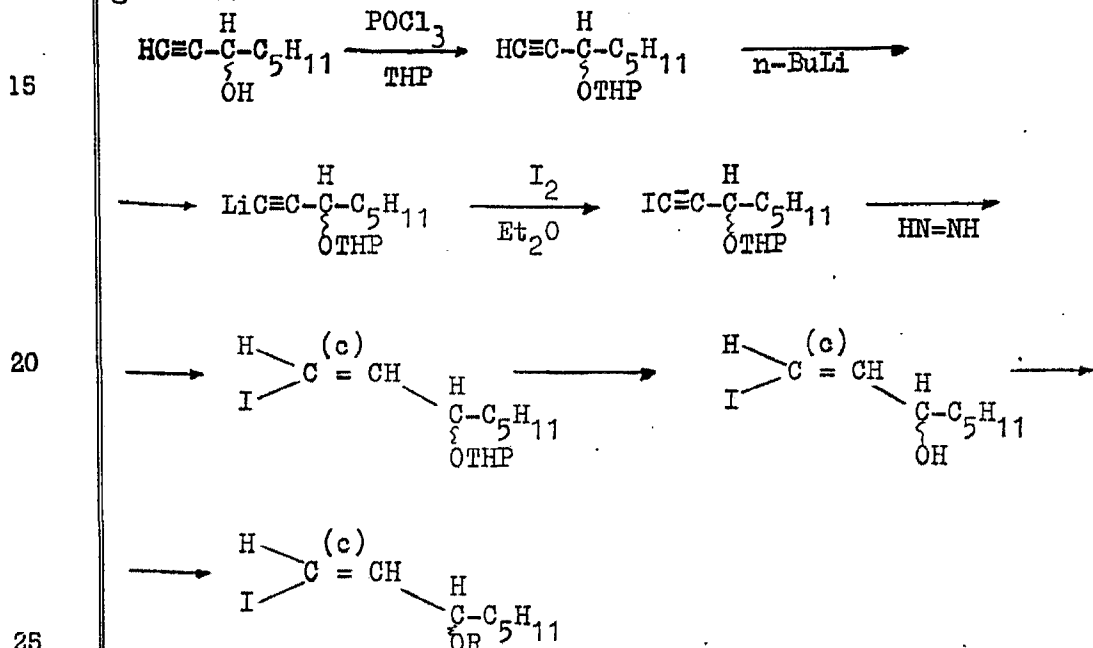
La etapa 1, preparación inicial del derivado del ácido 9-oxo-13-cis-prostanico, se efectúa como se describió previamente. Cuando se desea la serie PGF, el grupo oxo puede reducirse a un grupo hidroxilo mediante la etapa (1a) que puede realizarse como se describió previamente. La reducción puede efectuarse en cualquier forma antes o después de la etapa (2) de transposición. Esta última puede efectuarse de acuerdo con las etapas de transposición convencionales y generalmente se efectúa fácilmente ya que la orientación 13-trans es la orientación favorecida y es de hecho la orientación que existe en la naturaleza. La transposición puede, por ejemplo, efectuarse convenientemente por tratamiento del correspondiente ácido 13-cis-prostanico o preferiblemente un éster del mismo, con un iniciador de radicales libres adecuado (v.g. disulfuro de difenilo) en un disolvente orgánico inerte adecuado (benceno, etc) e irradiación con luz de una longitud de onda visible (v.g. lámpara solar convencional). En el caso de los



1 ácidos 11-hidroxi-13-cis-prostanóicos (de preferencia ésteres), es preferible proteger primero los sustituyentes 11-hidroxi y cualquier otro sustituyente hidroxilo que esté presente, con un grupo tetrahidropiranioloxi u otros grupos éter adecuados, antes de la transposición (etapa 2). Los grupos éter y éster pueden entonces hidrolizarse, si se desea, en la misma forma que se describió anteriormente con respecto a los derivados del ácido de 13-cis-prostaglandina.

5 MATERIALES DE PARTIDA

10 Los 3-éteres de 1-yodo-cis-1-octen-3-ol, usados en la preparación del reactivo de la invención, pueden prepararse de acuerdo con la secuencia de reacciones esquemática siguiente:



donde OR es como se definió anteriormente; la línea ondulada indica ya sea el isómero (R) o (S) ópticamente activo o una mezcla racémica de los mismos; y la (c) sobre el doble enlace indica la configuración cis.

30 Los (S)-1-octin-3-oles de partida pueden prepararse por procedimientos conocidos tales como, por ejemplo, los des-

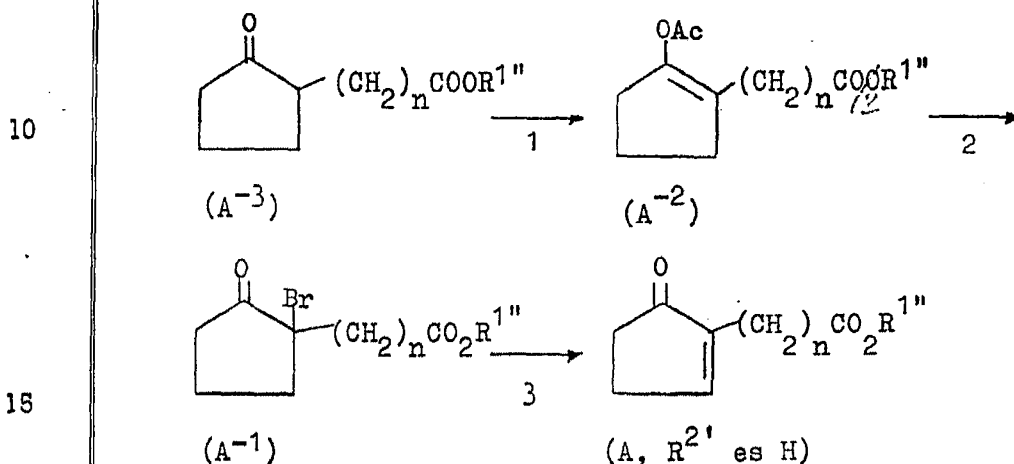
416998

- 33 -



1 critos por Fried el al en Ann.N.Y.Acad.Sci., v. 180, pág. 38
 (1971). Los (R)-1-octin-3-oles de partida pueden prepararse
 de acuerdo con el mismo procedimiento usando la (+)- α -fene
 tilamina en lugar de la (-)- α -fenetilamina.

5 Los materiales de partida de fórmula A donde R^2 es
 hidrógeno pueden prepararse convenientemente de acuerdo con
 la secuencia de reacciones esquemática siguiente:



donde $R^{1''}$ y n son como se definieron anteriormente; y Ac
 es un acilo lábil convencional, preferiblemente acetilo.

20 La etapa 1 de la preparación anterior puede efectuar
 se convenientemente tratando los compuestos de fórmula A⁻³
 con acetato de isopropenilo en presencia de un catalizador
 ácido. Este tratamiento debe conducirse bajo condiciones
 anhidras y se lleva a cabo típicamente a la temperatura de
 ebullición del acetato de isopropenilo hasta que la reacción
 25 es completa, usualmente de 3 a 12 horas. Típicamente se usa
 un gran exceso de acetato de isopropenilo. También, en lu-
 gar del acetato de isopropenilo, pueden usarse otros reacti-
 vos adecuados, por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido pro-
 piónico y semejantes. Los catalizadores ácidos adecuados que
 30 pueden usarse incluyen, por ejemplo, ácidos minerales tales

416998

- 34 -



1 como, por ejemplo, ácido sulfúrico etc y ácidos orgánicos ta-
les como, por ejemplo, ácido p-toluensulfónico o ácido oxálico. Los compuestos de fórmula A^{-3} son compuestos conocidos
o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos.
5 Por ejemplo, los compuestos de fórmula A pueden prepararse
por el procedimiento general descrito por Bagli et al en
Tetrahedron Letters, 465-470 (1966), pero empleando un éster
bromocarboxílico de la longitud de cadena apropiada en lugar
del ω -bromoheptanoato de etilo cuando se desea un material
10 de partida, de fórmula A^{-3} , que tenga una longitud de cadena
diferente de $n = 6$.

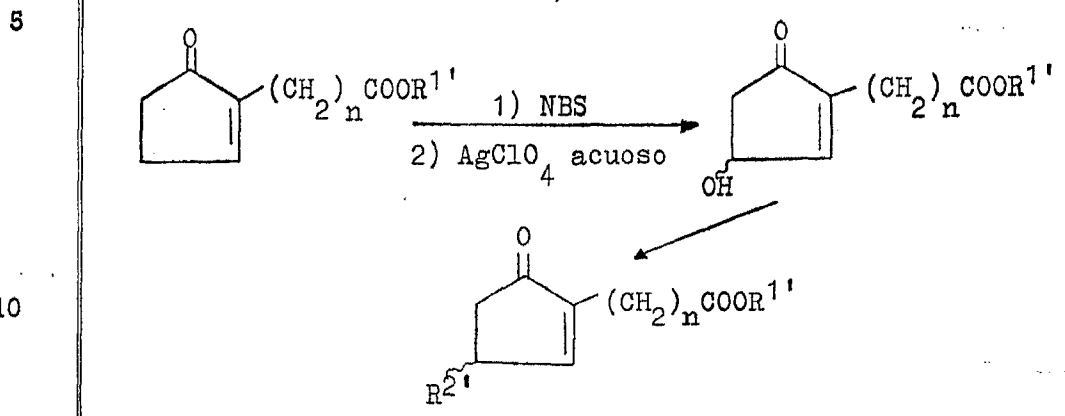
La etapa 2 de nuestra preparación se efectúa convenientemente tratando los compuestos de fórmula A^{-2} con N-bromoacetamida o N-bromosuccinimida en un disolvente orgánico
15 inerte adecuado. Típicamente, esta etapa se realiza a temperaturas de aproximadamente -10° a 25°C durante unos 5 minutos
a 3 horas. Preferiblemente la solución reaccionante se controla, por ejemplo, por cromatografía en capa fina para asegurarse
de que el material de partida de fórmula A^{-2} se consume
20 antes de iniciar la tercera etapa. En la etapa 3, la mezcla
reaccionante inicial se trata con una base adecuada tal como,
por ejemplo, carbonato de litio en piridina. Esta fase se
efectúa típicamente a temperaturas de aproximadamente 50° a
 100°C durante alrededor de 1 a 5 horas.

25 Alternativamente, este tratamiento puede llevarse
a cabo usando bromo molecular, en la primera fase, en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de
metileno, cloroformo, dioxano, tetracloruro de carbono y similares. Típicamente, se usarán temperaturas de aproximada-
30 mente -10° a 25°C .



416998

1 Los materiales de partida de fórmula (A) donde R²
 es un grupo éter convencional, pueden prepararse convenientemente de acuerdo con la secuencia de reacción global esquemática siguiente:



15 donde R^{1'} y las líneas onduladas son como se definieron anteriormente y R^{2'} es un éter lábil frente a los ácidos de 3 a 10 átomos de carbono.

