

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

ES

446239
20 MAR. 1976

(12) A1



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDAD DE ... (31) NUMERO ... 12034/75	(32) FECHA 21 de marzo de 1.975	(33) PAIS Inglaterra
--	------------------------------------	-------------------------

(67) FECHA DE PUBLICIDAD	(11) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para preparar un derivado de prostaglandina.

(71) SOLICITANTE (S)
LABAZ., entidad francesa.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Avenue Pierre 1er de Serbie 39, F-75008 Paris, Francia.

(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.

POOR
QUALITY

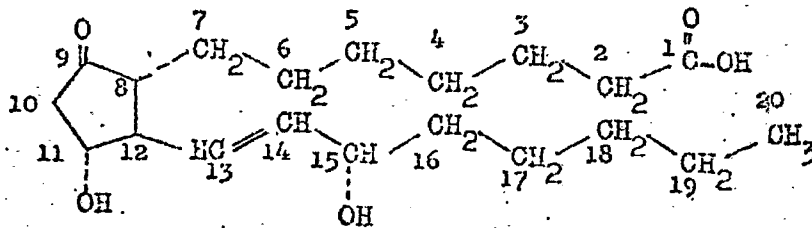
Memoria Descriptiva

sobre:

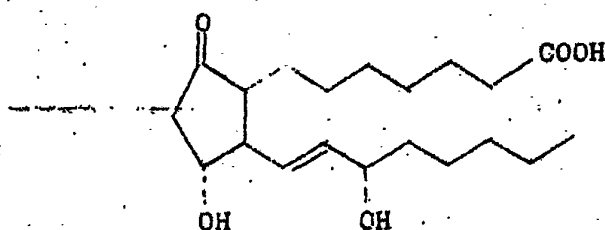
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DE PROSTAGLANDINA.

Solicitante: LABAZ, entidad francesa, residente en Avenue
Pierre 1er. de Serbie, 39, F-75008 Paris, Francia.

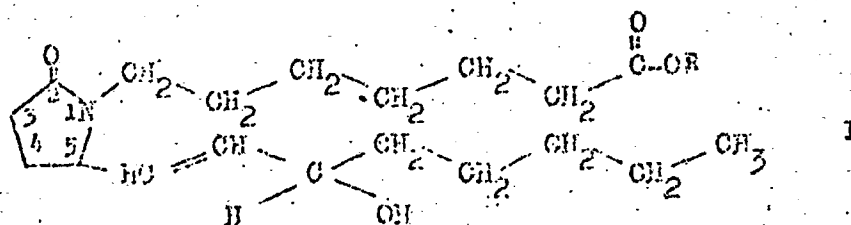
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar prostaglandinas, en particular para preparar nuevos compuestos relacionados en estructura con la prostaglandina E₁, que tiene la fórmula estructural:



La prostaglandina E_1 se abrevia normalmente como "PGE₁". De acuerdo con la práctica normal, la fórmula de PGE₁ puede escribirse también como:



5 Los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención son aquellos correspondientes a la fórmula general:

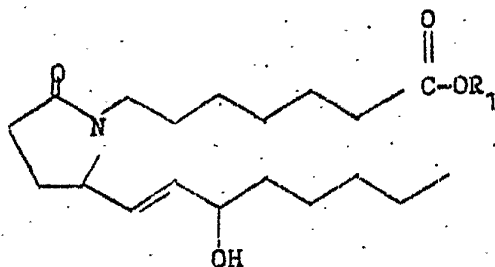


en la que R representa hidrógeno, metilo o etilo.

10 Los compuestos de fórmula I poseen centros isoméricos y, de este modo, se pueden producir como isómeros ópticos, isómeros de posición o mezclas de estos isómeros. Las mezclas de estos isómeros se pueden resolver, si se desea, en etapas apropiadas por métodos conocidos para los expertos en la
15 técnica, para obtener los respectivos isómeros individuales.

Se entenderá que estos isómeros así como sus mezclas, están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

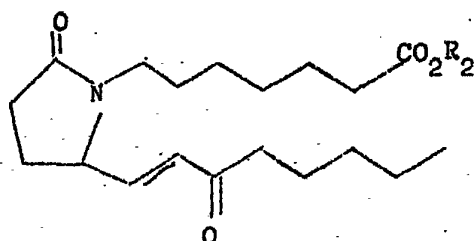
El compuesto de fórmula I en donde R representa hidrógeno, se puede preparar por saponificación en un medio alcohólico, tal como metanol, de una DL- ω -carboalquil-oxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona de fórmula general:



II

en la que R₁ representa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, efectuándose la saponificación por medio de un álcali, por ejemplo hidróxido sódico, e hidrólisis de la sal de metal alcalino resultante del compuesto de fórmula II por medio de un ácido fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, para formar el compuesto requerido de fórmula I.

Los otros compuestos de fórmula I, en especial aquellos en donde R representa metilo o etilo se pueden preparar reduciendo DL- ω -carbometoxi- ó carboetoxi-1-hexil-5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona de fórmula:



III

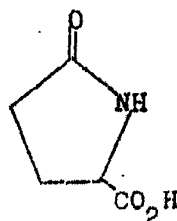
en la que R_2 representa metilo o etilo, con un agente reductor adecuado, por ejemplo borohidruro sódico en un medio inerte, por ejemplo dimetoxietano.

5

La reducción en cuestión se puede efectuar a una temperatura entre 0 y +5°C, preferiblemente a 0°C.

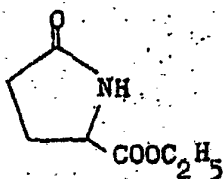
Los compuestos de fórmula III se pueden preparar mediante una vía en la cual el producto de partida inicial es un compuesto conocido y fácilmente accesible, especialmente, ácido DL-piroglutánico de fórmula:

10



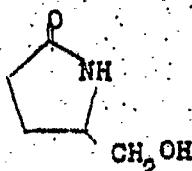
IV

La esterificación del compuesto de fórmula IV con etanol en presencia de un ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, proporciona DL-piroglutamato de etilo de fórmula:



V

que, después de la reducción por medio de borohidruro sódico en un disolvente, por ejemplo metanol, proporciona DL-5-hidroximetil-2-pirrolidinona de fórmula:

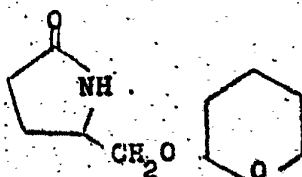


VI

5

Los compuestos de fórmulas V y VI son productos conocidos, que han sido publicados en J. An. Chem. Soc. 70, 3121-3125 (1948).

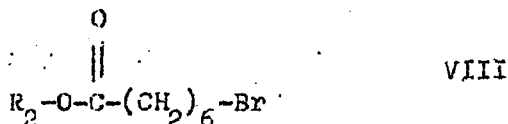
La función alcohólica del compuesto de fórmula VI se bloquea entonces con 2,3-dihidropirano en un medio inerte, por ejemplo cloruro de metileno, y en presencia de un ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, como resultado de lo cual se obtiene DL-2'-tetrahidropiranyl-5-oximetil-2-pirrolidinona de fórmula:



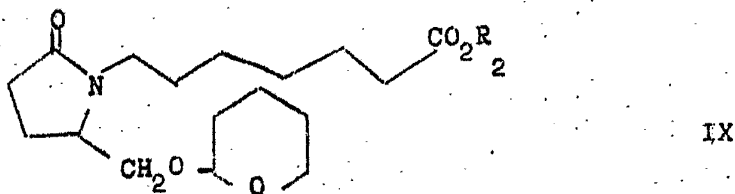
VII

15

la cual se trata entonces con 7-bromoheptanoato de metilo o etilo de fórmula:



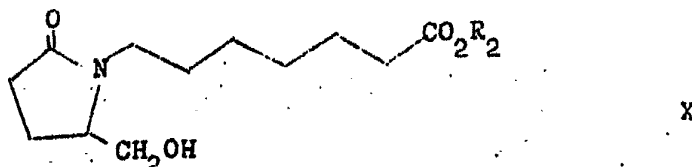
5 en la que R_2 se define como anteriormente en la fórmula III, en un disolvente, preferiblemente tolueno, y en presencia de amida sódica, para obtener un compuesto de fórmula general:



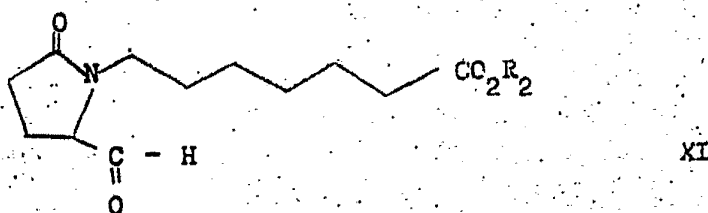
en la que R_2 se define como anteriormente en la fórmula III.

