

29 AGO.



PATENTE DE INVENCION

Ref: ICI CASE PH 23872/24625-SPAIN.

40 2 6 2 7

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados
del ácido prostanoico.

=====

Solicitante

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad in-
glesa, residente en Imperial Chemical House, Mill-
bank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

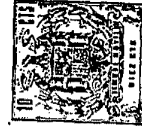
=====

El presente invento se refiere a un procedi-
miento para la obtención de derivados del ciclopen-
tano, y en particular se refiere a un procedimiento
para la obtención de dichos compuestos que son aná-
logos a aquellos compuestos naturales conocidos como

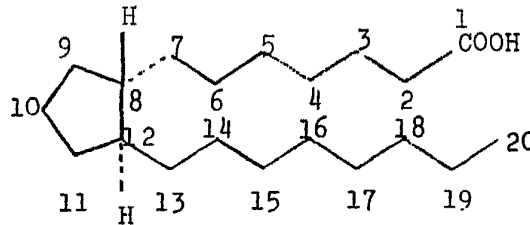
5.



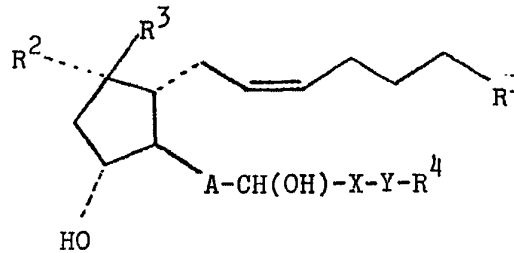
- prostaglandina F₂alfa y prostaglandina E₂, y que muestran un espectro similar de propiedades farmacológicas y que son útiles para propósitos también similares. La potencia relativa de los nuevos compuestos es, no obstante, con respecto a los efectos farmacológicos particulares distinta de aquella perteneciente a las prostaglandinas naturales mencionadas, y en particular son más potentes como agentes luteolíticos que las correspondientes prostaglandinas naturales. Es decir, los
5. análogos de prostaglandina obtenidos mediante el presente invento son más potentes que la prostaglandina natural F₂alfa, y los análogos de prostaglandina E₂ obtenidos por medio del presente invento son más potentes que la prostaglandina natural E₂. Los nuevos compuestos
10. son, de manera similar, más potentes como estimulantes del músculo liso uterino que las correspondientes prostaglandinas F₂alfa y E₂ naturales, y los análogos de prostaglandina E₂ obtenidos por medio del presente invento resultan particularmente valiosos en este sentido.
15. Los nuevos compuestos son, por lo tanto, ventajosos cuando se los emplea como contraceptivos, para la terminación de la preñez o para el control del ciclo estro, como hipotensivos o para el alivio del broncoespasmo.
20. Los nuevos compuestos obtenidos mediante el presente invento son también útiles para ser agregados al semen empleado en la inseminación artificial de animales domésticos, incrementándose así la proporción de resultados de inseminación, especialmente en cerdos.
25. Los derivados de ciclopentano que se describen aquí serán llamados derivados del ácido prostanoico de
- 30.



la fórmula que se muestra abajo y numerados de la manera indicada:



Conforme al invento, se obtiene un derivado del ácido prostanoico de la fórmula:



5. en la cual R^1 es un radical hidroximetilo o carboxilo, un radical alcoxicarbonilo de hasta 11 átomos de carbono, o un radical alcoxicarbonilo con 2 a 3 átomos de carbono que lleva como sustituyente un radical beta- o gama-dialquilamino en donde cada radical alquilo es de
10. 1 a 4 átomos de carbono, o un radical beta- o gama-pirrolidino, piperidino o morfolino; siendo tanto R^2 un radical hidróxido o un radical alcanoiloxi de 1 a 4 átomos de carbono y R^3 un átomo de hidrógeno, cuanto R^2 y R^3 juntos forman el radical oxo; X es un radical alquileno de
15. 1 a 3 átomos de carbono que lleva como sustituyentes radicales 0, 1 ó 2 alquilo, cada uno con 1 a 3 átomos de carbono; X es un átomo de oxígeno o azufre, un radical sulfinilo (-SO-) o un radical alquilimino (-Nalquil-) de hasta 4 átomos de carbono; y R^4 es un radical arilo, bencilo o furfurilo, que se encuentra insustituido así como
- 20.



- también sustituido por hidróxido o átomos de halógeno, radicales nitro o fenilo, radicales alquilo, alquenido, halógeno alquilo, alcoxi, alqueniloxi, o acilamino de 1 a 4 átomos de carbono o radicales dialquilamino en
5. donde cada alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono; conteniendo el compuesto entre 0 y 1 radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono sobre los átomos de carbono 2, 3 ó 4; y para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical carboxilo, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
10. Un valor apropiado para R^1 cuando es un radical alcóxicarbonilo de hasta 11 átomos de carbono, es por ejemplo, el radical metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo o n-deciloxicarbonilo.
15. Un valor apropiado para R^2 cuando es un radical alcanoiloxi de 1 a 4 átomos de carbono es, por ejemplo, el radical acetoxi o el radical propioniloxi.
- Un valor apropiado para X cuando es un radical alquileno de 1 a 3 átomos de carbono que lleva como sus sustituyentes radicales alquilo 0, 1 ó 2, cada uno con 1 a 3 átomos de carbono es, por ejemplo, un radical metileno, etileno o trimetileno que lleva 0, 1 ó 2 sustituyentes metilo, por ejemplo, los radicales metileno, etilideno, isopropilideno y trimetileno.
20. Un valor apropiado para Y cuando es un radical alquileneimino de hasta 4 átomos de carbono es, por ejemplo, el radical metilimino ($CH_3-N <$).
25. Un valor apropiado para A es el radical trans-vinileno.
30. Un valor apropiado para R^4 cuando es un radical



arilo, opcionalmente sustituido, es por ejemplo un radical fenilo o naftilo opcionalmente sustituido.

- Los átomos de halógeno sustituyentes adecuados en R^4 son, por ejemplo, cloro, bromo o fluoro. Los sustituyentes alquilo, alcoxi, alquenilo o alqueniloxi de 1 a 4 átomos de carbono apropiados en R^4 son, por ejemplo, los radicales metilo, t-butilo, alilo, metoxi o aliloxi. Los sustituyentes halógeno alquilo de 1 a 4 átomos de carbono adecuados en R^4 son, por ejemplo, los radicales cloroalquilo y fluoroalquilo, por ejemplo radicales trifluormetilo. Radicales dialquilamino apropiados en donde cada alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono, que pueden ser sustituyentes en R^4 son, por ejemplo, radicales dialquilamino en donde los dos radicales alquilo son los mismos, por ejemplo el radical dimetilamino.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los radicales arilo sustituidos adecuados son, por ejemplo, clorofenilo, cloronaftilo, bromofenilo, fluorofenilo, tolilo, xililo, metilnaftilo, t-butilfenilo, metilclorofenilo, trifluorometilfenilo, hidroxifenilo, metoxifenilo, metoxinaftilo, bifenililo, dimetilaminofenilo y tetrahidronaftilo.
- 20.

- Los radicales arilo preferidos contienen hasta 2 sustituyentes tal como se definiera anteriormente. Los valores particulares para R^4 son, por lo tanto, los radicales fenilo, bencilo, furfurilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-, 3- y 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2-, 3- y 4-fluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- y 3,5-diclorofenilo, 2-, 3- y 4-tolilo, 2,3-, 3,4- y 3,5-xililo, 4-t-butilfenilo, 3-alilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-hi-
- 25.
- 30.



droxifenilo, 2-, 3- y 4-metoxifenilo, 4-bifenililo, 3-di
metilaminofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 1-cloro-2-nafti
lo, 4-cloro-2-naftilo, 6-metil-2-naftilo, 6-metoxi-2-nafti
tilo y 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo.

5. Un valor apropiado para el radical alquilo de has
ta 4 átomos de carbono que puede hallarse presente como
un sustituyente en el átomo de carbono 2, 3 ó 4 es, por
ejemplo, el radical metilo.

10. Ejemplos de sales de adición básica son el amonio,
alquil-amonio conteniendo entre 1 y 4 radicales alquilo
cada uno con 1 a 6 átomos de carbono, alcanolamonio con
teniendo entre 1 y 3 radicales 2-hidroxietilo, y sales
de metales alcalinos, por ejemplo las sales de trietil-
amonio, etanolamonio, dietanolamonio, sodio y potasio.

15. Podrá observarse que los compuestos de la fórmula
I contienen por lo menos 5 átomos de carbono asimétricos,
es decir los átomos de carbono, 8,9,11,12 y 15, hallán-
dose las configuraciones de 4 de ellos, o sea los 8, 9,
11 y 12, especificados en la fórmula I, y que los átomos
de carbono 2, 3 y 4 pueden hallarse también asimétrica-
mente sustituidos, de manera que resulta claro que dichos
compuestos pueden existir bajo por lo menos dos formas
ópticamente activas. Debe entenderse que las propieda-
des útiles del racemato pueden estar presentes en grados
distintos en los isómeros ópticos, y que el presente in-
vento proporciona la forma racémica de los compuestos de
la fórmula I y cualquier forma ópticamente activa que
muestra las propiedades útiles anteriormente mencionadas,
siendo una cuestión de conocimiento general la manera
como pueden obtenerse las formas ópticamente activas así
- 20.
- 25.
- 30.



como la determinación de sus respectivas propiedades biológicas.