20 La primera etapa de este proceso se efectúa convenientemente en dos fases y puede efectuarse en forma conveniente tratando el 2-(carboalcoxi-alquil)-1-oxo-ciclopent-2-eno deseado con N-bromosuccinimida o un reactivo equivalente (v.g. N-bromoacetamida, N,N-dibromoacetamida, etc) en un disolvente orgánico inerte adecuado (v.g. tetracloruro de carbono) seguido de irradiación de la mezcla con luz de longitud de onda visible y después tratando el producto con perclorato de plata en un disolvente orgánico inerte acuoso apropiado. Considerando este tratamiento como de dos fases, la primera fase se lleva a cabo típicamente a temperaturas de aproximadamente 0° a el punto de ebullición del disolvente durante alrededor de media hora a 2 horas. Los disolventes orgánicos inertes

25

30 adecuados que pueden usarse son, por ejemplo, tetracloruro de

416998

1



1 carbono y similares. Típicamente se usa una relación molar del orden de aproximadamente algo más de 1,2 moles de N-bromosuccinimida por mol del derivado de ciclopentenona de partida.

5 Con respecto a la luz de irradiación, puede usarse cualquier fuente adecuada de luz visible, por ejemplo, lámparas solares convencionales.

10 La segunda fase de la primera etapa puede efectuarse convenientemente tratando el producto bromado de la primera fase con perclorato de plata en un disolvente orgánico inerte acuoso apropiado. Esta fase se efectúa típicamente a temperaturas de aproximadamente 0° a 80°C, de preferencia alrededor de 10 a 35°C durante aproximadamente media a 2 horas. Los disolventes orgánicos inertes acuosos adecuados que pueden usarse son, por ejemplo, acetona acuosa, tetrahidrofurano acuoso, dioxano acuoso y similares. También, de preferencia, el producto bromado crudo se separa de la primera fase de la mezcla reaccionante antes de efectuar la segunda fase.

15
20 La siguiente etapa, la adición del grupo éter, puede llevarse a cabo por cualquier procedimiento adecuado para proteger selectivamente un grupo hidroxilo, de preferencia a un grupo oxo, con el grupo éter deseado. Así, por ejemplo, esto puede conseguirse convenientemente por tratamiento del producto 2-(carboalcoxi-alkil)-4-hidroxilo-1-oxo-ciclopent-2-eno con el éter deseado (v.g. isopropenilmetil-éter, dihidropirano, etc) en presencia de un catalizador ácido (v.g. oxícloruro de fósforo, ácido p-toluensulfónico, etc). Típicamente este tratamiento se efectúa a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 15° a 30°C, en forma conveniente a la temperatura ambiente, durante aproximadamente media a 4 horas.



416998

1 Opcionalmente puede usarse también un disolvente orgánico
inerte aún cuando el reactivo etéreo servirá también en sí mis-
mo como disolvente.

5 El aislamiento de los intermediarios y de los produc-
tos puede llevarse a cabo mediante cualquier procedimiento
apropiado de separación o purificación tal como, por ejemplo,
extracción, filtración, evaporación, cristalización y cromato-
grafía en capa fina. Los ilustraciones específicas de los pro-
cedimientos típicos de separación y aislamiento pueden obte-
10 nerse por referencia a los ejemplos que se describen a conti-
nuación. Sin embargo, pueden usarse también, por supuesto,
otros procedimientos de separación o aislamiento.

Los productos de prostaglandinas y derivados de
prostaglandinas de los procedimientos anteriores presentan
15 actividades biológicas semejantes a la de las prostaglandinas
y por lo tanto son útiles en el tratamiento de mamíferos en
donde está indicado el uso de prostaglandinas. Los compuestos
(y sales farmacéuticamente aceptables) son broncodilatadores
y por lo tanto son útiles en el tratamiento de los espasmos
20 bronquiales en mamíferos o cuando estén indicados los bronco-
dilatadores fuertes. Los compuestos son también útiles para
controlar o reducir la hipertensión en los mamíferos y exhiben
además actividad depresora del sistema nervioso central, en
mamíferos y son útiles como sedantes. Además, los compuestos
25 son útiles para inducir el parto, en el embarazo, y para indu-
cir la menstruación para corregir o reducir las anormalidades
menstruales. Los compuestos también poseen propiedades antifer-
tilizantes. Los compuestos 13-cis presentan también activida-
des anti-inflamatorias y son por lo tanto útiles como agentes
30 anti-inflamatorios.



416998

1 Estos compuestos pueden administrarse en una exten
sa variedad de formas de dosificación, ya sea solos o en
combinación con otros medicamentos farmacéuticamente compati-
bles, en forma de composiciones farmacéuticas adaptadas para
5 administración oral o parenteral o inhalación en el caso de
los broncodilatadores. Los compuestos se administran típicamente
como composiciones farmacéuticas que constan esencialmente
de los compuestos y/o sales de la invención, y un vehí-
culo farmacéutico. Los vehículos farmacéuticos pueden ser un
10 material sólido, líquido o un aerosol, en los cuales el com-
puesto y/o la sal se disuelve, dispersa o suspende, y pueden
contener opcionalmente pequeñas cantidades de preservativos
y/o agentes estabilizadores del pH. Los agentes preservativos
apropiados que pueden usarse son, por ejemplo, alcohol bencí-
lico y semejantes. Los agentes estabilizadores apropiados son
15 por ejemplo, acetato de sodio y sales de fosfato farmacéuticas
y similares.

 Las composiciones líquidas, por ejemplo, pueden estar
en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes o
20 elixires. Las composiciones sólidas pueden adoptar la forma
de pastillas, polvos, cápsulas, píldoras o similares; de pre-
ferencia en forma de dosificación unitaria para una sola admi-
nistración o dosificaciones precisas. Los vehículos sólidos
apropiados son, por ejemplo, las calidades farmacéuticas de
25 almidón, lactosa, sacarina sódica, talco, bisulfito de sodio
y semejantes.

 Para administración por inhalación, los compuestos,
por ejemplo, pueden administrarse como un aerosol que comprende
los compuestos o sus sales en un propelente inerte junto con un
30 codisolvente (v.g. etanol) así como agentes preservativos y

1416998



1 agentes reguladores del pH opcionales. La información general
adicional relacionada con la administración para inhalación
de aerosoles, puede obtenerse remitiéndose a las patentes es-
tadounidenses núms. 2.868.691 y 3.095.355.

5 Los compuestos se administran típicamente a dosis de
aproximadamente 0,1 a 10 mg por kilogramo de peso corporal.
La dosis efectiva precisa desde luego variará con el modo de
administración, el estado que se esté tratando y el paciente.

10 Puede obtenerse una comprensión adicional de la in-
vención mediante las siguientes preparaciones y ejemplos no
limitativos. Asimismo, cuando sea necesario, las preparacio-
nes y ejemplos se repiten para proporcionar materiales de
partida para ejemplos subsiguientes. El término temperatura
ambiente se refiere a unos 20°C.

15 PREPARACION 1.

Esta preparación ilustra los métodos para preparar
el (dl)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol. En esta preparación se agre-
gan 22 ml de n-butil-litio-1,5 M en hexano a una mezcla con-
teniendo 6,3 g de (dl)-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-octino
20 (preparado por tratamiento catalizado con ácido del (dl)-1-
yodo-1-octin-3-ol con dihidropirano), en 100 ml de éter di-
etílico a -78°C, bajo una atmósfera de nitrógeno con agita-
ción constante. Después de 30 minutos se agrega una mezcla
conteniendo 15 g de yodo en 70 ml de éter dietílico y la mez-
25 cla resultante se calienta a la temperatura ambiente. La mez-
cla se trata después con una solución acuosa de tiosulfato
de sodio al 5 % para consumir el exceso de yodo, dando por
resultado la formación de un sistema de dos fases líquido-
líquido. La capa etérea se separa y lava con una solución
30 acuosa de cloruro de sodio y después se evapora a sequedad,

416998

- 40 -

17 JUN



1 al vacío, produciendo un residuo crudo de (dl)-1-yodo-2-(te-
trahidropiranyl-2'-oxi)-1-octino. El residuo se disuelve en
100 ml de metanol y se agrega a 20 g de azodicarboxilato di-
5 potásico. Se agregan lentamente, gota a gota, en un periodo
aproximadamente de 1 hora, 15 ml de ácido acético. La mezcla
reaccionante se controla por cromatografía en fase de vapor
para asegurarse que la reacción ha sido completa y después
se filtra y concentra por evaporación al vacío hasta obtener
10 un volumen de aproximadamente 30 ml. El concentrado se vier-
te en 300 ml de agua y la mezcla resultante se extrae con
cuatro porciones de 50 ml de éter dietílico. Los extractos
etéreos se combinan y evaporan a sequedad a vacío. El resi-
duo se agita durante 16 horas con 20 ml de una mezcla acuosa
15 de dimetilamina al 40 % y después se vierte en 100 g de hie-
lo produciendo una mezcla de dos fases líquido-líquido. La fa-
se acuosa se acidula ligeramente por adición de ácido clorhí-
drico acuoso 4M. La mezcla se extrae después con cuatro por-
ciones de 50 ml de éter dietílico. Los extractos etéreos se
combinan y agitan con 50 ml de una solución acuosa saturada
20 de cloruro de sodio y después se evaporan al vacío para eli-
minar el disolvente etéreo. El residuo resultante se agita
con ácido dicloroacético acuoso al 65 % durante dos horas a
la temperatura ambiente y después se vierte en 100 g de hie-
lo. La mezcla se alcaliniza ligeramente por adición controla-
25 da de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % y se
extrae con cuatro porciones de 50 ml de éter etílico. Los ex-
tractos etéreos se combinan y concentran por evaporación a
vacío produciendo un residuo que se cromatografía sobre una
mezcla conteniendo 250 g de gel de sílice y 5 g de cobre en
30 polvo, eluyendo con mezclas de acetato de etilo-hexano (ace-

416998

-41 -

37



1 tato de etilo 10 %) produciendo el (dl)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol.

5 En forma similar se preparan el (R)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol y el (S)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol, respectivamente de acuerdo con el mismo procedimiento pero reemplazando respectivamente el (dl)-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-octino por (R)-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-octino y por (S)-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-octino.

PREPARACION 2.

10 Esta preparación ilustra los métodos adicionales para preparar los 3-éteres de (dl)-, (R)- y (S)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol. En esta preparación se agrega una pequeña gota de oxocloruro de fósforo a una mezcla conteniendo 2,71 g de (dl)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol y 5 g de isopropenilmetil-éter.

15 La mezcla se mantiene en una vasiija de reacción cerrada durante 45 minutos a la temperatura ambiente y después se agregan 3 gotas de trietilamina y la mezcla reaccionante se evapora a vacío, produciendo un residuo de (dl)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno puro.

20 En forma similar, siguiendo el mismo procedimiento pero usando respectivamente n-bitilisopropenil-éter y pentilciclohexil-éter en lugar del isopropenilmetil-éter, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:

25 (dl)-1-yodo-3-(2'-butoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno y (dl)-1-yodo-3-(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-cis-1-octeno.