10 La DL-(D)-carboximetoxi o carboetoxi-1-hexil-2'-tetrahidropirranil-5-oximetil-2-pirrolidinona de fórmula IX se hidroliza entonces en un medio ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, y en presencia de un disolvente, por ejemplo metanol, con el fin de regenerar la función alcohólica y obtener así la correspondiente DL-(D)-carbometoxi- ó carboetoxi-1-hexil-5-hidroximetil-2-pirrolidinona de fórmula:

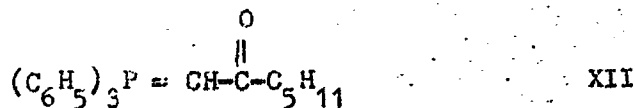
15



5 en la que R_2 se define como anteriormente en la fórmula III, siendo oxidada entonces la función alcohol primario a una función aldehído en un medio inerte, por ejemplo benceno, bajo la acción combinada de dimetilsulfóxido, dicitclohexilcarbodiimida y ácido dicloroacético, para obtener DL-(α)-carboetoxi o carboetoxi-1-hexil-5-carboxaldehído-2-pirrolidinona de fórmula:



10 en la que R_2 se define como anteriormente en la fórmula III. La función aldehído del compuesto de fórmula XI se somete entonces a una reacción de Wittig con 1-trifenilfosforanilideno-2-heptanoato de fórmula:



15 para formar la correspondiente DL-(α)-carboetoxi- ó carboetoxi-1-hexil-5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona de fórmula III.

El 7-bromoheptanoato de metilo o etilo de fórmula VIII se puede obtener a partir de ácido subérico, es decir ácido octanodioico, preparando en primer lugar el mono-

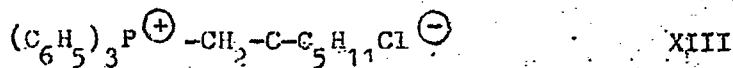
éster de metilo o etilo de ácido subérico de acuerdo con un procedimiento que se describe en Helv. Chim. Acta. 12, página 466, y sometiendo entonces este compuesto a la acción de nitrato de plata, para proporcionar así el metil- ó etil-suberato de plata, y causar finalmente que la sal de plata así formada reaccione con bromo en un medio inerte, por ejemplo tetracloruro de carbono, usando el procedimiento citado en Org. Synth. Coll., Vol. 3, página 578.

El compuesto de fórmula VIII en la que R_2 representa metilo es un producto conocido, habiendo sido publicado con su método de preparación en Chemische Berichte, 75B, páginas 291-297 (1942).

El compuesto de fórmula VIII en la que R_2 representa etilo es también un producto conocido habiendo sido descrito con su método de preparación en J. Chem. Soc. 1950 P.174. Este último producto se puede preparar también por el método indicado anteriormente y publicado en Chemische Berichte, 75B, páginas 291-297 (1942).

Con respecto al compuesto que contiene fósforo de fórmula XII, éste se puede obtener preparando primeramente di-n-pentilcadmio por medio de bromuro de N-pentilmagnesio y cloruro de cadmio por el método descrito en Chem. Lett. 2, 197-200 (1973), y causando entonces que el derivado de cadmio así formado reaccione con cloruro de monocloroacetilo. La 1-cloro-2-heptanona así obtenida se trata luego con trifenilfosfina para formar cloruro de trifenil-2-oxo-heptilfosfonio

de fórmula:



5 y este último compuesto se somete entonces a tratamiento con carbonato potásico en un medio acuoso para obtener el compuesto requerido de fórmula XII. El compuesto de fórmula XIII es un producto conocido, habiendo sido indicado en Tetrahedron Letters, 773-774 (1972).

10 Según otro procedimiento, el compuesto de fórmula XII se puede preparar de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. Vol. 37, No. 11, 1972.

15 Entre los compuestos de partida de fórmula II, aquellos en los cuales R₁ representa metilo o etilo son también compuestos incluidos dentro del alcance de la fórmula I, para los cuales se ha descrito anteriormente un procedimiento de preparación. Los otros ésteres de fórmula II se pueden preparar de acuerdo con el citado método indicado para la preparación de los ésteres de metilo y etilo tanto de fórmula I como de fórmula II.

20 Se ha encontrado que los compuestos obtenidos por la invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. La mayoría de estas propiedades son características de las prostaglandinas naturales en general y de la prostaglandina E₁, conocida también como PGE₁, en particular. Los ensayos

realizados con los compuestos obtenidos por la invención han demostrado que, en función de la dosis administrada, los mismos ejercen en particular una acción de contracción sobre los músculos intestinal liso y uterino, un efecto vasodilatador así como una acción inhibidora de la secrección gástrica. Por otra parte, y como más adelante se describirá con detalle, se ha encontrado que los compuestos de fórmula I tienen, además de sus otras propiedades, una actividad broncodilatadora capaz de ser utilizada particularmente en el tratamiento de asma y estados patológicos que afectan al sistema respiratorio.

Consecuentemente, los compuestos obtenidos por la invención son útiles para aplicarse en un método de tratamiento, en un organismo humano o animal que necesita del mismo, de las diversas afecciones que son influenciadas favorablemente por la acción de PGE₁ y, en particular, asma o estados patológicos que afectan al sistema respiratorio, cuyo método comprende administrar a dicho organismo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula I en forma de una mezcla de isómeros o de un isómero activo, presentado convenientemente como una composición farmacéutica o veterinaria.

Asimismo, los compuestos obtenidos por la invención son útiles para incluirse, como ingrediente activo esencial, en composiciones farmacéuticas o veterinarias, comprendiendo las mismas al menos un compuesto de fórmula I en forma de una mezcla de isómeros o de un isómero activo en aso-

ciación con un vehículo no tóxico o excipiente para el mismo.

5 Dichas composiciones farmacéuticas y veterinarias pueden prepararse asociando al menos un compuesto de fórmula I, en forma de una mezcla de isómeros o de un isómero activo, con un vehículo o excipiente no tóxico para los mismos.

10 Durante varios años, las prostaglandinas han despertado un interés particular a niveles farmacológicos y terapéuticos. De hecho, son compuestos naturales que se distribuyen muy ampliamente en los tejidos de mamíferos, habiéndose aislado de los mismos varios de dichos compuestos a partir de líquidos seminales humanos.

15 Las prostaglandinas tienen una gama de actividad muy amplia, que parece resultar de su influencia sobre la síntesis de monofosfato de adenosina 3',5'-cíclico (AMP cíclico).

20 De acuerdo con su configuración química, las prostaglandinas tienen varias acciones farmacológicas tales como actividad hipertensiva, hipotensiva o anti-ulcerogénica o, en función de la parte del cuerpo relacionado, un efecto estimulante o relajante sobre el músculo liso, siendo todas estas acciones evidentes a dosis muy estrechamente relacionadas.

25 Esta ausencia de especificidad sobre la parte de prostaglandinas naturales es adicionalmente responsable de la mayoría de los efectos secundarios que las mismas

pueden producir.

De las prostaglandinas naturales, la prostaglandina indicada anteriormente y conocida como PGE_1 , parece ser de todas ellas la más activa, tal y como se ha demostrado en Chimie Therapeutique 1, 34 (1969). La PGE_1 es, por ejemplo, capaz de estimular el músculo liso intestinal y uterino, de causar vasodilatación y broncodilatación, de reducir la secreción gástrica e inhibir la agregación de plaquetas, a dosis infinitesimales, del orden de un nanogramo.

Sin embargo, la PGE_1 tiene ciertas desventajas que son inherentes en las prostaglandinas naturales, debido a su falta de especificidad. Por ejemplo, la PGE_1 , por su acción espasmogénica sobre el canal de alimentación, producirá ciertos efectos secundarios tales como náuseas, vómitos y diarreas.

Por consiguiente, es deseable disponer de una prostaglandina sintética que muestre una mayor especificidad con respecto a la acción terapéutica, eliminando con ello ciertas desventajas de la PGE_1 , especialmente las indicadas anteriormente.

Los compuestos obtenidos por la invención consiguen este objetivo. Realmente, los ensayos farmacológicos efectuados con estos compuestos y con fines comparativos con PGE_1 , han demostrado que los compuestos de fórmula I, del mismo modo que la PGE_1 , contraen los músculos lisos intestina-

les y uterinos, dilatan los vasos sanguíneos así como los bronquios e inhiben la secrección gástrica. Sin embargo, los compuestos obtenidos por la invención funcionan de un modo mucho más específico que la PGE_1 al nivel bronquial y en un grado menor al nivel vascular.