5. Debe también entenderse que la definición anterior incluye ámbos epímeros C-15 y que en todas las fórmulas químicas indicadas más adelante en esta descripción se halla implícita la misma estereoquímica fija en C-8, 9, 11 y 12 que la mostrada en la fórmula I.

10. Aún cuando ámbos epímeros C-15 de un compuesto obtenido mediante el presente invento poseen propiedades farmacológicas deseables, el epímero que es más polar sobre cromatografía en capa delgada resulta el más activo, por ejemplo en el ensayo luteolítico, y se prefiere por lo tanto los epímeros C-15 más polares.

15. Un grupo preferido de derivados del ciclopentano que se obtiene por medio de este invento, y debido a sus propiedades altamente luteolíticas o estimulantes del músculo liso, comprende aquellos compuestos en donde R^4 es un radical clorofenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo o naftilo insustituido, especialmente aquellos compuestos en donde R^1 es uno de los radicales carboxilo, metoxicarbonilo o hidroximetilo, y particularmente aquellos compuestos en donde R^4 es uno de los radicales 3- ó 4-clorofenilo, 2- ó 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo o naftilo insustituido. Un sub-grupo particularmente preferido comprende aquellos compuestos en donde R^1 es el radical carboxilo, metoxicarbonilo o hidroximetilo, R^2 es el radical hidróxilo y R^3 es un átomo de hidrógeno, o R^2 y R^3 juntos forman el radical oxo, A es un radical viniteno, X es uno de los radicales metileno o isopropilideno, Y es un átomo de oxígeno y R^4 es uno de los radicales

20.

25.

30.



3- ó 4-clorofenilo, 2- ó 4-fluorofenilo, 3-trifluorometilfenilo ó 2-naftilo, y opcionalmente pueden llevar un sustituyente metilo en el átomo de carbono 2.

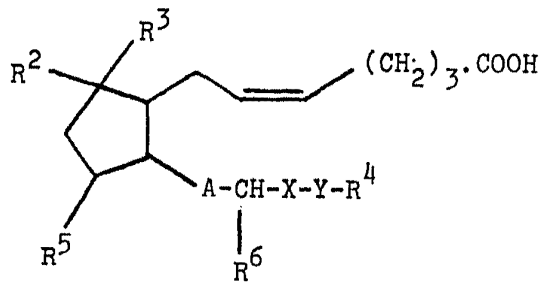
- Los compuestos obtenidos mediante el presente invento y que resultan particularmente preferidos son:
5. ácido 16-(4-fluorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, metil-16-(4-fluorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato,
 10. ácido 16-(2-fluorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, ácido 16-(4-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, metil-16-(4-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato,
 15. 16-(4-clorofenil)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienol, ácido 16-(3-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, metil-16-(3-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato,
 20. 16-(3-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-2-metil-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienol, ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico,
 25. ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, ácido 16-(4-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16,16-dimetil-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico y ácido 16-(4-clorofenoxi)-11alfa,15-dihidroxi-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-
 - 30.



trans-prostadienoico.

Conforme al presente invento los nuevos derivados del ciclopentano pueden ser preparados de la siguiente manera:

5. (a) para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical carboxilo, se hidroliza un compuesto de la fórmula:

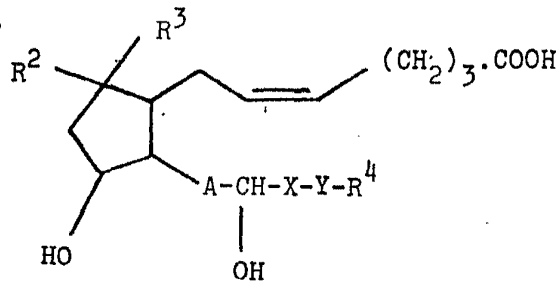


asi como un anhídrido mezcla del mismo, y en donde A, X, Y, R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados expresados, y R^5 y R^6 son individualmente un radical tetrahidropi-

10. ran-2-iloxi, o un radical aciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, luego de lo cual cuando se requiere una sal el producto es reaccionado con una base; ó

(b) para aquellos compuestos donde R^1 es un radical alcoxycarbonilo de 1 a 11 átomos de carbono, se hace

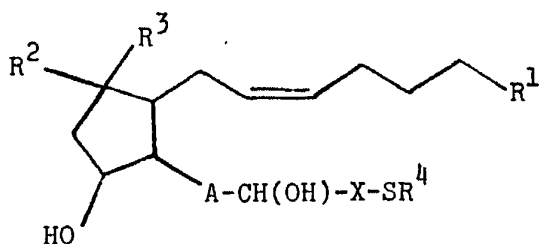
15. reaccionar un ácido de la fórmula:





en donde A, X, Y, R², R³ y R⁴ tienen los significados expresados, con un diazoalcano de la fórmula R⁷.N₂, donde R⁷ es un radical alquilo de 1 a 11 átomos de carbono; ó

5. (c) para aquellos compuestos donde R¹ es un radical alcóxicarbonilo de 1 a 11 átomos de carbono, se hace reaccionar una sal, tal como la sal de plata de un ácido de la fórmula II, con un haluro alquílico de 1 a 11 átomos de carbono, tal como ioduro de alquilo; ó
10. (d) para aquellos compuestos donde R¹ es el radical hidroximetilo e Y es un átomo de oxígeno o de azufre, o un radical alquilimino, se reduce un éster de la fórmula I en donde R¹ es un radical alcóxicarbonilo, tal como un radical alcóxicarbonilo de 1 a 11 átomos de carbono, mediante un hidruro metálico complejo, tal como el hidruro de litio y aluminio, ó
15. (e) para aquellos compuestos en donde Y es el radical sulfinilo, se oxida un compuesto tio de la fórmula:



20. en donde R¹, R², R³, R⁴, A y X tienen los significados definidos anteriormente, mediante un periodato de sodio.

Un anhídrido mezcla adecuado es aquél anhídrido mezcla con un ácido alcanico inferior, por ejemplo un ácido alcanico inferior de hasta 8 átomos de carbono, por ejemplo ácido acético.



- La hidrólisis en el proceso (a) puede realizarse bajo condiciones tanto acídicas cuanto básicas, por ejemplo en ácido acético acuoso, o en una solución acuosa o alcohólica de un carbonato de metal alcalino, tal como
5. carbonato de potasio en metanol, y puede ser llevada a temperatura ambiente o a una temperatura elevada de hasta 60°C.
- El material de partida de la fórmula II en donde A es un radical vinileno, e Y es un átomo de oxígeno o
10. azufre, empleados en el proceso del invento, puede obtenerse por reacción de la aldehida IV conocida (Ac = acetoilo ó p-fenilbenzoilo) con un fosfonato de la fórmula $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}+\text{O}.\text{-CH.CO.X.Y.R}^4$ (V) (que se preparan a partir del dimetil metilfosfonato y un éster de la fórmula
15. $\text{R}^4.\text{Y.X.COO}$ alquilo, en presencia de butil-litio), o con un fosforano de la fórmula $\text{Ph}_3\text{P:CH.CO.X.Y.R}^4$ (que se preparan a partir de trifenilfosfina y un compuesto de la fórmula $\text{R}^4.\text{Y.X.COCH}_2\text{I}$), para dar una cetona insaturada
20. VI. La cetona VI es reducida con borohidruro de zinc al correspondiente alcohol VII insaturado, y el grupo acilo protector es eliminado con carbonato de potasio en metanol para dar un diol VIII. El diol VIII es protegido bajo la forma de un éter bis-tetrahidropiraniilo y el anillo lactona es entonces reducido con hidruro de di-isobutil aluminio para dar un lactol X, o alternativamente el
25. diol VIII es reducido con hidruro de di-isobutil aluminio para dar un triol que puede ser acilado y selectivamente hidrolizado para dar el bis-éster lactona ($\text{X,R}^5=\text{R}^6=\text{acilo}$ xi). El lactol X es reaccionado con el anión ilido obtenido del bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfino y una
- 30.



base fuerte, para dar un ácido carboxílico de la fórmula II.

5. El material de partida de la fórmula II en donde A es un radical etileno, e Y es un átomo de oxígeno o azufre, empleado en el procedimiento del invento, puede ser obtenido hidrogenando una cetona VI insaturada en la presencia de un catalizador de paladio sobre carbón al 5 %, o con boruro de níquel, para dar una cetona saturada XI, y repitiendo el procedimiento descrito anteriormente con empleo de la cetona XI saturada en vez de la cetona VI insaturada.
- 10.