30 En forma similar, siguiendo el mismo procedimiento pero reemplazando respectivamente el (dl)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol por (R)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol y (S)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol, se preparan respectivamente los siguientes compuestos ópticamente activos:

416998

17



- 1 (R)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno,
(S)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno,
(R)-1-yodo-3-(2'-butoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno,
(S)-1-yodo-3-(2'-butoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno,
5 (R)-1-yodo-3-(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-cis-1-octeno, y
(S)-1-yodo-3-(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-cis-1-octeno.

PREPARACION 3.

Esta preparación ilustra los métodos adicionales para preparar los 3-éteres de (dl)-, (R)- y (S)-1-yodo-cis-
10 1-octen-3-ol. En esta preparación se lava una dispersión (5,05 g) al 56 % en peso de hidruro de sodio en aceite mineral con dos porciones de 100 ml de pentano, seguido de decantación para eliminar el exceso de pentano. Se agregan después 125 ml de tetrahidrofurano y la mezcla resultante se
15 mantiene bajo nitrógeno. Después se agrega lentamente, en un periodo de 30 minutos, una solución conteniendo 25,4 g de (dl)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol en 125 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 30 minutos más. Después de este tiempo se agrega lentamente
20 en un periodo de 15 minutos una solución conteniendo 12,5 g de 2-cloro-tetrahidropirano en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora más y después se enfría a la temperatura ambiente y agrega a 500 ml de agua, seguido de extracción con tres
25 porciones de 100 ml de éter dietílico. Las fracciones de éter dietílico combinadas se secan sobre carbonato de potasio, se filtran y el filtrado resultante se evapora a sequedad para dar un residuo crudo de (dl)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno, el cual se purifica adicionalmente por cromatografía en 1000 g de gel de sílice eluyendo con mezcla de
30

416998

17 JUL



1 éter 20 %-hexano.

En forma similar, reemplazando respectivamente el 2-clorotetrahidropirano por α -cloroetilfenil-éter y α -cloro-etiletel-éter, se preparan respectivamente los compuestos si-
5 guientes:

(dl)-1-yodo-3 α -fenoxietoxi-cis-1-octeno, y

(dl)-1-yodo-3-(1'-etoxietoxi)-cis-1-octeno.

En forma similar, siguiendo el mismo procedimiento pero usando respectivamente el (R)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol y
10 el (S)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol en lugar del (dl)-1-yodo-cis-1-octen-3-ol, se preparan respectivamente los siguientes com-
puestos ópticamente activos:

(R)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno,

(S)-1-yodo-3-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-cis-1-octeno,

15 (R)-1-yodo-3- α -fenoxietoxi-cis-1-octeno,

(S)-1-yodo-3- α -fenoxietoxi-cis-1-octeno,

(R)-1-yodo-3-(1'-etoxietoxi)-cis-1-octeno, y

(S)-1-yodo-3-(1'-etoxietoxi)-cis-1-octeno.

PREPARACION 4.

20 Esta preparación ilustra los métodos para preparar 1-aciloxi-2-(carboalcoxi-alquil)-ciclopent-1-eno. En esta
preparación, se agregan 26,5 g de 2-(6-carbometoxihexil)-1-
oxo-ciclopentano a 250 ml de acetato de isopropenilo conte-
niendo 0,4 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se
25 destila entonces lentamente durante 2½ horas y después se
enfria a la temperatura ambiente y vierte en una solución
saturada de hielo de bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla
se extrae después con cloruro de metileno. El extracto en
cloruro de metileno se lava con agua y con solución salina
30 saturada, después se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se



416998

17 JUL 1958

1. evapora a sequedad produciendo un residuo crudo de 1-acetoxi-2-(6-carbometoxi-hexil)-ciclopent-1-eno, el cual se purifica adicionalmente por destilación a alto vacío.

5 En forma similar, siguiendo el mismo procedimiento pero usando respectivamente los correspondientes 2-(carboalcoxi-alquil)-1-oxo-ciclopentanos de partida, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:

- 1-acetoxi-2-(6-carboetoxi-hexil)-ciclopent-1-eno,
- 1-acetoxi-2-(6-carbohexoxi-hexil)-ciclopent-1-eno,
- 10 1-acetoxi-2-(2-carbometoxi-etil)-ciclopent-1-eno,
- 1-acetoxi-2-(2-carboetoxi-etil)-ciclopent-1-eno,
- 1-acetoxi-2-(carbohexoxi-etil)-ciclopent-1-eno,
- 1-acetoxi-2-(8-carbometoxi-octil)-ciclopent-1-eno,
- 1-acetoxi-2-(8-carboetoxi-octil)-ciclopent-1-eno, y
- 15 1-acetoxi-2-(8-carbohexoxi-octil)-ciclopent-1-eno.

PREPARACION 5.

Esta preparación ilustra los métodos para preparar 2-(carboalcoxi-alquil)-1-oxo-ciclopent-2-eno. En esta preparación, se disuelven 20,1 g de 1-acetoxi-2-(6-carbometoxi-hexil)-ciclopent-1-eno crudo, preparado de acuerdo con la Preparación 4, en 180 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de agua y se enfría luego a una temperatura de 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregan 11 g de N-bromoacetamida. La solución de reacción resultante se controla mediante cromatografía en capa fina y se deja en reposo hasta que indica una reacción completa. La mezcla de reacción luego se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. Se agregan 150 ml de piridina y 3 g de carbonato de litio a los extractos de cloruro de metileno y la mezcla resultante se concentra después por evaporación bajo presión reducida para separar la mayor parte

416998

17 JUL



1 del cloruro de metileno. El concentrado se agita a una temperatura de 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante una hora y luego se examina mediante cromatografía en capa fina para asegurarse de que ha sido completa la reacción. La solución de reacción se enfría entonces a la temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. Este extracto de cloruro de metileno se lava con agua, con cloruro de sodio acuoso saturado y luego se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad proporcionando un residuo crudo de 2-(6-carbometoxi-hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno que se purifica adicionalmente por destilación a alto vacío. Este producto se disuelve entonces en 350 ml de metanol, seguido de tratamiento con una solución que contiene 4,6 g de hidroccloruro de semicarbazona y 5 g de piridina en 40 ml de agua. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante dos horas y luego se vierte en agua. La mezcla se filtra luego y el precipitado recogido se lava con hexano. El filtrado y las aguas de lavado se combinan y extraen cuatro veces con hexano. Los extractos combinados se lavan con agua, con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan a sequedad proporcionando el 2-(6-carbometoxi-hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno puro.

25 En forma similar, siguiendo el mismo procedimiento pero usando los correspondientes productos de la Preparación 4 como materiales de partida, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:

- 2-(6-carboetoxi-hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno;
- 2-(6-carbohexoxi-hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno;
- 30 2-(2-carbometoxi-etil)-1-oxo-ciclopent-2-eno;



416998

- 1 2-(2-carboetoxi-etil)-1-oxo-ciclopent-2-eno;
- 2-(2-carbohexoxi-etil)-1-oxo-ciclopent-2-eno;
- 2-(8-carbometoxi-octil)-1-oxo-ciclopent-2-eno;
- 2-(8-carboetoxi-octil)-1-oxo-ciclopent-2-eno; y
- 5 2-(8-carbohexoxi-octil)-1-oxo-ciclopent-2-eno.

PREPARACION 6.

Esta preparación ilustra los métodos para preparar los 4-éteres de 2-(6-carboalcoxi-alquil)-1-oxo-ciclopent-2-eno. En esta preparación, una mezcla que contiene 4,23 g de
10 2-(6-carbometoxi-hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno y 3,36 g de N-bromosuccinimida en 100 ml de tetracloruro de carbono se irradia con luz visible (usando una lámpara Foto-Reflectora de 150 vatios) durante 20 minutos a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se deja enfriar a la temperatura
15 ambiente y luego se filtra y el filtrado resultante se evapora a vacío hasta sequedad. Se agregan entonces al residuo 50 ml de una mezcla 1:1 en volumen de acetona-agua conteniendo 5 g de perclorato de plata y la mezcla resultante se deja en
20 reposo durante aproximadamente 20 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla se concentra mediante evaporación bajo presión reducida para separar la mayor parte de la acetona y el concentrado resultante se extrae cuatro veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinan y se lavan consecutivamente con 30 ml
25 de una solución acuosa al 5 % de bicarbonato de sodio y 30 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. El disolvente acetato de etilo se separa luego por evaporación a vacío proporcionando un residuo que se purifica adicionalmente por cromatografía en columna con gel de sílice eluyéndose con
30 una mezcla de acetato de etilo-hexano, proporcionando el (dl)-

416998



1 2-(6-carbometoxi-hexil)-4-hidroxi-1-oxo-ciclopent-2-eno puro.

5 Se disuelven 240 ml de 2-(6-carbometoxi-hexil)-4-hidroxi-1-oxo-ciclopent-2-eno en 5 ml de benceno que contiene 200 ml de isopropenil-metil-éter a la temperatura ambiente. Se agrega luego una gota pequeña de oxiclورو de fósforo y la mezcla resultante se deja en reposo durante dos horas a la temperatura ambiente. Se añade después una gota de trietilamina y la mezcla resultante se vierte en agua y luego

10 se extrae con benceno. El extracto bencénico se lava consecutivamente con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a vacío para separar el exceso de disolvente proporcionando un residuo de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxociclopent-2-eno.

15 En forma semejante, siguiendo el mismo procedimiento pero usando los productos 2-(carboalcoxi-alquil)-ciclopent-2-eno correspondientes de la Preparación 5 como materiales de partida, se preparan respectivamente los siguientes compuestos:

20 (dl)-2-(6-carboetoxi-hexil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxociclopent-2-eno;

(dl)-2-(6-carbohexoxi-hexil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxociclopent-2-eno;

25 (dl)-2-(2-carbometoxi-etil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxociclopent-2-eno;

(dl)-2-(2-carboetoxi-etil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxociclopent-2-eno;

(dl)-2-(2-carbohexoxi-etil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxociclopent-2-eno;

30 (dl)-2-(8-carbometoxi-octil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-



416998

1

ciclopent-2-eno;

(dl)-2-(8-carboetoxi-octil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-
ciclopent-2-eno; y

5

(dl)-2-(8-carbohexoxi-octil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-
ciclopent-2-eno.

10

En forma similar, siguiendo un procedimiento igual al anterior pero reemplazando respectivamente el isopropenil-metil-éter por el isopropenil-etil-éter, se prepara respectivamente el 4-(2'-etoxiprop-2'-oxi)éter correspondiente análogo de cada uno de los productos anteriores.

PREPARACION 7.