5 Por ejemplo, se ha encontrado que el compuesto de fórmula I en la que R corresponde a un átomo de hidrógeno, es decir DL-8-aza-11-deoxi- PGE_1 , tiene una actividad broncodilatadora que es prácticamente igual a la de PGE_1 , mientras que es de 10 a 100 veces menos activo que la PGE_1 como vasodilatador, 200 veces menos potente que la PGE_1 como agente espasmogénico a los niveles intestinales y uterinos y 30 veces menos activo que la PGE_1 a la hora de reducir el volumen de secrección gástrica.

10 Los compuestos obtenidos por la invención son de este modo capaces de utilizarse terapéuticamente en el tratamiento de estados patológicos que afectan al sistema respiratorio, y especialmente asma, con prácticamente ninguno de los efectos secundarios indicados anteriormente con respecto a la PGE_1 .

15 Independientemente de su utilidad farmacológica, los derivados de 2-pirrolidinona de la invención tienen, además de ciertas ventajas con respecto a PGE_1 , particularmente con respecto a su preparación, la PGE_1 , al ser un producto natural, se puede obtener por ejemplo mediante ex-

25

tracción a partir de materiales naturales, especialmente a partir de glándulas vesiculares de ovejas, pulmones de cerdos e incluso de plasma seminal humano. Es evidente que tales fuentes de suministro solamente permiten la obtención de este producto en cantidades limitadas y con el empleo de equipos costosos, teniendo ésto el efecto de incrementar el coste del producto en un grado sustancial.

En adición, la producción de PGE_1 por una vía sintética no puede conseguirse sin grandes dificultades debido a los diversos centros de asimetría presentes en la molécula. Estas dificultades tendrán el efecto de incrementar el número de etapas en la preparación del compuesto, con el incremento consecuente en el coste de fabricación.

La síntesis de los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención evita practicamente estas dificultades.

Su estructura química más simple que, de hecho, elimina la asimetría en las posiciones del átomo de carbono 8 y 11 de PGE_1 , tiene el resultado de facilitar la síntesis química. Por otra parte, los productos de partida requeridos para la preparación de los compuestos de la invención, se pueden obtener facilmente y, por lo tanto, será posible preparar los compuestos de la invención en cantidades mucho más grandes que cuando se parte de tejidos naturales como en el caso de PGE_1 .

Estas importantes ventajas inherentes en la preparación de los compuestos según la invención, contribuirán a su preferencia demostrada con respecto a PGE₁.

5 A continuación se indican los resultados de diversos ensayos farmacológicos efectuados con un compuesto de la invención, es decir DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁. Estos ensayos demuestran la naturaleza notablemente específica de su acción sobre los tubos bronquiales y su acción mucho menos específica a nivel vascular. En cada uno de estos experimentos,
10 el compuesto ensayado, así como PGE₁, utilizado con fines comparativos, se emplean en forma de soluciones etanólicas diluidas con agua destilada.

I - Acción espasmogénica sobre intestino o útero aislado

15 Para esta finalidad, se utiliza la técnica de MAGNUS [Arch.Ges.Physiol., 102, 123 (1904)].

En el ileo del cobayo, se ha encontrado que el compuesto de la invención produce un espasmo amplio y reproducible en una dosis de $0,2 \times 10^{-3}$ g/ml de baño, mientras que al utilizar PGE₁ es suficiente una dosis de $0,1 \times 10^{-5}$ g/ml
20 para obtener un espasmo de la misma intensidad.

Al emplearse en el útero de una ratona, que había sido bloqueado anteriormente al ciclo del estro por medio de estilboestrol, se encuentra que PGE₁ contrae este órgano de un modo intenso y regular a una dosis de $0,3 \times 10^{-5}$
25 g/ml, mientras que es necesario introducir en el baño una dosis 200 veces mayor, es decir $0,6 \times 10^{-3}$ g/ml, del compuesto

de la invención, con el fin de obtener un espasmo equivalente.

Además, una dosis inactiva del compuesto de la invención, del orden de 10^{-4} g/ml, colocada en contacto con el ileo o útero 30 segundos antes de una dosis de PGE_1 del orden de 10^{-5} g/ml, no modifica la acción de este último compuesto sobre el órgano a estudiar.

II - Acción cardiovascular

Se investiga de forma convencional, en perros, el efecto de dosis diferentes del compuesto de la invención o de PGE_1 sobre la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, electrocardiograma, frecuencia cardíaca y velocidad de flujo femoral.

Administrada intravenosamente, a una dosis de 0,5 a 1 μ g/kg, la PGE_1 causa inmediatamente una hipotensión arterial sistémica que tiene un efecto tanto sobre la presión sistólica como diastólica. La presión media se reduce, en función del animal, del 5 al 21 % de su valor inicial, mientras que la velocidad de flujo arterial se incrementa en un grado sustancial, del orden de 34 a 100 % de su valor inicial. Por otro lado, llega a evidenciarse una taquicardia sinusal moderada. Estos resultados demuestran que la PGE_1 es un agente vasodilatador muy potente.

Con respecto al compuesto de la invención, se ha observado que, administrado intravenosamente y en dosis comprendidas entre 5 y 50 μ g/kg, este compuesto produce los

mismos efectos que la PGE_1 sobre el sistema cardiovascular.

Estos resultados demuestran que la acción vasodilatadora del compuesto de la invención aparece a dosis que son de 10 a 50 veces mayor que las requeridas para PGE_1 .

5 Con el fin de obtener un efecto análogo con papaverina, es necesario disponer de una dosis de 50 a 100 veces mayor que la requerida para el compuesto de la invención.

10 Cuando se administra en la arteria femoral, el compuesto de la invención incrementa el flujo arterial a un grado que es mucho más pequeño que el obtenido con PGE_1 . Por ejemplo, en una dosis de $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, el compuesto de la invención causa una variación de +100 % del flujo femoral inicial, mientras que la PGE_1 , en una dosis de $0,01 \mu\text{g}/\text{kg}$,
15 causa ya una variación de +173 %. Estos resultados demuestran que cuando se administra intraarterialmente, el compuesto de la invención es más de 100 veces menos activo que la PGE_1 .

III - Actividad broncodilatadora en el cobayo

20 Para esta finalidad se utiliza la técnica desarrollada por KONZETT & RÖSSLER (Arch. Exp. Path. Pharmacol., 1940, 195, 71-74, siendo la acetilcolina el agente promotor del espasmo.

25 Los resultados demuestran que el compuesto de la invención tiene una actividad broncodilatadora considerable del orden de 48 %, 2 minutos después de haberse adminis-

trado intravenosamente en una dosis de 2,5 μ g/kg. Igualmente, con 5 μ g/kg, la reducción del broncoespasmo es de 77 %, 2 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de la invención, con una duración de 10 minutos aproximadamente. La PGE₁ es un agente broncodilatador muy potente puesto que a una dosis de 2 μ g/kg administrada intravenosamente, inhibe el 74 % del broncoespasmo, 2 minutos después de administrarse.

Si se consideran los dos parámetros, intensidad y duración de acción, el compuesto de la invención es casi tan activo como la PGE₁, puesto que a una dosis de 5 μ g/kg, administrada intravenosamente, cada uno de ellos inhibe en un 45 % en promedio el broncoespasmo obtenido con acetilcolina, en un periodo de 10 minutos.

15 IV - Acción sobre la secreción gástrica de una rata

Se investiga de forma convencional el efecto que tiene el compuesto de la invención sobre la secreción gástrica y acidez de ratas hembra sometidas de antemano a una dieta acuosa durante 24 horas y a continuación en ayuno completo durante las siguientes 24 horas.

Los resultados demuestran que, a una dosis de 10 mg/kg, el compuesto de la invención reduce en un grado considerable, es decir en un 58 % aproximadamente, el volumen de secreciones gástricas. Además, la acidez total se reduce en un 72 %, mientras que el pH se eleva desde 1,9 para los

animales de control a 4 para los animales tratados.

Bajo condiciones similares a las utilizadas anteriormente, la PGE₁ reduce en un 50 % el volumen de secreciones gástricas en una dosis de 0,3 mg/kg (Gastroenterology, 1968, volumen 55, No. 4, páginas 481-487), lo cual demuestra que el compuesto de la invención es aproximadamente 30 veces menos activo que la PGE₁ en este ensayo.

Las composiciones farmacéuticas y veterinarias de la invención se pueden preparar de cualquier forma adecuada para su administración en la terapia humana y veterinaria. Al objeto de facilitar la administración, la composición se preparará normalmente en una unidad de dosificación adecuada al modo deseado de administración, por ejemplo una tableta comprimida para administración perlingual, una píldora, un polvo, una cápsula, un jarabe para administración oral, una suspensión para administración oral o aerosol, un supositorio para administración rectal, una crema o un ungüento para aplicación local o una solución o suspensión estéril para administración parenteral.