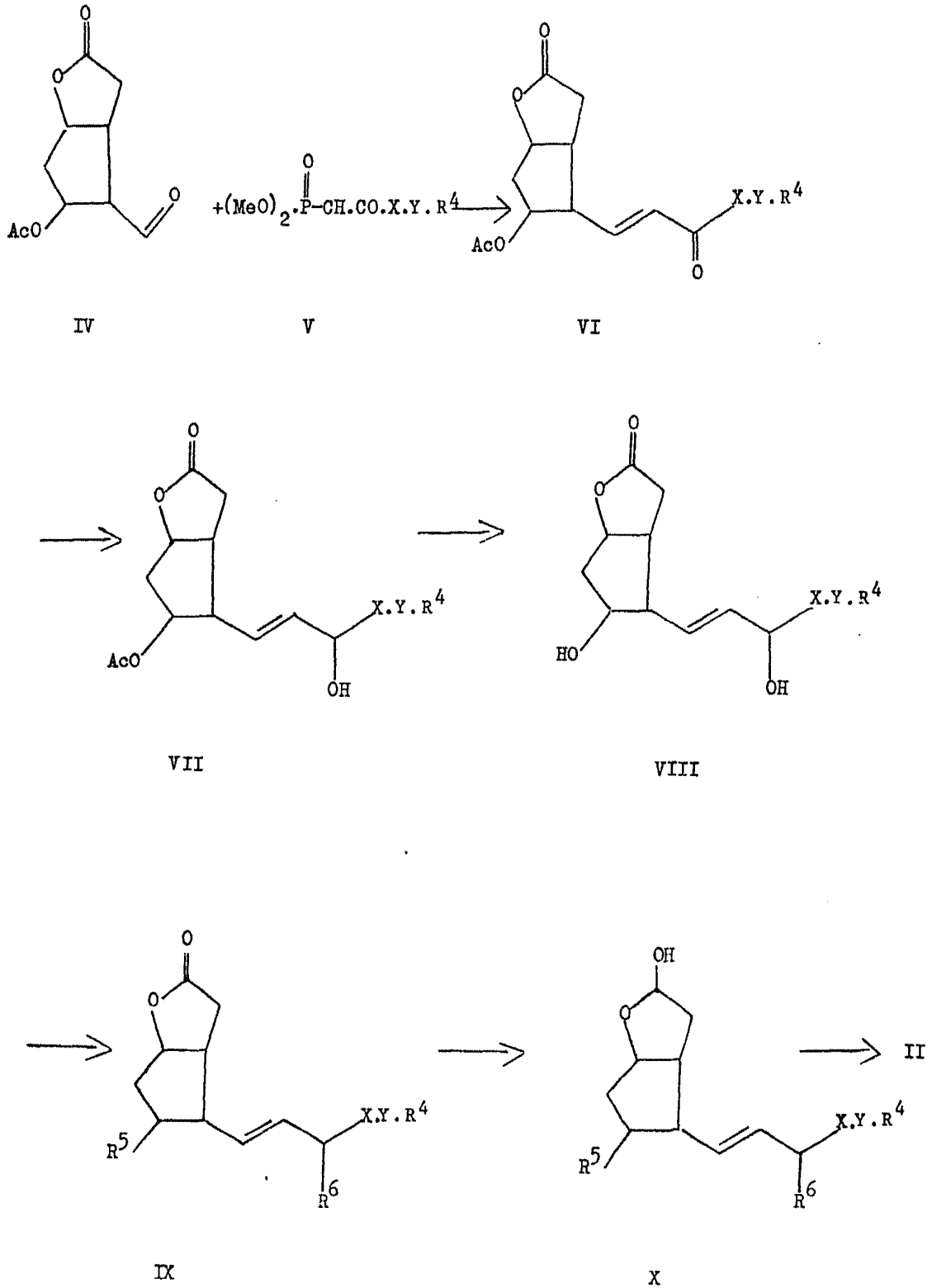
15. El material de partida de la fórmula II en donde R^2 es un radical alcanciloxi puede ser obtenido a partir del compuesto correspondiente en donde R^2 es un radical hidroxilo por acilación con un anhídrido ácido en piridina para dar un anhídrido 9-éster-1-mezclado.

20. El material de partida de la fórmula I, II ó III, en donde R^2 y R^3 forman juntos el radical oxo, puede ser obtenido a partir del correspondiente material de partida de la fórmula II, en donde R^2 es hidróxido y R^3 es hidrógeno, por oxidación con un reactivo Jones' (ácido crómico en acetona), seguido, según se requiera, por hidrólisis de los grupos protectores tetrahidropiraniilo y esterificación del grupo ácido carboxílico.

25. Debe, naturalmente, entenderse que un compuesto ópticamente activo logrado mediante el invento puede ser obtenido tanto por resolución del racemato correspondiente, cuanto llevando a cabo la reacción anteriormente descrita partiendo desde un intermedio activo, por ejemplo
30. un aldehído ópticamente activo de la fórmula IV (Ac=ace-



tilo ó p-fenilbenzoilo.





Ac representa un radical acilo.

Tal como se expresara anteriormente, los compuestos obtenidos por medio de este invento poseen un perfil de propiedades farmacológicas que difiere de

5. aquél correspondiente a las prostaglandinas naturales F_2 alfa y E_2 . Así, por ejemplo, el ácido 16-(4-fluorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico es aproximadamente 200 veces más activo que la prostaglandina F_2 alfa en un ensayo luteolítico realizado en el lechón (dosaje oral)
10. y aproximadamente 10 veces la actividad estimulante del músculo liso que tiene la prostaglandina F_2 alfa.

Como se dijera anteriormente, los compuestos obtenidos mediante este invento son útiles, por ejemplo,

15. para inducir las contracciones durante el parto y para estos fines se emplean de la misma manera que la conocida en el uso de las prostaglandinas E_1 y E_2 , naturales, es decir, administrando una solución sustancialmente acuosa y estéril conteniendo entre 0,01 a 10 $\mu\text{g/ml}$,
20. preferentemente 0,01 a 1 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto activo, mediante infusión intravenosa hasta que comienza el parto. También, para estos fines, pueden emplearse los compuestos obtenidos mediante este invento en combinación, o concurrentemente, con un estimulante uterino, por ejemplo
25. oxitocina, por la misma manera que se emplea comúnmente la prostaglandina F_2 alfa en combinación, o concurrentemente, con oxitocina para la iniciación del parto.

Cuando uno de estos compuestos debe emplearse para el control del ciclo estro en animales, puede ser utilizado en combinación, o concurrentemente, con una gona-

- 30.



dotropina, por ejemplo PMSG (suero de gonadotropina de yegua preñada) o HCG (gonadotropina coriónica humana) para celerar la realización del ciclo siguiente.

5. De tal manera, pueden obtenerse composiciones farmacéuticas o veterinarias que comprenden un derivado del ácido prostanoico obtenido mediante el presente invento, juntamente con un portador o diluyente farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

10. Las composiciones pueden hallarse bajo una forma adecuada para administración oral, por ejemplo tabletas o cápsulas bajo una forma adecuada para ser inhalada, por ejemplo un aerosol o una solución apropiada para aspersión, en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo soluciones o suspensiones estériles inyectables acuosas u oleosas, o bajo la forma de un supositorio adecuado para uso anal o vaginal. Como se expresara anteriormente, cuando el compuesto debe ser empleado para la inducción de contracciones durante el parto, una composición preferida es una solución inyectable, sustancialmente acuosa, estéril.
15. 20.

Estas composiciones pueden ser preparadas por medios convencionales y pueden incorporar excipientes también convencionales.

25. El invento queda ilustrado, pero no limitado, por los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

30. Una solución de 120 mg de ácido 9alfa-hidroxi-16-fenoxi-11alfa,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico en 1,5 ml de una mezcla 2:1 de ácido acético y agua, se agitó a 50°C



- durante 4 horas. Los solventes fueron evaporados, el residuo fué disuelto en 2 ml de solución de bicarbonato de sodio diluido acuoso y la solución fué extraída con 3 x 2 ml. de acetato de etilo, descartándose los extractos.
5. La solución acuosa fué acidificada a un pH 3-4 con ácido oxálico acuoso 2N y la solución acidificada fué extraída con 4 x 5 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con una mezcla 1:1 de salmuera saturada y agua, y luego fueron secados. Luego
10. de la evaporación del acetato de etilo, el residuo consistió de una mezcla de los epímeros C-15 del ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico. La cromatografía en capa delgada sobre placas de gel de sílice, comercialmente
15. provistas por Merck de Darmstadt, empleando una mezcla de 20:10:1 de benceno-dioxano:ácido acético como solvente revelador, separó a los epímeros C-15, que tenían valores R_F de 0,3 y 0,4 respectivamente. (En este ejemplo los valores R_F se refieren a placas de gel de sílice provistas
20. comercialmente por Merck de Darmstadt, y las manchas fueron detectadas sea mediante fluorescencia, o por aspersión de las placas con una solución de nitrato de amonio cérico en ácido sulfúrico). El espectro r.m.n. de cada isómero, en acetona deuterada, mostró las siguientes bandas características (valores δ):
25. 5.6-6.1, multiplete ancho, 5 protones aromáticos
4.2-4.8, multipletes anchos, 4 protones olefínicos
2.9-3.8, multipletes anchos, 3H, \underline{H} -C-O y 4 protones intercambiables.
30. El éter de bis-tetrahidropiraniilo empleado como ma



terial de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

- Se agregaron 69 ml de n-butil-litio en una solución en hexano 1,2M, a una solución de 10,3 g de dimetil metilfosfonato en tetrahidrofurano seco a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 10 minutos, se agregó por gotas 4,1 g de solución de fenilacetilcloruro en 20 ml de tetrahidrofurano seco, y la mezcla fué agitada durante 4 horas a -78°C . La mezcla de reacción fué neutralizada con ácido acético y los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo fué agitado con una mezcla de 100 ml de éter y 20 ml de agua, y la fase orgánica fué separada y lavada con salmuera. La solución fué secada, los solventes fueron evaporados y el residuo se destiló en un aparato de destilación a bulbo y a una temperatura de horno de 160°C y 0,1 mm de presión, para dar dimetil 2-oxo-3-fenoxipropilfosfonato.
- 5.
- 10.
- 15.