15

Esta preparación ilustra métodos para preparar los 4-tetrahidropiranyl-éteres de 2-(carboalcoxi-alquil)-1-oxo-ciclopent-2-eno. En esta preparación, se disuelven 2,6 g de 2-(6-carbometoxi-hexil)-4-hidroxi-1-oxo-ciclopent-2-eno en 50 ml de benceno que contiene 2 ml de dihidropirano a la temperatura ambiente. Se añade luego una gota de oxiclورو de fósforo pequeña y la mezcla resultante se agita durante 1½ horas. Se añade luego una gota de trietilamina y la mezcla resultante se vierte en agua y luego se extrae con benceno. El extracto bencénico se lava consecutivamente con agua y cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío para separar el exceso de disolvente dando un residuo de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno, que se purifica adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice eluyéndolo con mezclas graduadas de acetato de etilo y hexano.

20

25

30

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento pero usando los precursores 2-(carboalcoxi-alquil)-1-oxo-ciclopent-2-eno correspondientes como materiales de partida, se

416998

- 49 -

17 JUN



1 preparan respectivamente los compuestos siguientes:

(dl)-2-(6-carboetoxi-hexil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno;

5

(dl)-2-(6-carbohexoxi-hexil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno;

(dl)-2-(2-carbometoxi-etil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno;

(dl)-2-(2-carboetoxi-etil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno;

10

(dl)-2-(2-carbohexoxi-etil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno;

(dl)-2-(8-carbometoxi-octil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno;

15

(dl)-2-(8-carboetoxi-octil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno; y

(dl)-2-(8-carbohexoxi-octil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno.

PREPARACION 8.

20

Esta preparación ilustra los métodos de obtención de una preparación de lipasa pancreática la cual puede usarse para hidrolizar los grupos éster de ésteres de ácidos prostanoicos. En esta preparación, se suspenden 10 g de lipasa pancreática cruda [véase: Biochem. Biophysics Acta., v. 23, p. 264 (1957)] en 65 ml de agua a 0°C. La suspensión se agita durante una hora a 0°C y después se centrifuga durante 20 minutos a 10.000 x g. El líquido sobrenadante se separa y mantiene a 0°C para su uso posterior. El precipitado se suspende nuevamente en 65 ml de agua a 0°C y se centrifuga como antes. El líquido sobrenadante se separa y combina con el

25

30

líquido sobrenadante obtenido previamente y después se agrega

1416998

- 50 -



1 a 130 ml de una solución acuosa saturada de sulfato de amonio a 0°C, con agitación y luego se deja en reposo durante
5 minutos. La mezcla resultante se centrifuga después a
10.000 x g durante 20 minutos. El líquido sobrenadante se de
5 canta y el precipitado se recoge y después se disuelve en agua
suficiente para dar 125 ml de solución. Luego se agregan 15
ml de una solución acuosa saturada de sulfato de amonio a la
solución acuosa produciendo una suspensión que se centrifuga
a 10.000 x g, durante 20 minutos. El líquido que sobrenada
10 se recoge y trata con 100 ml de sulfato de amonio saturado
dando una segunda suspensión, que se divide en dos porciones
iguales. Cada porción se centrifuga nuevamente durante 20
minutos a 10.000 x g y en cada caso se descarta por decanta-
ción el líquido que sobrenada y el precipitado se recoge.
15 Cada precipitado se almacena a 4°C antes de su uso.

La preparación de lipasa pancreática para hidrólisis de ésteres se prepara entonces, inmediatamente antes de su uso, disolviendo uno de los precipitados anteriores en 25 ml de una solución acuosa de cloruro de sodio 0,1 M y una
20 solución de cloruro de calcio 0,05M y después se ajusta el pH a 7,2 por adición cuidadosa (es decir, valoración) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1M.

EJEMPLO 1

25 Este ejemplo ilustra los métodos de acuerdo con la invención, para preparar los reactivos y compuestos de la misma. En este ejemplo se combinan 6,7 ml de una solución 1,5M de n-butil-litio en hexano con una mezcla conteniendo 3,26 g de (dl)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno en 8 ml de hexano a -78°C bajo una atmósfera de argón. La
30 mezcla resultante se agita y mantiene a -78°C bajo argón du-

416998

17 JUL



1 rante 30 minutos. Durante este tiempo, se prepara una segunda
mezcla conteniendo 2,4 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yodu-
ro de cobre (I) en 60 ml de éter dietílico y mantiene bajo
árgon y enfría a -78°C . Al terminar el periodo de 30 minutos
5 citado previamente, la primera mezcla se combina con la se-
gunda y la temperatura de la mezcla resultante se lleva a
 -50°C . La mezcla resultante se controla periódicamente por
ensayo de Gilman [véase: Gilman y Schulze, J. Am. Chem. Soc.,
v. 47, 2002 (1925)], y se mantiene a -50°C hasta que se ob-
10 tiene un ensayo de Gilman negativo (aproximadamente 45 mi-
nutos). Esta mezcla (un reactivo de nuestra invención) se en-
fría entonces a -78°C y se agregan 1,1 g de 2-(6-carbometoxi-
hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno en 3 ml de éter dietílico. La
mezcla resultante se agita a -78°C durante $2\frac{1}{2}$ horas produciend
15 do una mezcla rica del éster metílico del ácido (dl)-15 β -(2'-
metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico. Esta mezcla se
vierte en 100 ml de ácido acético acuoso al 20 % y se agita
a la temperatura ambiente durante 30 minutos produciendo una
mezcla de dos fases líquido-líquido. La capa etérea se sepa-
20 ra y extrae con solución acuosa de bicarbonato de sodio al
5 % hasta que la solución se hace ligeramente básica. El éter
etílico se elimina entonces a vacío y el residuo resultante
se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos con
100 ml de amoniaco acuoso al 15 % y después se extrae con dos
25 porciones de 50 ml de éter dietílico. Los extractos etéreos
se combinan y evaporan a vacío produciendo un residuo que se
cromatografía sobre 60 g de gel de sílice eluyendo con mez-
clas graduadas de acetato de etilo 15 % (en volumen)-hexano
85 % a acetato de etilo 50 % (en volumen)-hexano 50 %, produ-
30 ciendo el éster metílico del ácido (dl)-15 β -hidroxi-9-oxo-



416998

17

1 prost-13-cis-enoico.

Este producto se mezcla con 30 ml de hidróxido de potasio metanólico al 5 % y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. El metanol se elimina por evaporación a vacío y se agregan 100 ml de agua a este residuo. La mezcla acuosa se extrae con 2 porciones de 30 ml de éter dietílico y después se acidula ligeramente por adición de ácido clorhídrico concentrado, después se extrae nuevamente con tres porciones de 30 ml de éter etílico recién destilado. Los extractos se combinan, después se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y evaporan a sequedad produciendo el ácido (dl)-15 β -hidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico, el cual se purifica adicionalmente por recristalización de acetato de etilo-ciclohexano.

15 De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento, se preparan respectivamente los siguientes ésteres del ácido (dl)-15-éter-13-cis-prostenoico como mezclas ricas en producto y el éter y los grupos éster respectivos se hidrolizan después por etapas y se aislan los ésteres del ácido (dl)-15-hidroxi-13-cis-prostenoico como también los ácidos (dl)-15-hidroxi-13-cis-prostenoicos:

20 éster etílico del ácido (dl)-15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

25 éster hexílico del ácido (dl)-15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

éster metílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

30 éster etílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

éster hexílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(2'-metoxi-



416998

1 prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster metílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(2'-metoxi-
prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster etílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(2'-metoxiprop-
5 2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y
éster hexílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(2'-metoxi-
prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento anterior pero usando respectivamente (dl)-1-yodo-3-(2'-butoxi-prop-2'-oxi)-cis-1-octeno y (dl)-1-yodo-3-(1'-pent-1"-oxi)ciclohexil-1'-oxi)-cis-1-octeno en lugar de (dl)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno, se preparan respectivamente los compuestos siguientes como mezclas ricas en producto y los grupos éter y éster se hidrolizan y los productos hidrolizados resultantes se aislan:

15 éster metílico del ácido (dl)-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster etílico del ácido (dl)-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
20 éster hexílico del ácido (dl)-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster metílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(2'-butoxi-prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
25 éster etílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(2'-butoxi-prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster hexílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster metílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
30 éster etílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico



- 1 éster etílico del ácido (dl)-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(2'-butoxi-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 5 éster metílico del ácido (dl)-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido (dl)-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster metílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 10 éster etílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido (dl)-6-desbutilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster metílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 15 éster etílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y
- éster hexílico del ácido (dl)-6-homoetilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

20

EJEMPLO 2

25

30

Este ejemplo ilustra los métodos, de acuerdo con la invención, para preparar los reactivos y compuestos de la misma. En este ejemplo se combinan 6,7 ml de una solución 1,5M de n-butil-litio en hexano con una mezcla conteniendo 3,26 g de (R)-1-yodo-3-(2'-metoxi-2'-oxi)-cis-1-octeno en 8 ml de hexano a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita y mantiene a -78°C bajo argón durante 30 minutos. Durante este tiempo, se prepara una segunda mezcla conteniendo 2,4 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yoduro de cobre (I) en 60 ml de éter dietílico, se mantiene bajo argón y



416998

17

1 se enfría a -78°C . Al terminar el periodo de 30 minutos ci-
tado previamente, la primera mezcla se combina con la segun-
da y la temperatura de la mezcla resultante se lleva a -50°C .
La mezcla resultante se controla periódicamente por un ensa-
5 yo de Gilman [véase: Gilman y Schulze, J. Am. Chem. Soc., v. 47,
2002 (1925)] y se mantiene a -50°C hasta que se obtiene un
ensayo de Gilman negativo (aproximadamente 45 minutos). Es-
ta mezcla de reactivo se enfría entonces a -78°C y se agre-
gan 1,1 g de 2-(6-carbometoxi-hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno
10 en 3 ml de éter dietílico. La mezcla resultante se agita a
 -78°C durante $2\frac{1}{2}$ horas produciendo una mezcla rica del éster
metílico del ácido 15β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-
cis-enoico. Esta mezcla se vierte en 100 ml de ácido acético
acuoso al 20 % y se agita a la temperatura ambiente durante
15 30 minutos produciendo una mezcla de dos fases líquido-líquido.
La capa etérea se separa y extrae con solución acuosa
de bicarbonato de sodio al 5 % hasta que la solución se hace
ligeramente básica. El éter etílico se elimina entonces por
evaporación a vacío y el residuo resultante se agita a la tem-
20 peratura ambiente durante 30 minutos con 100 ml de amoniaco
acuoso al 15 % y después se extrae con dos porciones de 50 ml
de éter dietílico. Los extractos etéreos se combinan y evapo-
ran a vacío produciendo un residuo que se cromatografía sobre
25 60 g de gel de sílice eluyendo con mezclas graduadas de ace-
tato de etilo 15 % (en volumen)-hexano 85 % a acetato de eti-
lo 50 % (en volumen)-hexano 50 %, produciendo el éster metíli-
co del ácido 15β -hidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

30 El producto se mezcla con 30 ml de hidróxido de po-
tasio metanólico al 5 % y después se calienta a reflujo ba-
jo nitrógeno, durante 2 horas. El metanol se elimina a vacío