Las composiciones terapéuticas de la invención se prepararán de acuerdo con las técnicas conocidas mediante asociación de al menos un compuesto de la invención con un diluyente o excipiente adecuado transformando entonces la mezcla resultante en una forma de unidad de dosificación. Ejemplos de diluyentes y excipientes adecuados son agua destilada, eta-

noi, talco, estearato de magnesio, almidón y manteca de cacao,

La gama de sustancia activa utilizada puede ser, por ejemplo, de 0,5 a 3.000 μg , diariamente en 1 a 60 inhalaciones en aerosol para tratamiento del asma u otras afecciones del sistema respiratorio, y de 0,1 a 1 μg intravenosamente por minuto y por kg de peso corporal, para obtener un efecto vasodilatador o una acción sobre el músculo liso.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

En estos ejemplos, los resultados analíticos obtenidos a partir de espectros I.R. y de resonancia magnética nuclear (R.M.N.), comprenden las siguientes abreviaturas, que indican:

Espectro I.R.

f = absorción débil

m = absorción media

F = absorción fuerte

Espectro R.M.N.

δ o desplazamiento químico indica la diferencia entre las fuerzas de campo en las cuales se obtienen las señales para los núcleos del mismo tipo, tal como el protón, pero situados en un ambiente molecular diferente.

ppm = partes por millón

T = triplete

M = multiplete

Q = cuadruplete

S = singlete

CDCl_3 = cloroformo conteniendo deuterio, usado como referencia y como disolvente.

EJEMPLO 1

Preparación de DL-(D)-carbometoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona ó éster DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁-metílico

5 (a) Metilsuberato de plata

En un matr az esf erico, de tres cuellos, de 4 litros, equipado con un agitador mec anico y un embudo de goteo, se vierten 1,4 l de agua y a continuaci on se introducen 27 g (0,48 moles) de potasio en forma de tabletas. Una vez disuelto el potasio, se añaden 91 g (0,48 moles) de monosuberato de metilo y a continuaci on se vierte, gota a gota, mientras se agita vigorosamente, una soluci on de 81,5 (0,48 moles) de nitrato de plata en 900 ml de agua. Se lleva a cabo la filtraci on por succi on y el precipitado resultante se lava con un poco de metanol y luego se seca bajo vaci o hasta peso constante (36 horas a 100 C).

De este modo se obtienen 111 g de metilsuberato de plata, lo que representa un rendimiento del 78 %.

(b) 7-bromoheptanoato de metilo

20 En un matr az esf erico de tres cuellos, de 500 ml, equipado con un embudo de goteo, un agitador mec anico y un condensador de agua equipado con una trampa de cloruro de calcio, se vierten 170 ml de tetracloruro de carbono seco. A continuaci on, los 111 g (aproximadamente 0,38 moles) de metilsuberato de plata, preparado como anteriormente se ha des-

5 crito, se añaden, efectuando una refrigeración con agua helada, e introduciendo lentamente 20 ml (0,365 moles) de bromo seco. La reacción es muy exotérmica. Después de la adición, la mezcla de reacción se refluje durante 90 minutos con ayuda de un baño de aceite, se deja enfriar, se filtra y luego se lava el precipitado resultante con 100 ml de tetracloruro de carbono caliente. La fase orgánica obtenida se lava entonces con una solución acuosa al 10 % de carbonato potásico, seguido por secado y eliminación de los disolventes.

10 El aceite residual así obtenido se destila bajo vacío y se recoge la fracción que pasa por la gama de temperatura de 100 a 107°C/4 mm de Hg. De este modo, se obtienen 27 g de producto en bruto, el cual se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (420 g de sílice),
15 utilizando sucesivamente los siguientes eluyentes: dos veces con 500 ml de hexano, 4 veces con 500 ml de una mezcla 1/4 de benceno y hexano y una vez con 500 ml de éter.

Utilizando este procedimiento, se obtienen 18,3 g de 7-bromoheptanoato de metilo en forma de un líquido
20 límpido incoloro, lo que representa un rendimiento del 17 %.
P.E. 115°C/8 mm de Hg.

Espectro I.R. : -CO (éster) a 1740 cm^{-1} (F)

-CO (éster) a 1200 cm^{-1} (m)

-C-Br a 640 cm^{-1} (F)

25 B - Preparación de 1-trifenilfosforanilideno-2-heptanona

(a) 1-cloro-2-heptanona

En un matr az esf erico de tres cuellos, de 1 litro, equipado con un condensador de agua, un embudo de goteo y un dispositivo agitador mecánico, se vierten 330 ml de éter seco y a continuación se añaden 16,3 g (0,66 átomos-gramo) de virutas de magnesio. La mezcla resultante se calienta bajo reflujos y a continuación, mientras se mantiene el éter bajo reflujos, se vierten, gota a gota, 101 g (0,66 moles) de bromuro de n-pentilo. Una vez desaparecido todo el magnesio, la solución se diluye con un volumen igual de éter y se añaden entonces con agitación 96 g de cloruro de cadmio seco. La mezcla resultante se calienta durante 1 hora con ayuda de un baño de aceite, cuya temperatura se mantiene en la región de 40 C (reflujos del éter). El éter se elimina por destilación, mientras se reemplaza progresivamente con 350 ml de benceno anhidro, y se detiene la destilación cuando se alcanza una temperatura de 70 C. La mezcla de reacción se enfria sobre un baño de agua helada y a continuación se añade, gota a gota, una solución de 78 g (0,66 moles) de cloruro de monocloroacetilo en 150 ml de benceno seco. Durante la adición, la temperatura del medio de reacción se ajusta para que no exceda de 40 C. Se deja que la reacción tenga lugar durante 1 hora y a continuación se calienta la mezcla de reacción durante 2 horas y media por medio de un baño de aceite a 40 C.

Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 250 g de hielo y se añade a la misma 750 ml de

ácido sulfúrico N. La fase acuosa se recibe en benceno y la fase orgánica se trata sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fracción orgánica resultante se seca, se eliminan los disolventes y se efectúa la destilación con una columna Nester-Faust, después de haberse efectuado una primera rectificación con una columna Vigreux. Se recoge la fracción que pasa por el punto de 86,5-87°C/20 mm de Hg.

De este modo se obtienen 27 g de 1-cloro-2-heptanona en forma de un líquido límpido e incoloro, lo que representa un rendimiento del 28 %.

Espectro R.M.N. (CDCl_3): δ = 0,9 ppm (T) 3P (CH_3)
= 1,4 ppm (M) 6P (CH_2)
= 2,6 ppm (T) 2P (COCH_2)
= 4,2 ppm (S) 2P (CH_2Cl)

(b) Cloruro 2-oxo-heptil-trifenilfosfonio

En un matrás esférico de tres cuellos, de 250 ml, equipado con un condensador de agua, se vierten 12,25 g de 1-cloro-2-heptanona, preparada como anteriormente se ha descrito, y se añade entonces una solución de 26,7 g de trietnilfosfiná en 100 ml de cloroformo. La mezcla de reacción resultante se calienta durante 3 horas en un baño de aceite a 70°C (reflujo del cloroformo). Después de enfriar, el disolvente se elimina, el aceite residual así obtenido se recibe en 80 ml de acetona y entonces la solución así formada se colo-

ca en un refrigerador durante 12 horas. Los cristales obtenidos se filtran por succión, se lavan con un poco de acetona helada y se secan entonces bajo vacío.

5 De este modo, se obtienen 24 g de cloruro de 2-oxo-heptiltrifenilfosfonio en forma de un polvo blanco cristalino e higroscópico, lo que representa un rendimiento del 72 % aproximadamente.

10 La cromatografía de película fina del producto así obtenido muestra una mancha principal que tiene un valor Rf de 0,8 y tres manchas secundarias que tienen respectivamente los valores Rf de 0,85, 0,90 y 1,0, utilizando como disolvente una mezcla 40/40/19/1 de hexano/cloroformo/etanol/amoniaco.

(c) 1-trifenilfosforanilideno-2-heptanona

15 En un matrás esférico se introduce una solución de 30 g de cloruro de 2-oxo-heptil-trifenilfosfonio, preparado como antes se ha indicado, en 300 ml de cloroformo. Esta solución se trata primeramente con una solución acuosa de carbonato potásico y luego con una solución saturada de cloruro sódico. La mezcla de reacción se seca, se elimina el disolvente y el aceite residual así obtenido se recibe en aproximadamente 30 volúmenes de h-xano.

20

De este modo, se obtienen 17 g de 1-trifenilfosforanilideno-2-heptanona, en forma de cristales blancos, lo que representa un rendimiento del 62 % aproximadamente. La cro

25

matografía de película fina del producto así obtenido revela una mancha principal que tiene un Rf de 0,2 y una mancha secundaria que tiene un Rf de 0,5, utilizando como disolvente una mezcla 90/25/4 de benceno/dioxano/ácido acético.