- Una solución de 1,01 g de dimetil 2-oxo-3-fenoxipropilfosfonato en 20 ml de 1,2-dimetoxietano seco a -78°C , fué tratada con 2,75 ml de n-butil-litio en una solución en hexano 1,2M, y la mezcla fué agitada durante 15 minutos. A esta mezcla se agregó 1,95 g de 4beta-formil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(p-fenilbenzoiloxi)-ciclopenteno[b]furano en 10 ml de 1,2-dimetoxietano, y al cabo de 1 hora la mezcla de reacción fué neutralizada con ácido acético glacial y todos los solventes fueron eliminados por evaporación bajo presión reducida y a temperatura inferior a 35°C . El residuo fué cromatografiado sobre Florisilo empleando soluciones de acetato de etilo en cloruro de metileno como eluyente, para dar el produc-
- 20.
- 25.
- 30.



to de cetona insaturada como un sólido blanco. $\angle R_F = 0,6$ (1:1 acetato de etilo/benceno) \int .

5. A una solución de 500 mg de la cetona insaturada en 20 ml de 1,2-dimetoxietano seco a 0°C se agregó 1,5 ml de una solución 0,5M de borohidruro de zinc en 1,2-dimetoxietano. La mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agregó solución saturada de tartrato ácido de sodio hasta que cesó la efervescencia. Se agregaron 100 ml de acetato de etilo, la capa orgánica fué separada, lavada con una mezcla 1:1 de salmuera saturada y agua, y luego secada. Los solventes fueron evaporados para dar una mezcla de alcoholes insaturados epiméricos. $\angle R_F = 0,3$ (1:1 acetato de etilo/benceno) \int .
10. La mezcla de 500 mg de alcoholes insaturados epiméricos fué agitada vigorosamente durante 2 horas con 140 mg de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado en 10 ml de metanol. Se agregaron 2,1 ml de ácido clorhídrico 1N, seguido de 50 ml de acetato de etilo. La capa orgánica fué separada, lavada sucesivamente con solución saturada del bicarbonato de sodio y salmuera saturada, secada, y los solventes se evaporaron. El residuo fué cromatografiado en 20 g de Florisil. La elución con éter eliminó los sub-productos y la subsiguiente elución con acetato de etilo dió una mezcla de los dioles epiméricos C-15 ($R_F = 0,2$ -acetato de etilo).
15. A una solución de 316 mg de los dioles epiméricos en 3 ml de cloruro de metileno bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron sucesivamente 1,2 ml de 2,3-dihidropirano redestilado y una solución de ácido tolueno-p-
- 20.
- 25.
- 30.



sulfónico anhídrido en tetrahidrofurano (0,1 ml de una solución al 1 %).

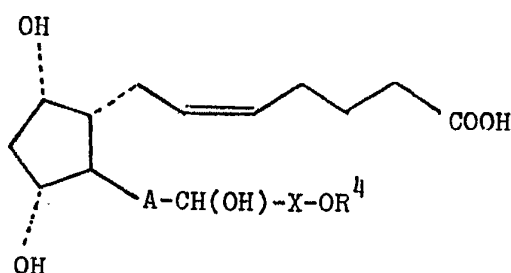
5. Al cabo de 10 minutos, se agregaron 3 gotas de piridina, seguidas de 50 ml de acetato de etilo. La solución fué lavada sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio saturada y salmuera saturada, y luego fué secada. La evaporación de los solventes dió una mezcla de éteres epímeros bis-tetrahidropiraniolo como un aceite claro. ($R_F = 0,6$ -acetato de etilo).
10. A una solución de 420 mg de los éteres epiméricos bis-tetrahidropiraniolo en 10 ml de tolueno seco bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C , se agregó 1 ml de una solución 2,2 mol/ml de hidruro de di-isobutilaluminio en tolueno. Al cabo de 15 minutos la reacción
15. fué amortiguada por la adición por gotas de 3 ml de metanol y luego de 15 minutos más a temperatura ambiente se agregaron 25 ml de una mezcla 1:1 de salmuera saturada/agua, y la mezcla fué extraída por acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto fué lavado con salmuera saturada, secado, y los solventes fueron evaporados para dar
20. una mezcla de epímeros del 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-hidroxil-4beta- $\left[4\text{-fenoxil-3-(tetrahidropiraniol-2-iloxil)-1-trans-butenil}\right]$ -5alfa-(tetrahidropiraniol-2-iloxil)ciclopenteno $\left[6\right]$ furano. ($R_F = 0,4$ -1:1 acetato de etilo/benceno).
25. Se calentó 1,11 g de bromuro de (4-carboxibutil) trifenilfosfonio finamente pulverizado a 100°C bajo vacío durante 1 hora. El recipiente de reacción evacuado fué
30. llenado con una atmósfera de nitrógeno seco, el sólido fué disuelto en 5 ml de dimetilsulfóxido y la solución se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución se



- agregaron 2,35 ml de una solución 2M de metanosulfinilmetilsodio en dimetilsulfóxido, por gotas seguida de 400 mg de una solución de la mezcla de epímeros del éter ciclopenteno/furan bis-tetrahidropiraniilo en una
5. mezcla de 10 ml de dimetilsulfóxido y 2 ml de benceno. La solución fué agitada durante 3 horas y el solvente se eliminó por evaporación bajo presión reducida a una temperatura inferior a 40°C. El residuo fué agitado con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo y la fase
10. acuosa fué separada, extraída 2 x 10 ml de acetato de etilo y los extractos fueron descartados. La solución acuosa fué acidificada a pH 3-4 con ácido oxálico acuoso 2N, y extraída con una mezcla de partes iguales de éter y éter de petróleo (p.e. 40-60°C) (5 x 10 ml). La
15. fase orgánica fué separada, lavada con salmuera saturada y secada. La evaporación de los solventes dió ácido 9 α -hidroxi-16-fenoxi-11 α ,15-bis(tetrahidropirani-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico como un aceite claro. (R_F = 0,5-acetato de etilo).
20. Ejemplo 2
- Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1, empleando el reactivo fosfonato adecuado, para dar los compuestos que se indican más abajo. Los productos fueron identificados por espectroscopía de r.m.n. y se caracterizan más abajo tanto por su valor R_F sobre cromatografía en capa delgada, cuanto por una cuidadosa medición de masa por medio de espectrometría de masa sea del ión molecular o del ión (M^+ -metilo), cualesquiera sea el más apropiado del derivado tetra(trimetilsililo),
25. que es preparado agregando al compuesto cuya masa debe
- 30.



5. medirse, bis-trimetilsilil-trifluoroacetamida conteniendo 1 % de trimetilolorosilano (Regisil-marca registrada) y dejando la mezcla durante 1 hora. En algunos casos, el reactivo fosfonato o la cetona intermedia insaturada han sido caracterizados y también se proporciona la información apropiada para estos compuestos.