416998

17

1 y se agregan 100 ml de agua a este residuo. La mezcla acuosa
se extrae con dos porciones de 30 ml de éter dietílico y des-
pués se hace ligeramente ácida por adición de ácido clorhídri-
co concentrado; después se extrae nuevamente con tres porcio-
5 nes de 30 ml de éter dietílico recién destilado. Los extrac-
tos se combinan, después se secan sobre sulfato de sodio an-
hidro, se filtran y evaporan a sequedad produciendo el ácido
15β-hidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico, el cual se purifica
adicionalmente por recristalización de acetato de etilo-ci-
10 clohexano.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
que el anterior pero usando respectivamente en lugar del 2-
(6-carboximetoxi-hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno como materiales
de partida los productos correspondientes de la Preparación 5
15 se preparan respectivamente los compuestos siguientes como
mezclas ricas en producto y los grupos éter y éster respecti-
vos se hidrolizan entonces por etapas y se aislan los éste-
res del ácido 15β-hidroxi-13-cis-prostenoico como también los
ácidos 15β-hidroxi-13-cis-prostenoicos:

- 20 éster etílico del ácido 15β-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-
prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido 15β-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-
prost-13-cis-enoico;
- 25 éster metílico del ácido 6-desbutilen-15β-(2'-metoxiprop-2'-
oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster etílico del ácido 6-desbutilen-15β-(2'-metoxiprop-2'-
oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido 6-desbutilen-15β-(2'-metoxiprop-2'-
oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 30 éster metílico del ácido 6-homoetilen-15β-(2'-metoxiprop-2'-



416998

117

1 oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster etílico del ácido 6-homoetilen-15 β -(2'-metoxiprop-2'-
oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y
éster hexílico del ácido 6-homoetilen-15 β -(2'-metoxiprop-2'-
5 oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento anterior pero usando respectivamente (R)-1-yodo-3-(2'-butoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno y (R)-1-yodo-3-(1'-pent-1"-oxi-ciclohexil-1'-oxi)-cis-1-octeno en lugar de (R)-1-yodo-3-(2'-
10 metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno, se preparan respectivamente los compuestos siguientes como mezclas ricas en producto y los grupos éter y éster se hidrolizan por etapas y los productos hidrolizados resultantes se aislan:

15 éster metílico del ácido 15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster etílico del ácido 15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster hexílico del ácido 15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
20 éster metílico del ácido 6-desbutilen-15 β -(2-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster etílico del ácido 6-desbutilen-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
25 éster hexílico del ácido 6-desbutilen-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster metílico del ácido 6-homoetilen-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
éster etílico del ácido 6-homoetilen-15 β -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
30 éster hexílico del ácido 6-homoetilen-15 β -(2'-butoxiprop-2'-



416998

17

- 1 oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster metílico del ácido 15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster etílico del ácido 15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 5 éster hexílico del ácido 15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster metílico del ácido 6-desbutilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 10 éster etílico del ácido 6-desbutilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido 6-desbutilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 15 éster metílico del ácido 6-homoetilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster etílico del ácido 6-homoetilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y
- éster hexílico del ácido 6-homoetilen-15 β -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

20

EJEMPLO 3

25

30

Este ejemplo ilustra los métodos, de acuerdo con la invención, para preparar los reactivos y compuestos de la misma. En este ejemplo se combinan 6,7 ml de una solución 1,5M de n-butil-litio en hexano con una mezcla conteniendo 3,26 g de (S)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno en 8 ml de hexano a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita y mantiene a -78°C bajo argón durante 30 minutos. Durante este tiempo, se prepara una segunda mezcla conteniendo 2,4 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yoduro de cobre (I) en 60 ml de éter dietílico, se mantiene

416998]

- 59 -



1 bajo árgon y se enfría a -78°C . Al terminar el periodo de 30
... minutos referido previamente, la primera mezcla se combina
con la segunda y la temperatura de la mezcla resultante se
lleva a -50°C . La mezcla resultante se controla periódicamen-
5 te por un ensayo de Gilman [véase: Gilman y Schulze, J. Am.
Chem. Soc., v. 47, 2002 (1925)] y se mantiene a -50°C hasta
que se obtiene un ensayo de Gilman negativo (aproximadamente
45 minutos). Esta mezcla de reactivo se enfría entonces a
10 -78°C y se agregan 1,1 g de 2-(6-carbometoxi-hexil)-1-oxo-ci-
clopent-2-eno en 3 ml de éter dietílico, La mezcla resultante
se agita a -78°C por $2\frac{1}{2}$ horas produciendo una mezcla rica
del éster metílico del ácido retro-15 α -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-
9-oxo-prost-13-cis-enoico. Esta mezcla se vierte en 100 ml de
15 ácido acético acuoso al 20 % y se agita a la temperatura am-
biente durante 30 minutos produciendo una mezcla de dos fases
líquido-líquido. La capa etérea se separa y extrae con solu-
ción acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % hasta que la solu-
ción etérea se hace ligeramente básica. El éter etílico se
elimina entonces por evaporación a vacío y el residuo resul-
20 tante se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos
con 100 ml de amoniaco acuoso al 15 % y después se extrae
con dos porciones de 50 ml de éter dietílico. Los extractos
etéreos se combinan y evaporan a vacío produciendo un residuo
que se cromatografía sobre 60 g de gel de sílice eluyendo con
25 mezclas graduadas de acetato de etilo 15 % (en volumen)-hexa-
no 85 % a acetato de etilo 50 % (en volumen)-hexano 50 %, pro-
duciendo el éster metílico del ácido retro-15 α -hidroxi-9-oxo-
prost-13-cis-enoico.

30 Este producto se mezcla con 30 ml de hidróxido de
potasio metanólico al 5 % y después se calienta a reflujo ba-

17 JUL 1952

416998

1 jo nitrógeno, durante 2 horas. El metanol se elimina por eva-
 poración a vacío y se agregan 100 ml de agua a este residuo.
 La mezcla acuosa se extrae con dos porciones de 30 ml de éter
 dietílico y después se hace ligeramente ácida por adición de
 5 ácido clorhídrico concentrado; después se extrae nuevamente
 con tres porciones de 30 ml de éter dietílico recién destila-
 do. Los extractos se combinan, después se secan sobre sulfato
 de sodio anhidro, se filtran y evaporan a sequedad produ-
 ciendo el ácido retro-15 α -hidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico,
 10 el cual se purifica adicionalmente por recristalización de
 acetato de etilo-ciclohexano.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
 pero usando respectivamente, en lugar del 2-(6-carbometoxi-
 hexil)-1-oxo-ciclopent-2-eno, como materiales de partida los
 15 productos correspondientes de la Preparación 5, se preparan
 respectivamente los compuestos siguientes como mezclas ricas
 en producto y los grupos éster y éter respectivos se hidro-
 lizan entonces por etapas y se aislan los respectivos éste-
 res del ácido retro-15 α -hidroxi-13-cis-prostenoico y los áci-
 20 dos retro-15 α -hidroxi-13-cis-prostenoicos:

- éster etílico del ácido retro-15 α -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido retro-15 α -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 25 éster metílico del ácido retro-6-desbutilen-15 α -(2'-metoxi-prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster etílico del ácido retro-6-desbutilen-15 α -(2'-metoxi-prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 30 éster hexílico del ácido retro-6-desbutilen-15 α -(2'-metoxi-prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

416998



1 éster metílico del ácido retro-6-homoetilen-15 α -(2'-metoxi-prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

éster etílico del ácido retro-6-homoetilen-15 α -(2'-metoxi-prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y

5 éster hexílico del ácido retro-6-homoetilen-15 α -(2'-metoxi-prop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento anterior pero usando respectivamente (S)-1-yodo-3-(2'-butoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno y (S)-1-yodo-3-(1'-pent-1"-oxi-clohexil-1'-oxi)-cis-octeno en lugar de (S)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno, se preparan respectivamente los compuestos siguientes como mezclas ricas en producto y los grupos éster y éter se hidrolizan entonces por etapas y los productos hidrolizados resultantes se aislan:

15 éster metílico del ácido retro-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

éster etílico del ácido retro-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

20 éster hexílico del ácido retro-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

éster metílico del ácido retro-6-desbutilen-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

éster etílico del ácido retro-6-desbutilen-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

25 éster hexílico del ácido retro-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-6-desbutilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

éster metílico del ácido retro-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-6-homoetilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico;

30 éster etílico del ácido retro-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-6-homoetilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico;



416998

- 1 éster hexílico del ácido retro-15 α -(2'-butoxiprop-2'-oxi)-6-homoetilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster metílico del ácido retro-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 5 éster etílico del ácido retro-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido retro-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster metílico del ácido retro-6-desbutilen-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 10 éster etílico del ácido retro-6-desbutilen-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster hexílico del ácido retro-6-desbutilen-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- 15 éster metílico del ácido retro-6-homoetilen-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico;
- éster etílico del ácido retro-6-homoetilen-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y
- éster hexílico del ácido retro-6-homoetilen-15 α -(1'-pent-1"-oxiciclohexil-1'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico.
- 20

EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra los métodos de acuerdo con la invención, para preparar los reactivos y compuestos de la misma. En este ejemplo se combinan 5 ml de una solución 1,5M de n-butyl-litio en hexano con una mezcla conteniendo 2,5 g de (dl)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno en 5 ml de hexano a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita y mantiene a -78°C bajo argón durante 30 minutos. Durante este tiempo, se prepara una segunda mezcla conteniendo 1,8 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yoduro de cobre (I)

25

30



17 J

416998

1 en 50 ml de éter dietílico, se mantiene bajo argón y enfría a
-78°C. Al terminar el periodo de 30 minutos, citado previa-
mente, la primera mezcla se combina con la segunda y la tempe-
ratura de la mezcla resultante se lleva a -50°C. La mezcla
5 resultante se controla periódicamente por un ensayo de Gil-
man véase:[Gilman y Schuze, J.Am.Chem.Soc., v. 47, 2002
(1925)], y mantiene a -50°C hasta que se obtiene un ensayo
de Gilman negativo (aproximadamente 20 minutos). Esta mezcla
de reactivo se enfría entonces a -78°C y se agregan 0,298 g
10 de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-
oxo-ciclopent-2-eno en 3 ml de éter dietílico. La mezcla re-
sultante se agita a -78°C durante 2 horas produciendo una mez-
cla rica en éster metílico del ácido (dl)-11 α -15 β -bis(2'-meto-
xiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico. Esta mezcla se vier-
15 te en 100 ml de ácido acético acuoso al 20 % y se agita a la
temperatura ambiente durante 30 minutos produciendo una mez-
cla de dos fases líquido-líquido. La capa etérea se separa y
evapora a vacío para eliminar el éter disolvente.