5 C - Preparación de DL- ω -carbometoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona

(a) DL-piroglutamato de etilo

En un matr az esf erico, de tres cuellos, de 2 litros, equipado con un agitador mecánico y un condensador de agua por encima del cual se encuentra una trampa de cloruro cálcico, se vierten 900 ml de etanol absoluto y luego se añaden 100 g de  cido DL-piroglutámico y 10 g de ácido p-tolueno-sulf nico. El medio de reacción se calienta durante 16 horas por medio de un baño de aceite a 100 C. Después de enfriar, se eliminan aproximadamente 800 ml de alcohol y el residuo se recibe en 200 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con una solución acuosa al 20 % de carbonato potásico y luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secar, los disolventes se eliminan y se efectúa la destilación, recogiendo la fracción que pasa por 138 C/0,3 mm de Hg.

De este modo, se obtienen 90,2 g de DL-piroglutamato de etilo en forma de cristales blancos aglomerados, lo que representa un rendimiento del 74 % aproximadamente.

Espectro I.R. (KBr) : - NH en 3200 cm^{-1} (m)
- CO (éster) en 1735 cm^{-1} (F)
- CO-NH a 1700 cm^{-1} (F)

Espectro R.M.N. (CDCl_3): δ = 1,2 ppm (T) 3P (CH_3)
= 2,3 ppm (M) 4P (CH_2CH_2)
= 4,2 ppm (Q) 3P ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$ + CH
terciario)
= 7,2 ppm (S) 1P (NH)

(b) DL-5-hidroximetil-2-pirrolidinona

En un matr az esf erico de tres cuellos, de 1 litro, equipado con agitador mec anico, se introducen 340 ml de metanol y 330 ml de agua. La solución se enfría a 0 C por medio de criostato y se añaden a la misma 15,7 g de DL-piroglutamato de etilo, preparado como anteriormente se ha descrito, tras lo cual se añaden 22,8 g de borohidruro sódico en pequeñas porciones y la temperatura se mantiene en 0 C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se deja volver a la temperatura normal y se mantiene en este valor durante 24 horas. A continuación se efectúa una extracción continua con cloruro de metileno durante 44 horas. Los disolventes se eliminan y el aceite residual obtenido se recibe en dos volúmenes de acetona.

De este modo, se obtienen 9 g de DL-5-hidroximetil-2-pirrolidinona en forma de un polvo cristalino de color amarillo claro, lo que representa un rendimiento del 81 %.

P.F. : 65,5°C.

Espectro I.R. (KBr) : NH, OH en 3260 cm^{-1} (m)
3210 cm^{-1} (m)
CO en 1670 cm^{-1} (F)

5 (c) DL-2'-tetrahidropirani-5-oximetil-2-pirrolidinona

En un matr az esf erico de tres cuellos, de 1 litro, equipado con una trampa de cloruro c alxico y un agitador mec anico, se vierten 450 ml de cloruro de metileno seco sobre un tamiz de 4 A y se añaden luego 23 g de DL-5-hidroxi-
10 metil-2-pirrolidinona, preparado como antes se ha descrito, y 26 g de 2,3-dihidropirano recientemente destilado. Se vierte entonces, gota a gota, una solución de 600 mg de ácido p-toluenosulfónico en 120 ml de tetrahidrofurano anhidro. La reacción se deja tener lugar durante 90 minutos a temperatura
15 normal, tras lo cual se efectúa la neutralización a pH 6-7 con 10 ml de piridina y luego el medio de reacción se diluye a 1 litro con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua y a continuación con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fracción orgánica se seca, se eliminan los
20 disolventes y el aceite residual obtenido se recibe con un volumen igual de éter isopropilico. De este modo, se obtienen 30 g de DL-2'-tetrahidropirani-5-oximetil-2-pirrolidinona en forma de un polvo blanco, lo que representa un rendimiento del 75 % aproximadamente.

25 P.F. : 1 $^{\circ}$ fusión a unos 50°C.

2 $^{\circ}$ fusión a 82 - 95°C.

La observación de la fusión bajo un microscopio hace posible el distinguir dos variedades alotrópicas, una que funde a 45-46°C aproximadamente y la otra a 88-90°C aproximadamente. Se obtiene una separación parcial de estas dos variedades mediante recristalización de la mezcla inicial en cuatro volúmenes de éter isopropílico. En este caso, la primera cosecha consiste en cristales que funden alrededor de 88-90°C.

(d) DL-W-carbometoxi-1-hexil-2'-tetrahidropirani-5-oximetil-2-pirrolidinona

En un matríz esférico de tres cuellos, de 1 litro, equipado con entrada de nitrógeno, agitador mecánico y un condensador de agua, que tiene una trampa de cloruro cálcico, se introducen 100 ml de tolueno seco, 3,9 g (0,1 moles) de amina sódica y luego, gota a gota, una solución de 20 g de DL-2'-tetrahidropirani-5-oximetil-2-pirrolidinona, preparada como antes se ha descrito, en 300 ml de tolueno. El medio de reacción se calienta bajo reflujo durante 1 hora y luego, después de enfriar, se vierte en el mismo, gota a gota, una solución de 23 g (0,1 moles) de 7-bromoheptanoato de metilo, preparado como anteriormente se ha descrito en A (b), en 500 ml de tolueno seco. El calentamiento bajo reflujo tiene lugar durante 24 horas con ayuda de un baño de aceite a 120°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua helada, tiene lugar la decantación y la fase orgánica

resultante se lava con agua y luego con una solución acuosa de cloruro sódico. A continuación, se efectúa un secado y los disolventes se eliminan.

De este modo, se obtienen 32 g de DL-(L)-
5 carbometoxi-1-hexil-2'-tetrahidropiranyl-5-oximetil-2-pirrolidinona en forma de un aceite amarillo que es suficientemente puro para utilizarse a continuación como tal.

Rendimiento: 94 %

Espectro I.R. (película): ausencia de banda OH

10

CO (éster) en 1740 cm^{-1} (F)

CO (amida) en 1690 cm^{-1} (F)

(e) DL-(L)-carbometoxi-1-hexil-5-hidroximetil-2-pirrolidinona

En un matrás esférico de tres cuellos, de
250 ml, equipado con agitador mecánico, se vierten 130 ml de
15 metanol y a continuación 32 g de DL-(L)-carbometoxi-1-hexil-
2'-tetrahidropiranyl-5-oximetil-2-pirrolidinona, preparada
como anteriormente se ha descrito. La solución resultante se
enfria con un baño de agua helada y se añaden entonces 50 ml
de una solución de ácido clorhídrico N. Se deja que tenga lu-
20 gar la reacción durante 2 horas y media a temperatura ambien-
te, se elimina el metanol y se añaden 100 ml de cloruro de et-
ileno. La mezcla resultante se decanta y la fase orgánica se
lava, primero con una solución acuosa al 10 % de carbonato po-
tásico y luego con una solución acuosa saturada de cloruro só-
25 dico. Tiene lugar un secado y los disolventes se eliminan,

proporcionando así un aceite que se deja cristalizar en un refrigerador.

De este modo, se recogen 11,6 g de DL-(L)-carbometoxi-1-hexil-5-hidroximetil-2-pirrolidona en forma de un polvo casi blanco, lo que representa un rendimiento del 48 %.

La pureza del producto así obtenido es en general satisfactoria. Sin embargo, y si se desea, este producto se puede purificar por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, utilizando sucesivamente los siguientes eluyentes: cloruro de metileno, una mezcla 2/1 de cloruro de metileno/acetona, una mezcla 1/1 de cloruro de metileno/acetona y una mezcla 1/2 de cloruro de metileno/acetona.

La cromatografía de película fina del producto así obtenido revela tres manchas, siendo los valores R_f respectivos de las mismas de 0,4, 0,45 y 0,50, utilizando una mezcla 79/14/7 de benceno/metanol/ácido acético.

Espectro I.R. (CCl_4 , 5%): OH en 3350 cm^{-1}
CO (éster) en 1740 cm^{-1} (F)
CO-N en 1670 cm^{-1} (F)

(f) DL-(L)-carbometoxi-1-hexil-5-carboxaldehido-2-pirrolidinoaa

En un matríz esférico de tres cuellos, de 250 ml, equipado con un agitador mecánico, una trampa de cloruro cálcico y una entrada de nitrógeno, se introducen 60 ml de dimetilsulfóxido anhidro y 120 ml de benceno seco. Se aña-

den entonces 5,15 g (0,02 moles) de DL- ω -carbometoxi-1-hexil-
hidroximetil-2-pirrolidinona, preparado como anteriormente se
ha descrito, y 12,4 g (0,06 moles) de dicitclohexilcarbodiimida.
La mezcla resultante se enfria a 0°C con un baño de hielo y sal
y se añaden luego 1,06 ml (0,02 moles) de ácido dicloroacético.
Se forma rapidamente un precipitado blanco de dicitclohexilurea.
El medio de reacción se deja volver a temperatura ambiente en
la cual permanece mientras se agita durante 6 $\frac{1}{2}$ horas. En esta
etapa, el aldehido así formado se puede aislar mediante cual-
quiera de los dos métodos siguientes distintos:

- (1) se añaden 4,4 g de ácido oxálico y la reacción se deja tener lugar durante 30 minutos aproximadamente a 0°C, tras lo cual la sustancia así formada se filtra y el precipitado se lava con benceno y se diluye entonces a 300 ml con cloroformo. La solución resultante se neutraliza, por ejemplo, con piridina y el medio de reacción se trata con agua y luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Tiene lugar el secado, los disolventes se eliminan bajo vacío, para obtener finalmente 3 g de DL- ω -carbometoxi-1-hexil-5-carboxaldehido-2-pirrolidinona, en forma

de un aceite que puede utilizarse como tal o purificarse por cromatografía sobre una columna de gel de sílice.