Nº	R ⁴	A	X
1	fenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
2	fenilo	-CH:CH-	-CH(CH ₃)-
3	fenilo	-CH:CH-	-C(CH ₃) ₂ -
4	fenilo	-CH:CH-	-(CH ₂) ₃ -
5	bencilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
6	2-naftilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
7	4-clorofenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
8	4-clorofenilo	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
9	3-clorofenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
10	2-clorofenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
11	2,4-diclorofenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
12	4-bromofenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
13	4-fluorofenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
14	4-tolilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
15	3-tolilo	-CH:CH-	-CH ₂ -



Nº	R ⁴	A	X
16	4-t-butilfenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
17	3-trifluorometilfenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
18	4-metoxifenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
19	2-metoxifenilo	-CH:CH-	-CH ₂ -
20	4-bifenililo	-CH:CH-	-CH ₂ -

Nº	Isómero ^x	Espectro de masa		Fosfonato p.e. (°C/ mm)	Enona p.f. (°C)
		Encontrado	Calculado		
1	mp	M ⁺ =678.3610	678.3625	178-185/0,05	155-158
	lp	M ⁺ =678			
2	mp	M ⁺ -CH ₃ =677.3540	677.3545	175/0,2	-
	lp	M ⁺ =692	692		
3	mezcla	M ⁺ -CH ₃ =691.3660	691.3703	130/0,1	-
4	mp	M ⁺ =706.3921	706.3938	166-168/0,1	120-122
	lp	M ⁺ =706			
5	mezcla	M ⁺ =692.3753	692.3781	170/0,1	99-101
6	mp	M ⁺ =728.3744	728.3781	p.f.=85-86°C	185-187
7	mp	M ⁺ -CH ₃ =697.2948	697.3001	170-173/0,1	132-135
	lp	M ⁺ =712	712		
8	mp(a)	M ⁺ =714.3399	714.3391	170-173/0,1	132-135
	lp(a)	M ⁺ =714			
9	mp	M ⁺ -CH ₃ =697.2297	697.3000	180/0,2	-
	lp	M ⁺ =712	712		
10	mp	M ⁺ =712.3216	712.3235	174-178/0,1	129-132
	lp	M ⁺ =712			



Nº	Isómero ^{3*}	Espectro de masa		Fosfonato p.e. (°C/mm)	Enona p.f. (°C)
		Encontrado	Calculado		
11	mp	M ⁺ -CH ₃ =731.2599	731.2609	-	136-138
12	mezcla	M ⁺ -CH ₃ =741.2485	741.2497	-	-
13	mp	M ⁺ =696.3468	696.3529	-	162
	lp	M ⁺ =696			
14	mezcla	M ⁺ =692.3738	692.3781	164/0,05	149
15	mp	M ⁺ =692.3752	692.3781	180/0,5	140-141
	lp	M ⁺ =692			
16	mezcla	M ⁺ =734.4213	734.4251	-	-
17	mp	M ⁺ =746.3467(b)	746.3499		115-117
	lp	c)			
18	mp	M ⁺ =708.3717	708.3731	-	-
	lp	M ⁺ =708			
19	mp	M ⁺ =708.3710	708.3731	-	-
	lp	M ⁺ =708			
20	mp	M ⁺ =754.3944	754.3938	p.f.=63-64°C	-
	lp	M ⁺ =754			

^{3*}mp = más polar, lp = isómero menos polar, cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice.

a) productos sintetizados desde respectivamente los intermedios enol más polares y menos polares.

5. b) R_F = 0,45 luego de 2 ensayos c.c.d. sobre gel de sílice con ácido acético al 5 % en acetato de etilo.

c) R_F = 0,50 luego de dos ensayos de c.c.d. sobre gel de sílice igual que para b).



En la fabricación de los compuestos 8, en donde A es un radical etileno, el intermedio de cetona insaturada es reducido a la cetona saturada de la manera siguiente:

5. Se disolvieron en 25 ml de etanol 360 mg del epímero más polar (epímeros en C-3 de la cadena lateral butenilo) del 4beta-(4-p-clorofenoxi-3-hidroxi-but-1-enil)-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(p-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno $\int_b \int$ furano y la solución se agregó
10. a boruro de níquel, previamente preparado desde 620 mg de acetato de níquel y 2,5 ml de una solución 1M de borohidruro de sodio. La mezcla se agitó con hidrógeno durante 3 horas y luego fué filtrada, y el filtrado se evaporó a sequedad para dar 4beta-(4-p-clorofenoxi-3-hidroxi-but-1-enil)-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(p-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno $\int_b \int$ furano, $R_F = 0,4$ (50 % acetato de etilo en tolueno). La cetona saturada fué entonces empleada, en vez de la cetona insaturada, en el resto del proceso descrito en el Ejemplo 1.
15. Ejemplo 3
20. A una solución del epímero C-15 más polar del ácido 16-(4-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico (15 mg) en 1 ml de metanol a 0°C, se agregó un exceso de una solución de diazometano en éter. Al cabo de 10 minutos los solventes fueron evaporados para dar un solo epímero
25. C-15 de metil 16-(4-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato como un aceite claro, $R_F = 0,3$ (acetato de etilo). El
30. espectro r.m.n. mostró las siguientes bandas caracterís-



tics (valores δ):

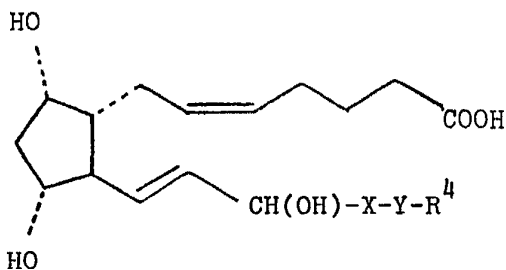
6.8-7.2, 4 protones aromáticos

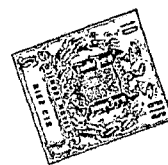
5.3-5.7, 4 protones olefínicos

3.6, COOCH_3

5. Ejemplo 4

- Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1, empleando el reactivo fosfonato adecuado, o un fosforano equivalente $\text{R}^4\text{CH}_2\text{CO}\cdot\text{CH}:\text{PPh}_3$ para dar los compuesto que se indican más adelante. Los productos fueron identificados por espectroscopía de r.m.n. y se caracterizan más abajo sea por sus valores R_f en cromatografía sobre capa delgada, o por una precisa medida de masa mediante espectrometría de masa del ión molecular del derivado adecuado totalmente protegido (trimetilsililo), el cual es preparado agregando, al compuesto cuya masa debe ser medida bis-trimetilsilil-trifluoroacetamida conteniendo 1 % de trimetilclorosilano (Regisil-marca registrada) y dejando a la mezcla durante 1 hora. En algunos casos, el reactivo fosfonato, o el intermedio de cetona insaturada, fueron caracterizados y también se proporcionan los datos para estos compuestos.
- 10.
- 15.
- 20.





Nº	R ⁴	X	Y	Otros sustituyentes en el ácido prosta-noico
21	fenilo	-CH ₂ -	-N(CH ₃)-	-
22	4-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂ -	-O-	-
23	4-clorofenilo	-CH ₂ -	-S-	-
24	3-fluorofenilo	-CH ₂ -	-O-	-
25	2-fluorofenilo	-CH ₂ -	-O-	-
26	3,4-diclorofenilo	-CH ₂ -	-O-	-
27	2,5-diclorofenilo	-CH ₂ -	-O-	-
28	2-tolilo	-CH ₂ -	-O-	-
29	2,3-xililo	-CH ₂ -	-O-	-
30	3,5-xililo	-CH ₂ -	-O-	-
31	2-cloro-4-metilfeni lo	-CH ₂ -	-O-	-
32	3-dimetilaminofeni- lo	-CH ₂ -	-O-	-
33	1-naftilo	-CH ₂ -	-O-	-
34	4-cloro-1-naftilo	-CH ₂ -	-O-	-
35	2-naftilo	-CH ₂ -	-O-	2-metilo
36	6-metil-2-naftilo	-CH ₂ -	-O-	-
37	6-metoxi-2-naftilo	-CH ₂ -	-O-	-
38	3-clorofenilo	-CH ₂ -	-O-	2-metilo
39	2,3-diclorofenilo	-CH ₂ -	-O-	-
40	2,6-diclorofenilo	-CH ₂ -	-O-	-
41	3,5-diclorofenilo	-CH ₂ -	-O-	-
42	4-cloro-3-metilfe- nilo	-CH ₂ -	-O-	-
43	3-metoxifenilo	-CH ₂ -	-O-	-
44	1-cloro-2-naftilo	-CH ₂ -	-O-	-
45	5,6,7,8-tetrahidro -2-naftilo	-CH ₂ -	-O-	-



Nº	Isómero (a)	Espectro de masa		Fosfonato p.e. (°C/mm)	Enona p.f. (°C)
		Encontrado	Calculado		
21	mp	$M^+ = 691.3994$	691.3940	(b)	145-150
	lp	691			
22	mp	$M-CH_3^+ = 725.3302$	725.3313	150/0,05	(c)
	lp				
23	mp	$M^+ = 728.2977$	728.3006	(b)	135-138
	lp				
24	mp	$M^+ = 696.3496$	696.3531	(d)	138-139
	lp	696			
25	mp	$M^+ = 696.3510$	696.3531	(e)	144
	lp	696			
26	mp	$M^+ = 746.2791$	746.2844	(f)	150-152
	lp	746			
27	mp	$M^+ = 746.2799$	746.2844	(g)	187-190
	lp	746			
28	mp	$M^+ = 692.3813$	692.3781	154-160/0,05	165-167
	lp	692			
29	mp	$M^+ = 706.3971$	706.3935	180/0,15	166-168
	lp	706			
30	mp	$M^+ = 706.3922$	706.3935	-	140-142
	lp	706			
31	mp	$M^+ = 726$	726	-	113-115
	lp	726			
32	mp	$M^+ = 721.4020$	721.4047	(b)	138-145
	lp	721			
33	mp	$M^+ = 728.3830$	728.3781	(h)	185-187
	lp	728			