20 El residuo se cromatografía sobre 100 g de gel de
sílice (previamente desactivado con 1 g de ácido fórmico) usan-
do mezclas graduadas de 1:1½ a 4:1 en volumen de acetato de etilo-
hexano, produciendo el éster metílico del ácido (dl)-11 α -15 β -
dihidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

25 De forma similar siguiendo el mismo procedimiento
pero usando respectivamente (dl)-2-(2-carbometoxi-etil)-4-
(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno y (dl)-2-(8-car-
bometoxi-octil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-
eno en lugar del (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(2'-metoxi-
prop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno se preparan respectivamen-
30 te las siguientes mezclas enantioméricas como mezclas enri-

17 JUN 1960
RECEIVED
BIBLIOTECA
NACIONAL

416998

1 quecidas en producto:
éster metílico del ácido (dl)-11 α ,15 β -bis(2'-metoxiprop-2'-
oxi)-6-desbutilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y
éster metílico del ácido (dl)-11 α ,15 β -bis(2'-metoxiprop-2'-
5 oxi)-6-homoetilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
usando los restantes productos 11-éter y éster de la Prepara-
ción 6 como materiales de partida, se preparan las correspon-
dientes mezclas enantioméricas como mezclas enriquecidas en
10 producto.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
usando los restantes productos de (dl)-1-yodo-3-éter-cis-1-
octeno de la Preparación 2 como materiales de partida, se
preparan respectivamente los correspondientes análogos de (dl)-
15 15-éteres de los productos anteriores como mezclas enrique-
cidas en producto.

Los grupos C-11 y C-15 éter se hidrolizan después
de cada una de las mezcla enriquecidas en producto por trata-
miento con ácido acético acuoso al 20 % y los ésteres respec-
20 tivos del ácido (dl)-11 α ,15 β -dihidroxi-13-cis- prostenico pro-
ducidos se aislan por cromatografía como se describió ante-
riormente.

EJEMPLO 5

Este ejemplo ilustra los métodos, de acuerdo con la
25 invención, para preparar los reactivos y compuestos de la
misma. En este ejemplo se combinan 5 ml de una solución 1,5M
de n-butil-litio en hexano con una mezcla conteniendo 2,5 g
de (R)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno en 5 ml de
hexano a -78°C bajo atmósfera de argon, durante 30 minutos.
30 Durante este tiempo, se prepara una segunda mezcla conteniendo



1 1,8 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yoduro de cobre (I) en
50 ml de éter dietílico, se mantiene bajo argón y se enfría
a -78°C . Al terminar el periodo de 30 minutos, citado previa-
mente, la primera mezcla se combina con la segunda y la tempe-
5 ratura de la mezcla resultante se lleva a -50°C . La mezcla
resultante se controla periódicamente por un ensayo de Gil-
man [véase: Gilman y Schulze, J. Am. Chem. Soc., v. 47, 2002
(1925)] , se agita y se mantiene a -50°C hasta que se obtie-
ne un ensayo de Gilman negativo (aproximadamente 20 minutos).
10 Esta mezcla de reactivo se enfría entonces a -78°C y se agre-
gan 0,298 g de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(2'-metoxiprop-
2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno en 3 ml de éter dietílico. La
mezcla resultante se agita a -78°C durante 2 horas produciend-
do una mezcla rica en éster metílico del ácido 11 α ,15 β -bis
15 (2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-enoico. Esta mez-
cla se vierte en 100 ml de ácido acético acuoso al 20 % y se
agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos produciend-
do una mezcla de dos fases líquido-líquido. La capa etérea
se separa y evapora a vacío para eliminar el éter. El residuo
20 se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (que se deacti-
va previamente con 1 g de ácido fórmico) usando mezclas gra-
dientes de 1:1½ a 4:1 en volumen de acetato de etilo-hexano, pro-
duciendo el éster metílico del ácido 11 α ,15 β -dihidroxi-9-oxo-
prost-13-cis-enoico.

25 De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
pero usando respectivamente (dl)-2-(2-carbometoxi-etil)-4-
(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno y (dl)-2-(8-car-
bometoxi-octil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-
eno en lugar del (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(2'-metoxi-
30 prop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno, se preparan respectiva-

1416598



1 mente los siguientes compuestos como mezclas enriquecidas en producto:

éster metílico del ácido 11 α ,15 β -bis(2'-metoxiprop-2'-oxi)-6-desbutilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y

5 éster metílico del ácido 11 α ,15 β -bis(2'-metoxiprop-2'-oxi)-6-homoetilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento usando los restantes productos 11-éter y éster de la Preparación 6 como materiales de partida, se preparan los correspondientes compuestos como mezclas enriquecidas en producto.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento usando los restantes productos (R)-1-yodo-3-éter-cis-1-octeno de la Preparación 2 como materiales de partida, se preparan los correspondientes análogos de 15-éteres de los productos anteriores como mezclas enriquecidas en producto.

Los grupos C-11 y C-15 éter se hidrolizan entonces en cada una de las mezclas enriquecidas en producto por tratamiento con ácido acético acuoso al 20 % y los enantiómeros respectivos del éster del ácido 11 α ,15 β -dihidroxi-13-cis-prostenoico se aíslan por cromatografía, como se describió anteriormente.

EJEMPLO 6

Este ejemplo ilustra los métodos, de acuerdo con la invención, para preparar los reactivos y compuestos de la misma. En este ejemplo se combinan 5 ml de una solución 1,5M de n-butil-litio en hexano con una mezcla conteniendo 2,5 g de (S)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno en 5 ml de hexano a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita y mantiene a -78°C bajo argón durante 30 minutos. Durante este tiempo, se prepara una segunda mezcla

1416998



11

1 conteniendo 1,8 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yoduro de cobre (I) en 50 ml de eter dietílico, se mantiene bajo argón y se enfría a -78°C . Al terminar el periodo de 30 minutos, citado previamente, la primera solución se combina con la segunda y la temperatura de la mezcla resultante se lleva a -50°C .
5 La mezcla resultante se controla periódicamente por un ensayo de Gilman [véase: Gilman y Schulze, J. Am. Chem. Soc., v. 47, 2002 (1925)], se agita y se mantiene a -50°C hasta que se obtiene un ensayo de Gilman negativo (aproximadamente 20 minutos).
10 Esta mezcla de reactivo se enfría entonces a -78°C y se agregan 0,298 g de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno en 3 ml de éter dietílico. La mezcla resultante se agita a -78°C durante 2 horas produciendo una mezcla rica del éster metílico del ácido retro-11 β ,15 α -bis(2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-
15 enoico. Esta mezcla se vierte en 100 ml de ácido acético acuoso al 20 % y se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos produciendo una mezcla de dos fases líquido-líquido. La capa etérea se separa y evapora a vacío para eliminar el
20 éter. El residuo se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (que se desactiva previamente con 1 g de ácido fórmico) usando mezclas graduadas de 1 : 1½ a 4:1, en volumen de acetato de etilo-hexano, produciendo el éster metílico del ácido retro-11 β ,15 α -dihidroxi-9-oxo-prost-13-cis-
25 enoico.

25 De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento pero usando respectivamente (dl)-2-(2-carbometoxi-etil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno y (dl)-2-(8-carbometoxi-octil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno en lugar del (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno, se preparan respectivamente
30



416998

1 té los siguientes compuestos como mezclas enriquecidas en
producto:

éster metílico del ácido retro-11 β ,15 α -bis(2'-metoxiprop-2'-
oxi)-6-desbutilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y
5 éster metílico del ácido retro-11 β ,15 α -bis(2'-metoxiprop-2'-
oxi)-6-homoetilen-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
usando los restantes ésteres de la Preparación 6 como materia-
les de partida, se preparan respectivamente los correspondien-
tes compuestos como mezclas enriquecidas en producto.
10

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
usando los restantes productos (S)-1-yodo-3-éter-cis-1-octeno
de la Preparación 2 como materiales de partida, se preparan
los correspondientes análogos de 15-éteres de los productos
anteriores como mezclas enriquecidas en producto.
15

Los grupos C-11 y C-15 éter se hidrolizan entonces
en cada una de las mezclas ricas en producto por tratamiento
con ácido acético acuoso al 20 % y los enantiómeros respecti-
vos del éster del ácido retro-11 β ,15 α -dihidroxi-13-cis-proste-
noico se aislan por cromatografía, como describió anterior-
mente.
20

EJEMPLO 7

Este ejemplo ilustra los métodos, de acuerdo con la
invención, para preparar los reactivos y compuestos de la
misma. En este ejemplo se combinan 5 ml de una solución 1M
de n-butil-litio en hexano con una mezcla conteniendo 2,5 g
de (dl)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno en 5 ml
de hexano a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla re-
sultante se agita y mantiene a -78°C bajo argón durante 30
minutos. Durante este tiempo, se prepara una segunda mezcla
30



416998

1 conteniendo 1,8 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yoduro de
cobre (I) en 50 ml de éter dietílico, se mantiene bajo argón
y se enfría a -78°C . Al terminar el periodo de 30 minutos
citado previamente, la primera solución se mezcla con la se-
5 gunda y la temperatura de la mezcla resultante se lleva a
 -50°C . La mezcla resultante se controla periódicamente por
un ensayo de Gilman [véase: Gilman y Schulze, J. Am. Chem. Soc.,
v. 47, 2002 (1925)], se agita y se mantiene a -50°C hasta
que se obtiene un ensayo de Gilman negativo (aproximadamen-
10 te 20 minutos). Esta mezcla de reacción se enfría entonces
a -78°C y se agregan 0,310 g de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-
4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno en 3 ml de
éter dietílico. La mezcla resultante se agita a -78°C duran-
te 2 horas produciendo una mezcla rica en éster metílico del
15 ácido (dl)-15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-11 α -(tetrahidropiranyl-
2'-oxi)prost-13-cis-enoico. Esta mezcla se vierte en 100 ml
de ácido acético acuoso al 20 % y se agita a la temperatura
ambiente durante 30 minutos produciendo una mezcla de dos fa-
ses líquido-líquido. La capa etérea se separa y evapora a
20 vacío para eliminar el éter. El residuo se cromatografía so-
bre 100 g de gel de sílice (que se desactiva previamente con
1 g de ácido fórmico) usando mezclas graduadas de 1:1 $\frac{1}{2}$ a 4:1^a
en volumen de acetato de etilo-hexano produciendo el éster
metílico del ácido (dl)-15 β -hidroxi-9-oxo-11 α -(tetrahidropi-
25 ranil-2'-oxi)-prost-13-cis-enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
pero usando respectivamente (dl)-2-(2-carbometoxi-etil)-4-
(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno y (dl)-2-(8-
30 carbometoxioctil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-
2-eno en lugar del (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(tetrahidro

1416998

- 70 -



1 piranil-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno, se preparan respectivamente las siguientes mezclas enantioméricas como mezclas enriquecidas en producto:

5 éster metílico del ácido (dl)-15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-6-desbutilen-9-oxo-11 α -(tetrahidropiranil-2'-oxi)-prost-13-cis-enoico; y

éster metílico del ácido (dl)-15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-6-homoetilen-9-oxo-11 α -(tetrahidropiranil-2'-oxi)-prost-13-cis-enoico.

10 De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento usando los restantes ésteres de la Preparación 7 como materiales de partida, se preparan las correspondientes mezclas enantioméricas como mezclas enriquecidas en producto.