5
10
15
20
25

(2) Se añaden 5 g de hielo y la reacción se deja que tenga lugar durante 15 minutos, tras lo cual la sustancia obtenida se filtra, el precipitado resultante se lava con un poco de benceno y los disolventes se separan bajo vacío. El aceite residual obtenido se recibe en unos cuantos ml de éter y la solución resultante se coloca en un refrigerador. La solución se filtra entonces, se lava con éter, se elimina el éter y el residuo así obtenido se recibe en 150 ml de cloroformo. La fase orgánica así formada se lava con agua y luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido por secado. Los disolventes se eliminan y se obtiene así 12 g de un aceite que contiene aproximadamente 3 g de dimetilsulfóxido, 4 g de dicitclohexilcarbodiimida y 5 g del aldehído requerido. Este aceite se puede utilizar como tal o purificado mediante cromatografía

fia sobre una columna de gel de sílice, utilizando los siguientes eluyentes: cloruro de metileno, una mezcla 3/1 de cloruro de metileno/acetona y una mezcla 1/1 de cloruro de metileno/acetona.

Espectro I.R. (CHCl_3) : CO (cetona) en 1670 cm^{-1} (F)
CO (éster) en 1730 cm^{-1} (F)

Espectro R.M.N. (CDCl_3) : cresta de aldehído en 9,7 ppm
cresta de éster en 3,7 ppm

10 (g) DL- ω -carboximetoxi-1-hexil-5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-il)-2-
pirrolidinona

En un matraz esférico de 3 cuellos, de 500 ml, equipado con un condensador de agua, un embudo de goteo y una entrada de nitrógeno, se vierten 120 ml. de dioxano anhidro, y a continuación se añaden 5 g (unos 0,02 moles) de DL- ω -carboximetoxi-1-hexil-5-carboxaldehído-2-pirrolidinina, preparada como antes se ha descrito. Se introduce entonces, gota a gota, una solución de 11 g (unos 0,03 moles) de 1-trifenilfosforanilideno-2-heptanona, preparada como se ha descrito anteriormente en B (c), disuelta en 240 ml de benceno seco. La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante 8 horas y media por medio de un baño de aceite a 90°C y luego, después de enfriar, se separan los disolventes bajo vacío. El aceite residual obtenido se recibe en unos cuantos ml de éter y la solución resultante se coloca en un refrigerador durante varios

15
20
25

días. El precipitado de óxido de trifenilfosfina se filtra entonces, se filtra por succión y se lava con éter. La solución resultante se recoge y se elimina en éter. De este modo se obtienen 18,5 g de un aceite que se purifica mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (700 g de sílice),
5 utilizando sucesivamente tracciones de 800 ml de los siguientes eluyentes: una fracción de cloruro de metileno, tres fracciones de cloruro de metileno/5 % acetato de etilo, cinco fracciones de cloruro de metileno/10 % acetato de etilo y dieciocho
10 fracciones de cloruro de metileno/20 % acetato de etilo. De este modo, se obtienen 5,5 g de DL- ω -carbometoxi-1-hexil-5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona, en forma de un aceite de color marrón, lo que representa un rendimiento del 79 % aproximadamente.

15 Espectro I.R. (CHCl₃ 10%) : CO (éster) en 1730 cm⁻¹ (F)
CO (cetona) en 1675 cm⁻¹ (F)
Espectro R.M.N (CDCl₃) δ : = 3,6 ppm (S) 3P (COOCH₃)
= 6 ppm a 7,3 ppm (M) 2P (HC=CH)

20 (h) DL- ω -carbometoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona

En un matraz esférico de tres cuellos, de 1 litro, equipado con agitador mecánico y una trampa de cloruro cálcico, se introducen 400 ml de dimetoxietano seco y se añaden luego 5 g (0,014 moles) de DL- ω -carbometoxi-1-hexil-5-(3'-
25 oxo-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona, preparada como antes

se ha descrito. La solución se enfria a 0°C por medio de un crióstato y se añaden en pequeñas porciones 1,09 g (0,028 moles) de borohidruro sódico. La reacción se deja que tenga lugar durante 45 minutos a 0°C y se añaden entonces cuidadosamente 50 ml de agua seguido por 100 ml de una solución acuosa al 2 % de ácido tartárico (pH final de la solución, 4 aproximadamente). El medio de reacción resultante se extrae varias veces con cloruro de metileno, se combinan las fases orgánicas y se lavan con agua y luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fracción orgánica se seca y se eliminan los disolventes. De este modo se obtienen 5 g de un aceite, se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (320 g de sílice), utilizando sucesivamente fracciones de 320 ml de los siguientes eluyentes: ocho fracciones de cloruro de metileno/20 % acetato de etilo y diez fracciones de cloruro de metileno/50 % acetato de etilo.

De este modo, se obtienen 2,7 g de DL- α -carbometoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona, en forma de un aceite incoloro, lo que representa un rendimiento del 54 % aproximadamente.

Este compuesto solo presenta una cresta única (nefroide) mediante cromatografía de película fina sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla 1/1 de cloroformo/acetato de etilo.

Rf 0,35 aproximadamente

Espectro I.R. (CHCl_3) : OH amplio en 3430 cm^{-1} (m) y
en 3600 cm^{-1} (F)
COO- en 1730 cm^{-1} (F)
-CO-N en 1670 cm^{-1} (F)

Espectro R.M.N. (CDCl_3) : $\delta = 0,9 \text{ ppm}$ (T) 3P ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$)
= $2,3 \text{ ppm}$ (S) 1P (OH intercambia-
ble con ácido tri-
fluoracético)
= $3,6 \text{ ppm}$ (S) 3P (COOCH_3)

EJEMPLO 2

Preparación de DL-(ω -carboxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona ó DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁

En un matraz esférico de tres cuellos ,
de 250 ml, equipado con agitador mecánico, se vierten 100 ml
de metanol y luego 2,6 g de DL-(ω -carbometoxi-1-hexil-5-(3'-
hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona, preparada como an-
tes se ha descrito.. La solución resultante se enfria a 0°C
con ayuda de un baño de agua helada y luego se introduce len-
tamente 40 ml de una solución de hidróxido sódico 0,5N. Se
deja que la reacción tenga lugar durante 2 horas y media a
temperatura ambiente, tras lo cual se añaden 20 ml de agua y
la solución acuosa resultante se lava con una solución acuosa
al 25 % de ácido clorhídrico a un pH de 2, después de lo cual
tiene lugar la extracción varias veces con acetato de etilo.

Las fases orgánicas obtenidas se combinan y se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, tras lo cual se seca y se eliminan los disolventes.

5 De éste modo se obtienen 2,1 g de la DL- ω -carboxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona ó DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁ requerida, en forma de un gel higroscópico parcialmente cristalizado, lo que representa un rendimiento del 85 % aproximadamente.

10 La cromatografía con una película fina de gel de sílice y utilizando, como eluyente, una mezcla 90/25/4 de benceno/dioxano/ácido acético, muestra una mancha principal de Rf = 0,33 y dos manchas secundarias de valores Rf de 0,39 y 1 respectivamente.