Nº	Isómero (a)	Espectro de masa		Fosfonato p.e. (°C/mm)	Enona p.f. (°C)
		Encontrado	Calculado		
34	mp	$M^+ = 762.3356$	762.3388	(i)	(j)
	lp	762			
35	mp	$M^+ = 742.3946$	742.3937	p.f. 85-86	185-187
	lp	742			
36	mp	$M^+ = 742.3902$	742.3937	p.f. 71-72	153
	lp	742			
37	mp	$M^+ = 758.3910$	758.3887	p.f. 58-59	195
	lp	758			
38	mp	$M^+ = 726.3346$	726.3391	180/0,2	(k)
	lp	726			
39	mp	$M^+ - CH_3 = 731.2644$	731.2609	175/0,03	153-155
	lp	$M^+ - CH_3 = 731$			
40	mp	$M^+ = 746.2844$	746.2844	p.f. 89-90	140-142
	lp	746			
41	mp	$M^+ = 746.2829$	746.2844	p.f. 80-82	138-139
	lp	746			
42	mp	$M^+ = 726.3397$	726.3391	-	143
	lp	726			
43	mp	$M^+ = 708.3745$	708.3730	(1)	129-130
	lp	708			
44	mezcla	$M^+ = 762.3402$	762.3391	p.f. 61-62	195
45	mp(m)				
	lp(n)				



- (a) mp = más polar, lp = menos polar.
- (b) estos compuestos fueron sintetizados desde fosforano (no fosfonatos) hechos como se describe más adelante.
5. (c) $R_F = 0,5$ (acetato de etilo al 50 % en tolueno).
(d) $R_F = 0,2$ (acetato de etilo al 40 % en dicloruro de metileno).
(e) $R_F = 0,4$ (ácido acético al 5 % en acetato de etilo).
(f) $R_F = 0,3$ (acetato de etilo al 50 % en cloroformo).
10. (g) $R_F = 0,23$ (acetato de etilo al 50 % en cloroformo).
(h) $R_F = 0,3$ (acetato de etilo al 50 % en dicloruro de metileno).
(i) $R_F = 0,4$ (metanol al 10 % en acetato de etilo).
(j) $R_F = 0,8$ (acetato de etilo al 50 % en tolueno).
15. (k) $R_F = 0,6$ (acetato de etilo al 50 % en tolueno).
(l) $R_F = 0,4$ (acetato de etilo al 50 % en dicloruro de metileno).
(m) $R_F = 0,25$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo).
(n) $R_F = 0,30$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo).
20. (m) y (n); δ 6,8 (1H, aromático), 6,6 (2H, aromático), 5,4 (2H, olefínico y 5,7 (2H, olefínico).

La preparación de un fosforano, que puede ser empleado en vez de un fosfonato en la preparación de un derivado de ciclopentano conforme al invento, queda ejemplificada por la preparación de \int 3-(3-dimetilaminofenoxi)-acetoniideno \int -trifenilfosforano de la manera siguiente:

25. Se agregó 3,85 ml de una solución de 1.3M de n-butil-litio en hexano, a una solución de 685 mg de 3-dimetilaminofenol en 20 ml de dimetoxietano a -70°C bajo una
- 30.



atmósfera de nitrógeno. La solución fué dejada calentar hasta temperatura ambiente, se agregó una solución de 2,22 g de 3-iodoacetoniideno-trifenilfosforano en 100 ml de benceno, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla fué entonces diluida en 100 ml de tolueno, lavada con 2 x 50 ml de agua y secada, los solventes fueron evaporados y el residuo se trituroó con éter para dar $\left[3-(3\text{-dimetilaminofenoxi})\text{acetoniideno}\right]\text{trifenilfosforano}$, p.f. 110-115^o C.

10. De manera similar se prepararon los N-metilanilino (goma) y 4-clorofeniltio (p.f. 158.165^oC) fosforanos análogos.

Ejemplo 5

15. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 3, empleando el epímero C-15 más polar apropiado, en vez del epímero C-15 más polar del ácido 16-(4-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, para dar los siguientes ésteres metílicos como epímeros C-15 solos.

20. a) metil 16-(4-fluorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $R_f = 0,3$ (metanol al 5 % en tolueno) $\delta = 6.8-7.2$ (aromático), 5.3-5.7 (4 protones olefínicos), 3.6 (éster metílico).

25. b) metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $M^+ = 670.3542$ (calculado 670.3541).

30. c) metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-2-metil-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $M^+ = 684.3678$ (calculado 684.3697).



- d) metil 9alfa, 11alfa, 15-trihidroxi-16-(6-metil-2-naftiloxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $M^{\dagger} = 684.3739$ (calculado 684.3698).
5. e) metil 9alfa, 11alfa, 15-trihidroxi-16-(6-metoxi-2-naftiloxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $M^{\dagger} = 700.3681$ (calculado 700.3647).
- f) metil 16-(3-clorofenoxi)-9alfa, 11alfa, 15-trihidroxi-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,3$ (acetato de etilo), $M^{\dagger} = 654.2973$ (calculado 654.2995).
10. g) metil 9alfa, 11alfa, 15-trihidroxi-2-metil-16-(3-clorofenoxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,4$ (acetato de etilo), $M^{\dagger} = 668.3133$ (calculado 668.3151).

15. Ejemplo 6

Se trataron 20 mg del epímero C-15 más polar del ácido 16-(4-clorofenoxi)-9alfa, 11alfa, 15-trihidroxi-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis-13-trans-prostanoico con un exceso de amoniaco diluido acuoso para formar así la sal de amonio.

20.

El exceso de amoniaco fué evaporado bajo presión reducida, y el residuo se trató con una cantidad estequiométrica de nitrato de plata para formar la sal de plata. La sal de plata fué filtrada, luego secada, y disuelta en 0,5 ml de yoduro de n-butilo agitándose luego a la temperatura ambiente durante 1 hora.

25.

La solución fué extraída con acetato de etilo, el extracto de acetato de etilo fué evaporado a sequedad, y el residuo fué sometido a cromatografía sobre 1 gramo de Florisil empleando acetato de etilo al 50 % en

30.



tolueno como eluyente.

5. Se obtuvo n-butil 16-(4-clorofenil)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $M^{\dagger} = 696.3427$ (calculado 696.3464), $R_F = 0,4$ (acetato de etilo).

10. De manera similar pero empleando ioduro de etilo en vez de ioduro de n-butilo, se obtuvo etil 16-(4-clorofenil)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $M^{\dagger} = 668.3086$ (calculado 668.3151).

Ejemplo 7

15. Una solución del anhídrido mezcla de ácido acético y el epímero C-15 más polar del ácido 9alfa-acetoxi-16-(4-clorofenoxi)-11alfa,16-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienico (73 mg) en 2 ml de una mezcla 2:1 de ácido acético y agua, se agitó a 47°C bajo nitrógeno durante 4 horas. Los solventes fueron evaporados, el residuo fué disuelto en 2 ml de solución acuosa diluida de bicarbonato de sodio y la solución fué extraída con 3 x 2 ml de acetato de etilo. Los extractos fueron descartados, la solución acuosa fué acidificada a pH 3-4 con ácido oxálico acuoso 2N y la solución acidificada fué extraída con 4 x 5 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con una mezcla de 1:1 de salmuera saturada y agua, y luego fueron secados. Luego de evaporar el acetato de etilo, el residuo fué purificado mediante cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice empleando ácido acético al 3 % en acetato de etilo, para
- 20.
- 25.
30. dar el epímero C-15 más polar del ácido 9alfa-acetoxi-16



-(4-clorofenoxi)-11alfa,15-dihidroxi-17,18,19,20-tetra-
nor-5-cis-13-trans-prostadienoico, M^+ = 682.2942 (calcu-
lado 682.2944).

5. El éter bis-tetrahidropiraniilo empleado como ma-
terial de partida puede ser preparado de la siguiente ma-
nera:

10. Una solución del epímero C-15 más polar del ácido
9alfa-hidroxi-16-(4-clorofenoxi)-11alfa,15-bis(tetrahi-
dropirani-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-
-prostadienoico (70 mg) en 0,15 ml de una mezcla 2:1 de
piridina y anhídrido acético, fué mantenida a temperatu-
ra ambiente durante 16 horas. El material volátil fué
evaporado y al residuo se agregaron tres veces 10 ml de
ciclohexano y se hirvieron del mismo, dejando el anhídri-
do mezcla del ácido acético y del ácido 9alfa-acetoxi-16-
15. (4-clorofenoxi)-11alfa,15-bis-(tetrahidropirani-2-iloxi)-
17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico como
un aceite amarillo, $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ 1720, 1810 cm^{-1} .

Ejemplo 8

20. A una solución de 12 mg del ácido 9alfa-acetoxi-
16-(4-clorofenoxi)-11alfa,15-dihidroxi-17,18,19,20-tetra-
nor-5-cis-13-trans-prostadienoico en 1 ml de metanol a
0°C, se agregó un exceso de una solución de diazometano
en éter. Al cabo de 10 minutos, los solventes fueron
25. evaporados, el residuo fué disuelto en éter y la solución
fué tratada con 50 mg de hidruro de aluminio-litio. La
mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 1 hora,
el exceso de hidruro fué destruido mediante el agregado
de 1 ml de agua y la mezcla fué extraída con acetato de
30. etilo para dar 16-(4-cloro-fenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihi-



droxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienol, $M^{\dagger} = 698.3439$ (calculado 698.3441), $R_F = 0,2$ (acetato de etilo).