15 De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento usando los restantes productos de (dl)-1-yodo-3-éter-cis-1-octeno de la Preparación 2 como materiales de partida, se preparan también como mezclas enriquecidas en producto los correspondientes análogos de 15-éteres de los productos obtenidos anteriormente.

20 El grupo éter de la posición C-15 se hidroliza entonces en cada una de las mezclas enriquecidas en producto anteriores por tratamiento con ácido acético acuoso al 20 % y los respectivos ésteres del ácido (dl)-15 β -hidroxi-11 α -éter-9-oxo-prost-13-cis-enoico se aislan por cromatografía, como se describió anteriormente.

25

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra los métodos, de acuerdo con la invención, para preparar los reactivos y compuestos de la misma. En este ejemplo se combinan 5 ml de una solución 1M de n-butyl-litio en hexano con una mezcla conteniendo 2,5 g de (R)-

30



127 JUN

1 1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno en 5 ml de hexa-
no a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante
se agita y mantiene a -78°C bajo argón durante 30 minutos.
Durante este tiempo, se prepara una segunda mezcla conteniendo
5 do 1,8 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yoduro de cobre (I) en
50 ml de éter dietílico y se mantiene bajo argón y enfría a
 -78°C . Al terminar el periodo de 30 minutos citado previamente,
te, la primera solución se mezcla con la segunda y la temperatura
de la mezcla resultante se lleva a -50°C . La mezcla re-
10 sultante se controla periódicamente por un ensayo de Gilman
[véase: Gilman y Schulze, J. Am. Chem. Soc., v. 47, 2002 (1925)],
se agita y mantiene a -50°C hasta que se obtiene un ensayo
de Gilman negativo (aproximadamente 20 minutos). Esta mezcla
de reactivo se enfría entonces a -78°C y se agregan 0,310 g
15 de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-
1-oxo-ciclopent-2-eno en 3 ml de éter dietílico. La mezcla re-
sultante se agita a -78°C durante 2 horas produciendo una mez-
cla rica en éster metílico del ácido 15β -(2'-metoxiprop-2'-
oxi)-9-oxo-11 α -(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-prost-13-cis-enoico.
20 Esta mezcla se vierte en 100 ml de ácido acético acuoso al
20 % y se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos
produciendo una mezcla de dos fases líquido-líquido. La capa
etérea se separa y evapora a vacío para eliminar el éter. El
residuo se cromatografía sobre 100 g de gel de sílice (previa-
25 mente desactivada con 1 g de ácido fórmico) usando mezclas
graduadas de 1:1 $\frac{1}{2}$ a 4:1 en volumen, de acetato de etilo-hexa-
no produciendo el éster metílico del ácido 15β -hidroxi-9-oxo-
11 α -(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-prost-13-cis-enoico.

30 De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
pero usando respectivamente (dl)-2-(2-carbometoxi-etil)-4-

416998⁷² -



197

1 (tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno y (dl)-2-
(8-carbometoxi-octil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ci-
clopent-2-eno en lugar de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(te-
trahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno, se preparan
5 respectivamente los compuestos siguientes como mezclas ricas
en producto:

éster metílico del ácido 15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-6-desbuti-
len-9-oxo-11 α -(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-13-cis-enoico; y
éster metílico del ácido 15 β -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-6-homoeti-
10 len-11 α -(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-cis-
enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
usando los restantes ésteres de la Preparación 7, como mate-
riales de partida, se preparan respectivamente los 11 α , 15 β -
15 diéteres correspondientes como mezclas ricas en producto.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
usando los derivados de (R)-1-yodo-3-éter-cis-1-octeno de la
Preparación 2 como materiales de partida, se preparan también
como mezclas ricas en producto y se aislan como antes los co-
20 rrespondientes análogos de 15-éteres de los productos prepa-
rados anteriormente como mezclas ricas en producto.

El grupo éter de la posición C-15 se hidroliza enton-
ces en cada una de las mezclas ricas en producto, por trata-
miento con ácido acético acuoso al 20 % y los respectivos és-
25 teres del ácido 15 β -hidroxi-11 α -éter-9-oxo-prost-13-cis-enoi-
co se aislan por cromatografía como se describió anteriormente.

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra los métodos, de acuerdo con la
invención, para preparar los reactivos y compuestos de la
30 misma. En este ejemplo se combinan 5 ml de una solución 1M de

416998

- 73 -



1 n-butil-litio en hexano con una mezcla conteniendo 2,5 g de
(S)-1-yodo-3-(2'-metoxiprop-2'-oxi)-cis-1-octeno en 5 ml de
5 hexano a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla resul-
tante se agita y mantiene a -78°C bajo argón durante 30 minu-
tos. Durante este tiempo, se prepara una segunda mezcla con-
teniendo 1,8 g de bis-(fosfito de trimetilo)-yoduro de cobre
(I) en 50 ml de éter dietílico y mantiene bajo argón y enfría
a -78°C . Al terminar el periodo de 30 minutos citado previa-
mente, la primera solución se mezcla con la segunda y la tem-
10 peratura de la mezcla resultante se lleva a -50°C . La mezcla
resultante se controla periódicamente por un ensayo de Gil-
man [véase: Gilman y Schulze, J. Am. Chem. Soc., v. 47, 2002
(1925)], se agita y mantiene a -50°C hasta que se obtiene un
ensayo de Gilman negativo (aproximadamente 20 minutos). Esta
15 mezcla de reactivo se enfría entonces a -78°C y se agregan
0,310 g de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-(tetrahidropirani-
2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno en 3 ml de éter dietílico. La
mezcla resultante se agita a -78°C durante 2 horas produciendo
una mezcla rica del éster metílico del ácido retro-15 α -
20 (2'-metoxiprop-2'-oxi)-9-oxo-11 β -(tetrahidropirani-2'-oxi)-
prost-13-cis-enoico. Esta mezcla se vierte en 100 ml de áci-
do acético acuoso al 20 % y se agita a la temperatura ambien-
te durante 30 minutos produciendo una mezcla de dos fases
líquido-líquido. La capa etérea se separa y se evapora a va-
25 cío para eliminar el éter. El residuo se cromatografía sobre
100 g de gel de sílice (que se desactiva previamente con 1 g
de ácido fórmico) usando mezclas graduadas de 1:1½ a 4:1 en
volumen de acetato de etilo-hexano, produciendo el éster me-
tílico del ácido retro-15 α -hidroxi-9-oxo-11 β -(tetrahidropira-
30 nil-2'-oxi)-prost-13-cis-enoico.

416998

- 74 -



1 De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
pero usando respectivamente (dl)-2-(2-carbometoxi-etil)-4-
(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno y (dl)-2-
5 (8-carbometoxi-octil)-4-(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ci-
clopent-2-eno en lugar de (dl)-2-(6-carbometoxi-hexil)-4-
(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-1-oxo-ciclopent-2-eno, se prepara-
ran respectivamente los siguientes compuestos como mezclas
enriquecidas en producto:

10 éster metílico del ácido retro-15 α -(2'-metoxiprop-2'-oxi)-
6-desbutilen-11 β -(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-
cis-enoico; y

éster metílico del ácido retro-15 α -(2'-metoxipropo-2'-oxi)-
6-homoetilen-11 β -(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-9-oxo-prost-13-
15 cis-enoico.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
usando los restantes ésteres producidos en la Preparación 7
como materiales de partida, se preparan los correspondientes
20 retro-11 β , 15 α -diéteres como mezclas enriquecidas en producto.

De forma similar, siguiendo el mismo procedimiento
usando los restantes productos (S)-1-yodo-3-éter-cis-1-octeno
de la Preparación 2 como materiales de partida, se preparan
también los correspondientes análogos de 15-éteres de los
productos anteriores como mezclas enriquecidas en producto,
y se aislan como se hizo anteriormente.

25 El grupo éter de la posición C-15 se hidroliza enton-
ces en cada una de las mezclas enriquecidas en producto por
tratamiento con ácido acético acuoso al 20 % y los respecti-
vos ésteres del ácido retro-15 α -hidroxi-11 β -éter-9-oxo-prost-
30 13-cis-enoico se aislan por cromatografía, como se describió
anteriormente.

416998

- 75 -



EJEMPLO 10

1 Este ejemplo ilustra los métodos microbiológicos para hidrolizar los grupos éster de los ésteres del ácido 13-
2 cis-prostenoico. En este ejemplo se mezclan 129 g del éster
3 metílico del ácido (dl)-11 α ,15 β -dihidroxi-9-oxo-prost-13-
5 cis-enoico con 60 ml de una preparación de lipasa pancreática,
6 obtenida de acuerdo con la Preparación 8, a la temperatura
7 ambiente. La mezcla se emulsiona por sonificación durante 2
8 minutos y después se agita a la temperatura ambiente durante
9 10 minutos, controlando mientras tanto el pH de la mezcla a
10 un valor de 7 por adición controlada de una solución acuosa
11 de hidróxido de sodio 0,1M. La mezcla se vierte después en
12 400 ml de acetona, se filtra y evapora a vacío y el residuo
13 resultante se extrae con cuatro porciones de 20 ml de acetato
15 de etilo. Los extractos se combinan y concentran por eva-
16 poración a vacío. El concentrado se cromatografía en capas
17 finas de gel de sílice usando una mezcla de benceno, tetrahi-
18 drofurano y ácido fórmico en una proporción en volumen de
19 75:25:2. El producto ácido prostanoico se recupera con la
20 fracción de tetrahidrofurano y después se recristaliza de
21 acetato de etilo-ciclohexano produciendo el ácido (dl)-11 α ,-
22 15 β -dihidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

23 Utilizando de forma similar el mismo procedimiento,
24 los ésteres de los ácidos 11,15-dihidroxi y 15-hidroxi-11-
25 éter-9-oxo-13-cis-prostenoicos preparados y aislados en los
26 Ejemplos 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se hidrolizan respectivamente a
27 los ácidos correspondientes.

EJEMPLO 11

28 Este ejemplo ilustra la epimerización en la posición
29 15 de los derivados de 13-cis-prostaglandinas. En este ejem-
30

416998

- 76 -



197

1 plo se agregan 0,081 g de trietilamina a 0,352 g del éster
metílico del ácido (dl)-15 β -hidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico
en 20 ml cloruro de metileno a -20°C. Después se agrega gota
a gota, en un periodo de 30 minutos, una solución conteniendo
5 0,114 g de cloruro de metanosulfonilo en 5 ml de cloruro de
metileno y la mezcla resultante se calienta a la temperatura
ambiente y se vierte en 30 ml de agua formando una mezcla de
dos fases líquido-líquido. La fase de cloruro de metileno se
separa y evapora a sequedad a vacío. El residuo resultante
10 se agita en 30 ml de acetona acuosa al 80 % durante 16 horas
a la temperatura ambiente y después se evapora a sequedad
a vacío. Al residuo resultante se agregan 20 ml de agua, se-
guido de extracción con tres porciones de 20 ml de éter etí-
lico. Los extractos en éter etílico se combinan después y
15 se evaporan a sequedad a vacío, produciendo un residuo que
se trata luego con 30 ml de hidróxido de potasio metanólico
al 5 %, se calienta a reflujo, bajo nitrógeno durante 2 horas
y después se evapora a sequedad. Se agregan 100 ml de agua
al residuo y la mezcla resultante se extrae con dos porcio-
20 nes de 30 ml de éter dietílico. La fase acuosa se acidula
con ácido clorhídrico concentrado a un pH de aproximadamente
4 y después se extrae con tres porciones de 30 ml de éter
dietílico. Los extractos en éter dietílico se combinan, se
secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y evaporan
25 a sequedad produciendo un residuo de una mezcla de:
ácido (dl)-15 α -hidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico y
ácido (dl)-15 β -hidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

30 Los respectivos diastereoisómeros se separan enton-
ces por cromatografía preparativa en capa fina usando una
mezcla disolvente de benceno-tetrahidrofurano-ácido fórmico

410998 - 77 -



416998

1
5
10
15
20
25
30

en una relación en volumen de 75:25:2.