15 Espectro I.R. (CHCl₃) : CO (ácido) en 1710 cm⁻¹ (F)
CO-N en 1665 cm⁻¹ (F)
Espectro R.M.N. (DMSOd₆) : espectro compatible

EJEMPLO 3

Preparación de DL- ω -carboetoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona

20 A - Preparación de 7-bromoheptanoato de etilo
(a) (5-acetoxipentil)-malonato de etilo

25 En un baño de hielo se enfria una suspensión de 4,8 g (0,2 moles) de hidruro sódico en 150 ml de benceno anhidro. Mientras se agita, se añaden gota a gota, 32,03 g (0,2 moles) de malonato de etilo en 150 ml de dime-

tilformamida. Después de esta operación, se mantiene la agi-
tación a temperatura ambiente durante 12 horas y se añaden
0,4 g. de yoduro potásico y 32,9 g de cloruro de 5-acetoxipen-
tilo (preparado de acuerdo con el método descrito en J. Am.
5 Chem. Soc., 1947, 69, 2581). La mezcla se calienta a 125 °C
durante 24 horas y se concentra entonces bajo vacío. El re-
siduo así formado se recibe en 100 ml de ácido sulfúrico al
5 %. A esta solución se añade un gramo de cloruro amónico y
500 ml de éter. Después de filtrar, el precipitado se lava
10 con éter y el filtrado se lava con agua saturada con cloruro
sódico. La fase acuosa se extrae de nuevo con 100 ml de clo-
ruro de metileno. Las fracciones orgánicas se secan sobre sul-
fato sódico y se concentran para proporcionar 35 g de (5-ace-
toxi-pentil)-malonato de etilo en forma de un aceite. Rendi-
15 miento: 60 % aproximadamente.

(b) 7-bromoheptanoato de etilo

Una mezcla de 57,6 g (0,2 moles) de (5-ace-
toxi-pentil)-malonato de etilo, preparado como antes se ha
descrito, y 100 ml de una solución acuosa al 48 % de ácido
20 bromhídrico, se refluje durante 20 horas y se concentra lue-
go por destilación a una temperatura interna de 120°C. El
residuo enfriado se recibe en éter. La solución etérea se la-
va con agua saturada con cloruro sódico y se seca. El éter
se elimina para proporcionar 38 g de un líquido viscoso os-
25 curo (rendimiento 93 % aproximadamente) constituido por

ácido 7-bromoheptanoico en bruto. A este producto bruto se añaden luego 31 ml de etanol absoluto, 72 ml de benceno anhidro y 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. El medio de reacción se refluje con un sistema Dean-Stark durante 24 horas y luego se añaden 100 ml de benceno. La mezcla se lava con una solución al 10 % de bicarbonato sódico y luego con agua hasta neutralidad. La solución se seca, se concentra y el residuo oleoso se destila.

De este modo, se obtienen 35 g de 7-bromoheptanoato de etilo que resulta homogéneo en la cromatografía de capa delgada.

P.E.: 98°C. (bajo 1 mm/Hg)

Rendimiento: 82 % aproximadamente

Espectro R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,25 ppm (T) (CH_3)
= 4,15 ppm (Q) (CH_2OH)
= 2,3 ppm (T) ($\text{CH}_2\text{-CO-O}$)
= 3,4 ppm (T) ($\text{CH}_2\text{-Br}$)

B - Preparación de 1-trifenilfosforanilideno-2-heptanona

(a) 3-oxo-caprilato de etilo

A 48 g (2 moles) de hidruro sódico se añaden 250 ml de éter seco y 236 g (2 moles) de carbonato de etilo. Bajo reflujo, se añaden 114 g (1 mol) de 2-heptanona en 250 ml de éter, gota a gota y en un periodo de 7 horas, se mantiene el calentamiento durante 12 horas y el medio de reacción se enfría en un baño de hielo. A continuación, se añaden gota a gota 125 ml de ácido acético glacial, mientras

se mantiene un ligero reflujo, tras lo cual se introduce agua para disolver completamente el precipitado. La fase orgánica se decanta, se lava con una solución de bicarbonato sódico y luego con agua hasta neutralidad. La solución etérea, se
5 seca, se concentra y se destila.

De este modo, se obtienen 145,5 g de 3-oxo-caprilato de etilo, que hierve a 122-124°C bajo 20 mm de Hg.

Rendimiento: 78 % aproximadamente

$$n_D^{22} = 1,4320$$

10 Espectro R.M.N. : $\delta = 3,4$ ppm (-CO-CH₂-CO-)

(b) 1-cloro-2-heptanona

A 93 g (0,5 moles) de 3-oxo-caprilato de etilo, preparado como antes se ha descrito, y enfriado en un baño de hielo, se añaden, gota a gota, 200 ml de hidróxido
15 sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que desaparece el aceite sobrenadante (unas 7 horas). La solución se extracta con éter y la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 10 % lo que proporciona un precipitado blanco. Este precipitado se filtra por succión, se lava dos veces
20 con agua fría y se recristaliza en éter de petróleo, para dar 70 g (rendimiento 86 %) de ácido 3-oxo-caprílico (p.f. 73-74°C) en forma de escamas blancas. A una solución de 90 g (0,57 moles de éste ácido en 360 ml de cloruro de metileno, se añade, gota a gota . y a 25°C, 82,3 g de cloruro de tionilo disuelto
25 en 45 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agita durante

7 horas tras lo cual se deja en reposo a temperatura ambiente durante 65 horas. El disolvente se elimina y se destila el residuo.

5 De éste modo, se obtienen 81 g de 1-cloro-2-heptanona en forma de un aceite amarillo pálido que es homogéneo en la cromatografía de capa delgada.

P.E. : 86 - 87 °C (bajo 20 mm/Hg.)

$n_D^{25} = 1,4400$

Espectro R.M.N. : (CDCl₃) : $\delta = 4,1$ ppm (ClCH₂-CO-)
= 2,5 ppm (-CO-CH₂-)

10

(c) Cloruro de 2-oxo-heptil-trifenilfosfonio

Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 B, (b).

(d) 1-trifenilfosforanilideno-2-heptanona

15

Este compuesto se prepara siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 1 B (c).

C - Preparación de DL- ω -carboetoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona

(a) DL- ω -carboetoxi-1-hexil-2'-tetrahidropiranyl-5-oximetil-2-pirrolidona

20

Se calienta durante una hora una mezcla de 19,9 g (0,1 moles) de DL-2'-tetrahidropiranyl-5-oximetil-2-pirrolidinona, preparada como se ha descrito en el ejemplo 1 C (c), 3,9 g (0,1 moles) de amida sódica y 400 ml de tolueno seco. Después de enfriar, se añade gota a gota una solución

25

de 23,7 g (0,1 moles) de 7-bromoheptanoato de etilo, preparado como anteriormente se ha descrito, en 50 ml de tolueno seco. El medio de reacción se refluje durante 24 horas y se vierte luego en 500 ml de agua helada. La fase orgánica se lava con agua saturada con bicarbonato sódico y luego con agua pura hasta neutralidad. Después de secar, se eliminan los disolventes.

De este modo, se obtienen 32 g de DL- ω -carboetoxi-1-hexil-2'-tetrahidropiranyl-5-oximetil-2-pirrolidinona en forma de un aceite que es casi puro. Rendimiento: 90%.

Se lleva a cabo una purificación adicional por cromatografía sobre una columna de gel de sílice. Se efectúa una elución inicial con hexano para eliminar el 7-bromoheptanoato de etilo que no había reaccionado, y una segunda elución con benceno como eluyente, lo que proporciona el producto deseado con un grado de pureza muy elevado.

Rf . 0,55 (cromatografía de capa delgada con acetona/cloruro de metileno 20/80 como disolvente)

Espectro I.R. (película) : CO (éster) en 1735 cm^{-1}
CO (amida) en 1690 cm^{-1}
C-O-C en 1030 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3) : δ = 1,25 ppm ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$)
= 4,1 ppm ($\text{-CH}_2\text{-O}$)
= 4,6 ppm (O-CH-O)

(b) DL- ω -carboetoxi-1-hexil-5-hidroxiometil-2-pirrolidinona

Se agita a temperatura ambiente, durante

3 horas, una solución de 17,75 g (0,05 moles) de DL- ω -carbo-
etoxi-1-hexil-2'-tetrahidropiranyl-5-oximetil-2-pirrolidinona,
preparada como anteriormente se ha descrito, 100 ml de etanol
y 50 ml de ácido clorhídrico 1N. Se elimina el etanol bajo
5 vacío. El residuo se lava con agua, saturada con bicarbonato
sódico, y luego con 200 ml de agua pura. Después de secar, se
eliminan los disolventes, lo que proporciona 10 g de un aceite.
Este aceite se purifica por cromatografía sobre una columna
de gel de sílice y las impurezas se eliminan con cloroformo
10 como agente eluyente. La elución se efectúa entonces con una
mezcla 20/80 de acetona/cloruro de metileno como disolvente.