5. De manera similar se obtuvieron: 16-(3-clorofeno-
xi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-2-metil-17,18,19,20-tetra-
nor-5-cis-13-trans-prostadienol, $R_F = 0,15$ (acetato de
etilo), $M^{\dagger} = 712.3775$ (calculado 712.3597). 9alfa,11al-
fa,15-trihidroxi-16-(6-metil-2-naftiloxi)-17,18,19,20-te-
tranor-5-cis-13-trans-prostadienol, $R_F = 0,2$ (acetato de
10. etilo).

Ejemplo 9

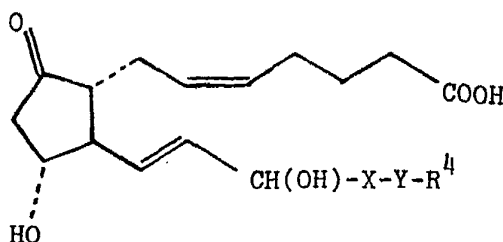
Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1 em-
pleando el reactivo fosfonato adecuado para dar:

15. a) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(4-hidroxifeno-
xi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadie-
noico, $R_F = 0,2$ y $0,3$ (ácido acético al 3 % en ace-
tato de etilo). $\delta = 6.82$ (4H, aromático), $5.3-5.7$
(4H, olefínico), $3.98-5.1$ (10H, $>CH.O-$ y protones
intercambiables); fosfonato, $R_F = 0,2$ (metanol al
20. 10 % en acetato de etilo; enona, p.f. $135-140^{\circ}C$).
- b) ácido 16-furfuril-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,
19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, $R_F =$
 $0,5$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo), $\delta =$
 7.5 (1H) y $6,3$ (2H) (protones furilo) $5.1-5.6$ (4H,
25. olefínico); fosfonato, p.e. $200^{\circ}C/0,2$ mm; enona, p.
f. $92-93^{\circ}C$.
- c) ácido 16-(3-alilfenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-
17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico,
 $M^{\dagger} = 718.3892$ (calculado 718.3938); fosfonato, $R_F =$
30. $0,32$ (acetato de etilo); enona p.f. $110-112^{\circ}C$.

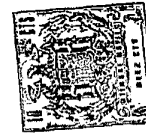


Ejemplo 10

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1, empleando el derivado del ácido 9-oxo prostanoico en vez del derivado del ácido 9alfa-hidroxi prostanoico, para dar los compuestos que se indican más abajo. Para la medición del espectro de masa, los ácidos fueron convertidos en metil ésteres con diazometano, el grupo 9-oxo fué protegido por conversión a la metoxima con metoxilamina, y, en donde era conveniente, los grupos hidroxilo en C-11 y C-15 se protegieron como los derivados trimetilsililo. El espectro r.m.n. se midió en acetona deuterada.



Nº	R ⁴	X	Y
46	fenilo	-CH ₂ -	-O-
47	fenilo	-CH(CH ₃)-	-O-
48	fenilo	-(CH ₂) ₃ -	-O-
49	1-naftilo	-CH ₂ -	-O-
50	2-naftilo	-CH ₂ -	-O-
51	4-clorofenilo	-CH ₂ -	-O-
52	4-clorofenilo	-CH ₂ -	-S-
53	3-clorofenilo	-CH ₂ -	-O-
54	2-clorofenilo	-CH ₂ -	-O-
55	4-clorofenilo	-C(CH ₃) ₂	-O-



Nº	R ⁴	X	Y
56	bromofenilo	-CH ₂ -	-O-
57	4-fluorofenilo	-CH ₂ -	-O-
58	3-fluorofenilo	-CH ₂ -	-O-
59	2-fluorofenilo	-CH ₂ -	-O-
60	2,4-diclorofenilo	-CH ₂ -	-O-
61	2,5-diclorofenilo	-CH ₂ -	-O-
62	3,5-diclorofenilo	-CH ₂ -	-O-
63	4-tolilo	-CH ₂ -	-O-
64	3-tolilo	-CH ₂ -	-O-
65	2-tolilo	-CH ₂ -	-O-
66	3,5-xililo	-CH ₂ -	-O-
67	4-cloro-3-metilfenilo	-CH ₂ -	-O-
68	2-clor-4-metilfenilo	-CH ₂ -	-O-
69	3-trifluorometilfenilo	-CH ₂ -	-O-
70	4-metoxifenilo	-CH ₂ -	-O-
71	2-metoxifenilo	-CH ₂ -	-O-
72	4-cloro-1-naftilo	-CH ₂ -	-O-

Nº	Isómero ³	Datos característicos
46	mezcla	R _F = 0,2 (acetona/ciclohexano/acetato de etilo 1:2:2) r.m.n. : δ 6,98-7.28 (5H, aromático), 5.48 (2H, olefina cis), 5.78 (2H, olefina trans) 3,5-4.5 (5H, >CH.O- y -COOH)
47	mezcla	M ⁺ = 589.3267 [calculado 589.3255 para éster metílico, 9-metoxima, 11,15-di-(trimetilsilil) derivado]. R _F =0,4 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo)



Nº	Isómero [®]	Datos característicos
48	mezcla	R _F = 0,3 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo)
49	mezcla	R _F = 0,4 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo), r.m.n.: protones aromáticos a δ 8.3-8.5 (1H), 7.7-7.9 (1H), 7.2-7.5 (4H) y 6.8-7.08 (1H)
50	mezcla	R _F = 0,3 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos a δ 7.7-7.8 (3H) y 7.1-7.5 (4H)
51	mp	M ⁺ = 609.2633 [calculado 609.2709 para éster metílico, 9-metoxima, derivado de 11,15-di(trimetilsililo)]. R _F = 0,4 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo)
52	mezcla	R _F = 0,5 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos a δ 7.3 (4H)
53	mp	R _F = 0,3 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos a δ 7.15 (1H) y 6.9 (3H)
54	mezcla	R _F = 0,4 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo)
55	mezcla	R _F = 0,5 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.28 (2H), 7.19 (2H) y 2 metilo en δ 1.25 y 1.30 (6H)



Nº	Isómero [¶]	Datos característicos
56	mezcla	M ⁺ = 509.1417 (calculado 509.1413 para éster metílico, 9-metoxima)
57	mezcla	R _F = 0,3 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos en δ 6.91 (2H) y 7.08 (2H)
58	mezcla	R _F = 0,3 (ácido acético al 2 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.25 (1H) y 6.65 (3H)
59	mezcla	R _F = 0,4 (ácido acético al 5 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.05 (4H)
60	mezcla	R _F = 0,4 (ácido acético al 0,25 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.12 (1H), 7.3 (1H) y 7.41 (1H)
61	mezcla	R _F = 0,34 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.3 (1H), 7.15 (1H) y 6.9 (1H)
62	mezcla	R _F = 0,34 (ácido acético al 3 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos en δ 6.9 (3H)
63	mezcla	R _F = 0,2 (ciclohexano/acetato de etilo/acetona, 2:2:1). r.m.n.: protones aromáticos en δ 6.7 (2H) y 7.1 (2H), y metilo en δ 2.28.



Nº	Isómero ^{3E}	Datos característicos
64	mezcla	<p>$R_F = 0,5$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo)</p> <p>r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.05 (1H) y 6,73 (3H), y metilo en δ 2.28.</p>
65	mezcla	<p>$M^+ = 589.3284$ [calculado 589.3254 para éster metílico, metoxima, derivado de di-(trimetilsililo)]. $R_F = 0,35$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo)</p>
66	mezcla	<p>$R_F = 0,2$ (ciclohexano/acetona/acetato de etilo 4:1:2).</p> <p>r.m.n.: protones aromáticos en δ 6.5 (3H) y metilos (6H) en 2.28</p>
67	mezcla	<p>$R_F = 0,5$ (ácido acético al 5 % en acetato de etilo)</p> <p>r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.2 (1H) y 6.85 (2H), y metilo en 2.3</p>
68	mezcla	<p>$R_F = 0,4$ (ciclohexano/acetato de etilo/acetona 4:2:1)</p> <p>r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.18 (1H) y 6.80 (2H), y metilo en 2.2</p>
69	mp	<p>$R_F = 0,5$ (ácido acético al 5 % en acetato de etilo)</p> <p>r.m.n.: protones aromáticos en δ 7.5 (1H) y 7.25 (3H)</p>
70	mezcla	<p>$R_F = 0,6$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo)</p>



Nº	Isómero*	Datos característicos
71	mezcla	$R_F = 0,65$ y $0,7$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo)
72	mezcla	$R_F = 0,4$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo) r.m.n.: protones aromáticos en δ 8.4 (1H), 8,15 (1H), 7.6 (3H) y 7.08 (1H)

* mp = más polar.