Siguiendo en forma similar el mismo procedimiento anterior, los ésteres de los ácidos 15 β -hidroxi-13-cis-prostanóicos preparados en los Ejemplos 1, 2 y 3, se epimerizan respectivamente a mezclas de los 15 α - y 15 β -isómeros correspondientes, los cuales se hidrolizan y separan en sus isómeros respectivos por cromatografía en capa fina (o en el caso en que se usen los productos del Ejemplo 1 como materiales de partida, se separan en sus dos parejas (dl), es decir, (dl)-15 α y (dl)-15 β), como se describió anteriormente.

EJEMPLO 12

Este ejemplo ilustra métodos para epimerizar los derivados de 13-cis-prostaglandinas que tienen una función éter en la posición C-11. En este ejemplo se agregan 0,081 g de trietilamina a 0,452 g del éster metílico del ácido (dl)-15 β -hidroxi-9-oxo-11 α -(tetrahidropiranyl-2'-oxi)-prost-13-cis-enoico, en 20 ml de cloruro de metileno a -20°C. Después se agrega gota a gota en un periodo de 30 minutos, una solución conteniendo 0,114 g de cloruro de metanosulfonilo en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se calienta a la temperatura ambiente y se vierte en 30 ml de agua formando un sistema de dos fases líquido-líquido. La fase de cloruro de metileno se separa y evapora a sequedad al vacío, produciendo un residuo que se agita en 30 ml de acetona acuosa al 80 % durante 16 horas. Después la mezcla se evapora y al residuo resultante se agregan 20 ml de agua, seguido de extracción con tres porciones de 20 ml de éter etílico. Los extractos en éter etílico se combinan después y evaporan a sequedad a vacío, produciendo un residuo al que se agregan 20 ml de ácido acético acuoso al 65 % y se agita a la temperatura ambiente durante

1416998

- 78 -



17

1 16 horas. Esta mezcla después se evapora a sequedad en vacío
y el residuo resultante se trata con lipasa pancreática, de
acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, pro-
duciendo una mezcla de:

5 ácido (dl)-11 α ,15 α -dihidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico; y
ácido (dl)-11 α ,15 β -dihidroxi-9-oxo-prost-13-cis-enoico.

Los isómeros respectivos se separan entonces por cro-
matografía preparativa en capa fina como se describió en el
Ejemplo 11.

10 Siguiendo en forma similar el mismo procedimiento
anterior, los 11-éteres de los ésteres del ácido 15 β -hidro-
xi-13-cis-protenoico, preparados en los Ejemplos 7, 8 y 9,
se epimerizan para obtener las mezclas de los 15 α - y 15 β -
isómeros correspondientes, los cuales se hidrolizan enzimáti-
camente y por medio de un ácido como se describió anterior-
mente, después se separan en sus respectivos ácidos (dl)-15 α -
15 y (dl)-15 β -hidroxi-11 α -hidroxi-prost-13-cis-enoicos cuando se
usan los productos del Ejemplo 7 como materiales de partida.
15 Cuando se utilizan los productos de los Ejemplos 8 y 9 como
materiales de partida, el producto resultante es una mezcla
20 de los 15 α - y 15 β - o retro-15 α - y 15 β -diastereoisómeros corres-
pondientes, los cuales se separan (aislan) en los isómeros
respectivos por cromatografía en capa fina como se describió
en el Ejemplo 11.

25 EJEMPLO 13

Este ejemplo ilustra los métodos de reducción de
los grupos 9-oxo a grupos 9-hidroxi. En este ejemplo se di-
suelven 12,1 g del éster metílico del ácido 11 α ,15 β -dihidro-
xi-9-oxo-prost-13-cis-enoico puro en 150 ml de metanol y des-
30 pués se enfría a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se

416998

- 79 -



1 agregan gota a gota 50 ml de metanol conteniendo 2 g de boro-
hidruro de sodio hasta que todo el éster metílico de partida
se consume como se determina por el análisis cromatográfico
en capa fina. La mezcla reaccionante se vierte entonces en
5 agua y se extrae cinco veces con cloruro de metileno. Los ex-
tractos en cloruro de metileno combinados se lavan consecuti-
vamente con agua, después con cloruro de sodio acuoso satura-
do y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente
se elimina por evaporación produciendo una mezcla del éster
10 metílico del ácido 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-prost-13-cis-enoico
y del éster metílico del ácido 9 β ,11 α ,15 β -trihidroxi-prost-
13-cis-enoico, los cuales se separan en los 9 α -hidroxi y 9 β -
hidroxi isómeros respectivos por cromatografía en columna
sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano.

15 El grupo éster metílico se hidroliza enzimáticamente
en cada isómero, de acuerdo con el procedimiento descrito
en el Ejemplo 10, produciendo respectivamente el ácido 9 α ,
11 α ,15 β -trihidroxi-prost-13-cis-enoico y el ácido 9 β ,11 α ,15 β -
trihidroxi-prost-13-cis-enoico.

20 Siguiendo en forma similar el mismo procedimiento
anterior, los productos ésteres del ácido 9-oxo-prost-13-
cis-enoico de los Ejemplos 1-9 se reducen para obtener los
correspondientes ésteres del ácido 9 α -hidroxi- y 9 β -hidroxi-
prost-13-cis-enoico y después se separan en sus respectivos
25 isómeros (o parejas (dl)) por cromatografía en columna, como
se describió anteriormente y enzimáticamente se convierten
en los ácidos correspondientes de acuerdo con el procedimien-
to descrito en el Ejemplo 10.

30 Evidentemente, pueden introducirse muchas modifica-
ciones en la invención, descrita en la memoria y en las rei-



416998

1 vindicaciones, sin apartarse de la esencia y campo de la misma.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

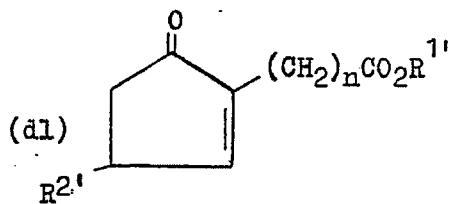
5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de derivados de 13-cis-prostaglandinas que consiste en:

(a) tratar un compuesto de fórmula:

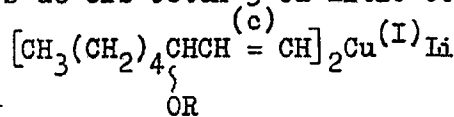
10



15

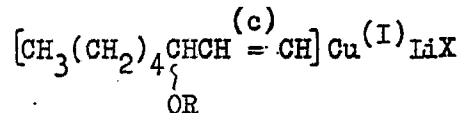
donde R^{1''} es alquilo inferior, cloroetilo, dicloroetilo o tricloroetilo; n es un número entero de 2 a 8 y R^{2'} es hidrógeno o un éter lábil frente a los ácidos de 3 a 10 átomos de carbono; con un reactivo recién preparado de 3-éter lábil frente a los ácidos de cis-octen-3-ol-litio-cobre(I) de fórmulas:

20



y

25

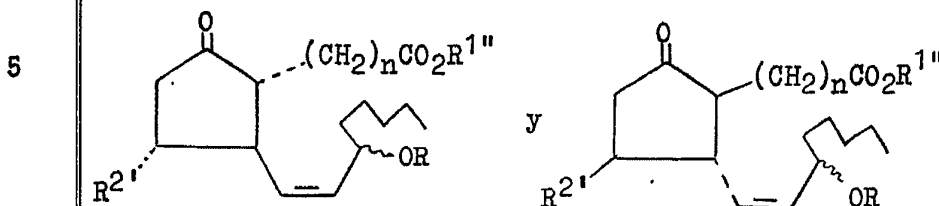


donde OR es un éter lábil frente a los ácidos, de 3 a 10 átomos de carbono; X es un haluro; la (c) sobre el doble enlace indica la configuración cis; y la línea ondulada indica una mezcla (dl) con respecto a este centro asimétrico o el isómero (S) ópticamente activo o el isómero (R) ópticamente activo; complejo con un reactivo formador de complejos, neutro y rico en electrones, que coordina con metales de transición; en un disolvente orgánico inerte mixto, a temperaturas com-

30

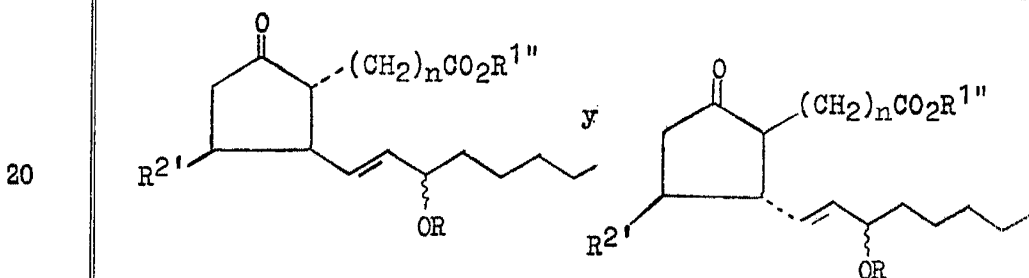


1 prendidas aproximadamente entre -100° y 20°C , durante 5 minutos a 24 horas aproximadamente, produciéndose por ese medio la mezcla de productos correspondiente de fórmula:



10 donde $R^{1''}$, n y $R^{2'}$ son los definidos anteriormente y $\sim\text{OR}$ es un éter lábil frente a los ácidos, correspondiente y con la misma configuración (dl) o (S) o (R) que presenta en el reactivo 3-éter de octen-3-ol-litio-cobre(I) complejado y opcionalmente

15 (b) someter el producto de la etapa (a) a una transposición del doble enlace 13-cis al doble enlace 13-trans produciendo por ese medio el compuesto de fórmula:



donde n , $R^{1''}$, $R^{2'}$ y $\sim\text{OR}$ son los definidos anteriormente.

25 2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 13-CIS-PROSTAGLANDINAS.

416998



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ochenta y dos páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 17 de Julio de 1.973

BERNARDO UNGRIA
p.p.

M

10

15

20

25

A

30