De este modo, se obtienen 9,2 g de DL- ω -
carboetoxi-1-hexil-5-hidroximetil-2-pirrolidinona en forma
de un aceite que es homogéneo en la cromatografía de capa del-
gada.
15

Rendimiento: 67 %

Rf = 0,8 (cromatografía de capa fina con benceno/metanol/ácido
acético 79/14/7 como disolvente)

Espectro I.R. (película) : OH en 3380 cm^{-1}

20 CO (éster) en 1730 cm^{-1}

CO (amida) en 1650 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3): δ = 1,25 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$)

= 4,1 (CH_2O)

= 4,3 (OH)

25 (c) DL- ω -carboetoxi-1-hexil-5-carboxaldehido-2-pirrolidinona

Se enfria a 0°C una mezcla de 5,42 g
(0,02 moles) de DL-(D)-carboetoxi-1-hexil-5-hidroxi-2-pirrolidinona, preparada como antes se ha descrito, 12,4 g de dicitclohexilcarbodiimida, 120 ml de benceno anhidro y 60 ml de dimetilsulfóxido anhidro. A esta mezcla se añade, gota a gota,
5 1,06 moles de ácido dicloroacético. Después de esta operación, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas y se añade en pequeñas fracciones, a 0°C, 4,4 g de ácido oxálico. La mezcla se deja reaccionar durante 30 minutos
10 a la misma temperatura y se filtra entonces. El precipitado se lava con tolueno y el filtrado se recibe con 300 ml de cloroformo. La solución cloroformica se lava con agua saturada con bicarbonato sódico y luego con agua destilada hasta neutralidad. Después de secar, los disolventes se eliminan bajo vacío.
15 El aceite así obtenido se recibe en 50 ml de éter. Después de filtrar, el filtrado se cromatografía sobre una columna de gel de sílice. Se efectúa una elución inicial con cloruro de metileno para eliminar impurezas (dicitclohexilcarbodiimida, dimetilsulfóxido, etc) y luego con una mezcla 20/80 de acetona/
20 cloruro de metileno.

De este modo, se obtienen 5 g de DL-(D)-carboetoxi-1-hexil-5-carboxaldehído-2-pirrolidinona en forma de un aceite de color marrón, que tiene una pureza del 94,1%.

Rendimiento: 92 %

Espectro I.R. (CHCl₃) : CO (éster) en 1730 cm⁻¹
CO (amida) en 1670 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (CDCl₃) : δ = 1,1 ppm (CH₃)
= 4,1 ppm (CH₂O)
= 4,9 ppm (OH enol)
= 9,65 ppm (CHO)

(d) DL- ω -carboetoxi-1-hexil-5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona

Se refluje durante 12 horas una mezcla de 5,38 g (0,02 moles) de DL- ω -carboetoxi-1-hexil-5-carboxaldehido-2-pirrolidinona, preparada como anteriormente se ha descrito, 7,08 g (0,02 moles) de 1-trifenilfosforanilidinerpo-2-heptanona preparada como antes se ha descrito, 120 ml de dioxano anhidro y 240 ml de benceno anhidro.

Los disolventes se eliminan bajo vacío y el aceite residual se recibe en 20 ml de éter. Después de filtrar, el filtrado proporciona 7 g de un aceite que cristaliza parcialmente después de dejarse reposar a temperatura ambiente. La realización de dos cromatografías sobre una columna de gel de sílice proporciona un aceite que contiene todavía impurezas aromáticas. Estas impurezas se eliminan por cromatografía sobre placas de gel de sílice utilizando como agente eluyente una mezcla 20/80 de acetona/cloruro de metileno (R_F = 0,8).

De este modo, se obtienen 6,5 g de DL- ω -carboetoxi-1-hexil-5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona (99% de pureza).

Rendimiento: 89%.

Espectro I.R. (CHCl_3) : CO (éster) en 1725 cm^{-1}
CO (amida y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$) en 1675 cm^{-1}
C = C en 1630 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3) : δ 0,9 ppm (CH_3)
= 1,25 ppm (CH_3 éster)
= 1,4 ppm (C_{11}N_2)
= 4,2 ppm ($\text{CH}_2\text{-O}$)
= 6,2 y 6,7 ppm ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}$)

(e) DL-W-carboetoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona o éster etílico de DL-8-aza-11-deoxi-PGE₁

Se enfría a 0°C una solución de 3,65 g (0,01 moles) de DL-W-carboetoxi-1-hexil-5-(3'-oxo-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona, preparada como antes se ha descrito, en 150 ml de dimetoxietano anhidro. A esta solución, se añaden en pequeñas fracciones 0,700 g de borohidruro sódico y la mezcla resultante se deja reaccionar a 3°C durante 2 horas. Después de esta operación, se añaden 10 ml de agua helada seguido por 20 ml de una solución al 2 % de ácido tartárico. La mezcla se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se lava varias veces con agua pura con el fin de eliminar las trazas de dimetoxietano y luego con agua saturada con cloruro sódico. Después de secar, los disolventes se eliminan bajo vacío proporcionando un residuo oleoso que contiene el producto deseado en una pureza del 98,8 %.

De este modo, se obtiene DL-W-carboetoxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona,

Rf = 0,33 (cromatografía de capa fina empleando como disolvente una mezcla 20/80 de acetona/cloruro de metileno).

Espectro I.R. (CHCl_3) : OH en 3420 cm^{-1}
CO (éster) en 1730 cm^{-1}
CO (amida) en 1670 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3): δ = 4,15 ppm (O-CH₂)
= 5,65 ppm (H C = C)
= 0,9 ppm (CH₃)
= 2,3 ppm (OH)

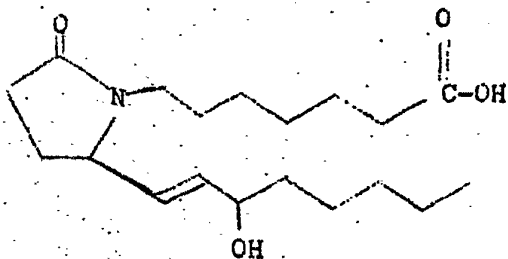
EJEMPLO 4

Al objeto de tratar afecciones del tracto respiratorio, se prepara un aerosol de acuerdo con las técnicas conocidas, que comprende como ingrediente activo 2 mg de DL- ω -carboxi-1-hexil-5-(3'-hidroxi-1'-octen-(E)-il)-2-pirrolidinona junto con un propulsor inerte y 10 g de etanol.

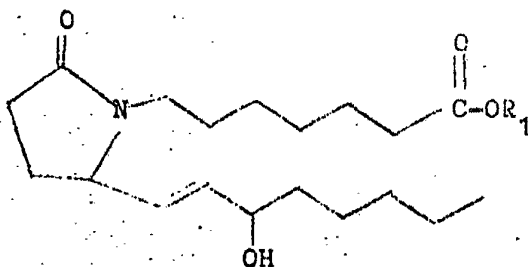
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar un derivado de prostaglandina, de fórmula:



caracterizado porque comprende saponificar un éster de fórmula general:



5 en la que R_1 representa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, en un medio alcohólico, con un álcali, e hidrolizar la sal de metal alcalino resultante del compuesto de fórmula II con un ácido fuerte, para formar el derivado de prostaglandina deseado.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el medio alcohólico es metanol.

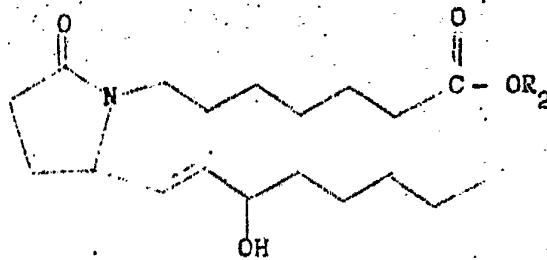
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el álcali es hidróxido sódico.

15 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido fuerte es ácido clorhídrico.

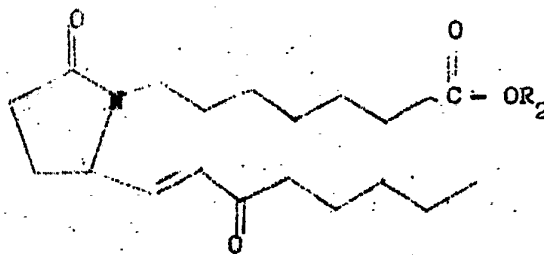
5.- Procedimiento según la reivindicación 1,

caracterizado porque R_1 representa metilo o etilo.

6.- Procedimiento para preparar derivados de prostaglandina de fórmula general:



5 en la que R_2 representa metilo o etilo, caracterizado porque comprende reducir una cetona de fórmula general:



10 en la que R_2 se define como anteriormente, con un agente reductor adecuado, en un medio inerte, para proporcionar el derivado de prostaglandina deseado.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el agente reductor es borohidruro sódico.

15 8.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el medio inerte es dimetoxietano.

9.- Procedimiento según la reivindicación 6,
caracterizado porque la reducción se efectúa a una tempe-
ratura entre 0 y +5°C.

5 10.- Procedimiento según la reivindicación 10,
caracterizado porque la temperatura es de 0°C.

11.- Procedimiento para preparar un derivado
de prostaglandina, tal y como queda sustancialmente descri-
to en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 51 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid,

20 MAR. 1976

L A B A Z.

L. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ
P. P. Firmado: L. GOMEZ ACEBO