- Los derivados del ácido 9-oxo prostanoico empleados como materiales de partida pueden ser obtenidos por oxidación del correspondiente compuesto 9alfa-hidróxido, tal como se ejemplifica más abajo para la preparación del ácido 9-oxo-16-fenoxi-11alfa,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico:
5. A una solución de 270 mg del ácido 9alfa-hidroxi-16-fenoxi-11alfa,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico en 5 ml. de acetona a -10°C , se agregó un reactivo Jones' (ácido crómico en acetona), (0,163 ml). Al cabo de 15 minutos, se agregó una gota de isopropanol seguida de 20 ml de acetato de etilo. La solución fué lavada con salmuera saturada/agua 1:1, y luego fué secada. La evaporación de los solventes y la cromatografía del residuo sobre sílice, empleando éter/éter de petróleo (p.e. $40-60^{\circ}\text{C}$) en 1:1 como solvente de elución, dió el 9-oxo-bis(tetrahidropirani-éter), $R_F = 0,2$ (acetato de etilo al 50 % en tolueno).
- 10.
- 15.



Ejemplo 11

5. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 3, empleando ácido 11alfa,15-dihidroxi-16-(2-naftiloxi)-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, en vez del ácido 16-(4-clorofenoxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, para dar metil 11alfa,15-dihidroxi-16-(2-naftiloxi)-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoato, $R_F = 0,3$ (acetato de etilo).

10. Ejemplo 12

15. A una solución de 12 mg del ácido 16-(4-clorofeniltio)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico en 0,5 ml de metanol a 0°C, se agregó una solución de 5 mg de periodato de sodio en 0,5 ml de agua. Al cabo de 18 horas los solventes fueron evaporados y el residuo se extrajo con acetona para dar ácido 16-(4-clorofenilsulfinil)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico, $M^{\dagger} = 744.2918$ (calculado 744.2956), $R_F = 0,2$ (ácido acético al 3 % en acetato de etilo).

20. Ejemplo 13

	<u>% p/v</u>
25. ácido 16-(4-fluorofenoxi)-9alfa, 11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadienoico	0,003
Fosfato de sodio	2,90
Fosfato ácido de sodio	0,30
Agua para inyección	hasta 100



- Se disolvió el fosfato de sodio en aproximadamente 80 % del agua, seguido por el derivado del ácido prostadienoico y, una vez disuelto, el fosfato ácido de sodio. La solución fué llevada al volúmen requerido por el agua para inyección, y el pH fué controlado para mantenerlo entre 6,7 y 7,7. La solución fué filtrada para eliminar el material en partículas, esterilizada por filtración, y colocada en ampollas de vidrio neutro pre-esterilizadas bajo condiciones acépticas. Inmediatamente antes de su empleo, el contenido de una ampolla se diluye en cloruro de sodio B.P. para ser administrado como infusión endovenosa.
- 5.
- 10.

- El derivado de ácido prostadienoico puede, naturalmente, ser reemplazado por una cantidad equivalente de otro derivado prostanoico obtenido mediante el presente invento.
- 15.

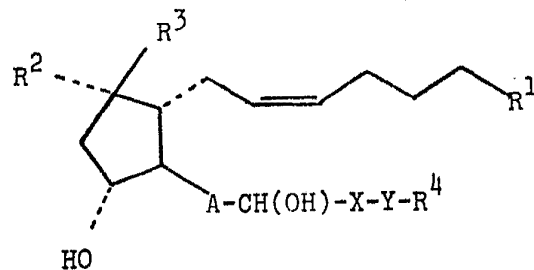
- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Inglaterra, con fechas y bajo los números siguientes: 11 de mayo de 1971, nº 14139/71, y 5 de enero de 1972, nº 396/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA
- 20.
- 25.
- 30.



OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANOICO; caracteri-
zándose por lo siguiente:

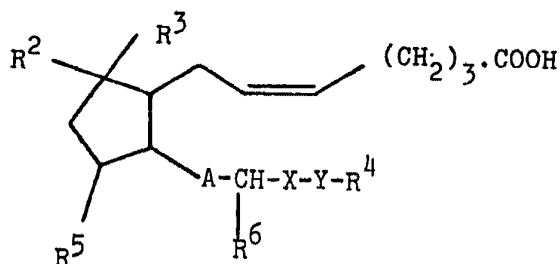
1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados
del ácido prostanoico, de fórmula:



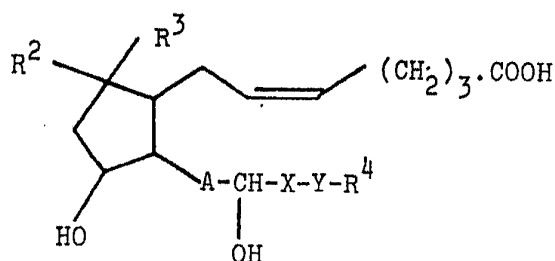
5. en la cual R^1 es uno de los radicales hidroximetilo o carboxilo, un radical alcóxicarbonilo de hasta 11 átomos de carbono y un radical alcóxicarbonilo de 2 a 3 átomos de carbono que lleva como sustituyente uno de los radicales beta- y gama-dialquilamino en los cuales cada radical alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, así como puede llevar como sustituyente también uno de los radicales beta- gama-pirrolidino, piperidino y morfolino; pudiendo R^2 ser uno de los radicales hidróxido y alcanciloxi de 1 a 4 átomos de carbono y R^3 un átomo de hidrógeno, mientras que R^2 y R^3 pueden también formar el radical oxo; A es uno de los radicales etileno y vinileno; X es un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono que lleva como sustituyentes radicales alquilo en número de 0 hasta 2, cada uno con 1 a 3 átomos de carbono; Y es un átomo elegido entre los de oxígeno y azufre, así como también puede ser un radical sulfinilo (-SO-) y alquilimino (-Nalquil-) de hasta 4 átomos de carbono; y R^4 es uno de los radicales arilo, bencilo y furfurilo que se encuentran insustituídos pero que también pueden estar sustituidos por átomos de halóge
- 10.
- 15.
- 20.



- no, y los radicales hidróxido, nitro y fenilo, y los radicales alquilo, alqueniilo, halogenoalquilo, alcoxi, alqueniiloxi y acilamino de 1 a 4 átomos de carbono y radicales dialquilamino en los cuales cada alquilo tiene entre 1 y 3 átomos de carbono; cuyo compuesto contiene entre 0 y 1 radical alquilo de hasta 4 átomos de carbono en los átomos de carbono 2, 3 ó 4, indistintamente; y para aquellos compuestos en donde R¹ es un radical carboxilo, las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables;
5. caracterizado porque (a) para aquellos compuestos en donde R¹ es un radical carboxilo, se hidroliza un compuesto de la fórmula:
- 10.



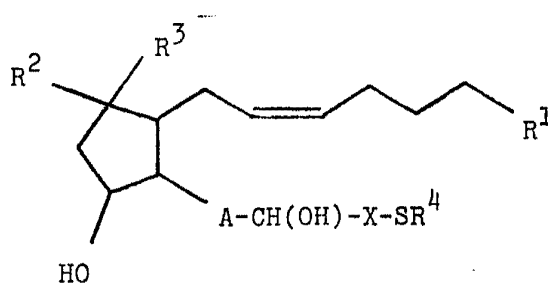
- así como un anhídrido mezcla del mismo, en donde A, X, Y, R², R³ y R⁴ tienen los significados anteriormente expresados, y R⁵ y R⁶ son individualmente uno de los radicales hidropirán-2-iloxi y aciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, tras lo cual en el caso de requerirse una sal, el producto se reacciona con una base;
15. (b) para aquellos compuestos en donde R¹ es un radical alcóxicarbonilo de 1 a 11 átomos de carbono, se hace reaccionar un ácido de fórmula:
- 20.



III

en la cual A, X, Y, R², R³ y R⁴ tienen los significados anteriormente expresados, con un diazoalcano de la fórmula R⁷.N₂, en donde R⁷ es un radical alquilo de 1 a 11 átomos de carbono,

5. (c) para aquellos compuestos en donde R¹ es un radical alcóxicarbonilo con 1 a 11 átomos de carbono, se hace reaccionar una sal de un ácido de la fórmula II con un haluro de alquilo con 1 a 11 átomos de carbono;
- (d) para aquellos compuestos en donde R¹ es el radical hidroximetilo e Y es un átomo de oxígeno o azufre, indistintamente, así como un radical alquilimino, se reduce un éster de la fórmula I en la cual R¹ es un radical alcóxicarbonilo con 1 a 11 átomos de carbono;
10. (e) para aquellos compuestos en donde Y es el radical sulfinilo, se oxida un compuesto tio de la fórmula:
- 15.



IV

en donde R¹, R², R³, R⁴, A y X tienen los significados de finidos anteriormente.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

29 AGO. 1972



racterizado porque la hidrólisis se realiza en una solución acuosa o alcohólica, indistintamente, de un carbonato de metal alcalino.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza con una solución de carbonato de potasio en metanol.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de un ácido de la fórmula II, es la sal de plata.

10. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el haluro de alquilo es un yoduro de alquilo.

15. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reducción se lleva a cabo con un hidruro metálico complejo.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el hidruro metálico complejo es un hidruro de litio-aluminio.

20. 8ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido prostanoico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 46 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 29 AGO. 1972

25. IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER
E. E. Elizalde, L. G. G. Fernández