



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case No. 23.799.

404882

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

Procedimiento para preparar derivados de ésteres del ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico.

*Solicitante* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

F.E. 7-3-75

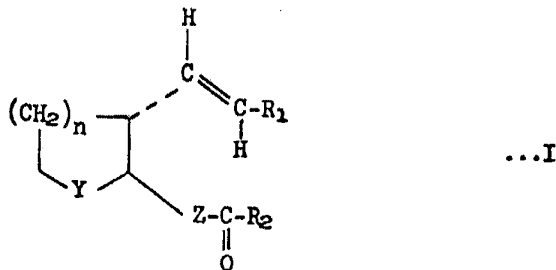
Int. Cl. <sup>2</sup> C07D
----------------------------

5. La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos orgánicos y, más particularmente, para preparar una clase de compuestos relacionados con las prostaglandinas naturales. Los nuevos compuestos obtenidos se-

404882 - 2 -

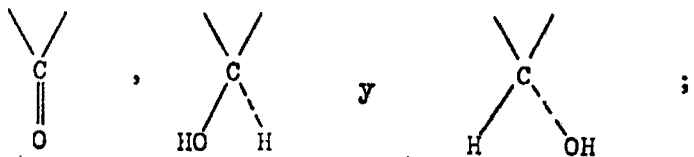


quien la presente invención pueden representarse por la siguiente fórmula general:



en donde  $n$  es un entero de 1 a 2, inclusive; Y es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste en aquellos de las fórmulas:

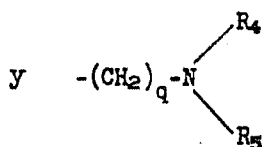
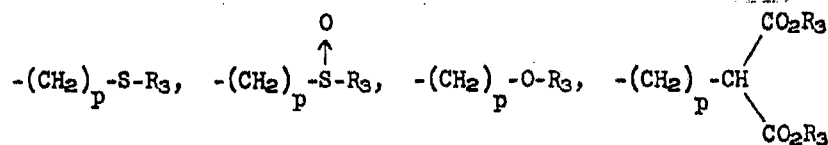
5.



$R_1$  es seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alqueno de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -haloalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -mercaptoalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -carboxialquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y porciones de las fórmulas:

10.

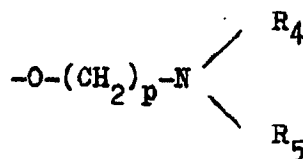
15.



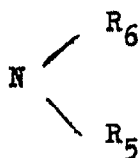


404882

- en donde  $p$  es un entero de 2 a 4, inclusive, y  $q$  es un entero de 3 a 6 inclusive;  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior,  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, y  $R_4$  y  $R_5$  tomados juntamente con el N(itrógeno) se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino y morfolino;  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidróxi, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, piridoxi, 2,2,2-tricloroetoxi o una porción de la fórmula:



en donde  $p$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se han definido anteriormente; y una porción de la fórmula:



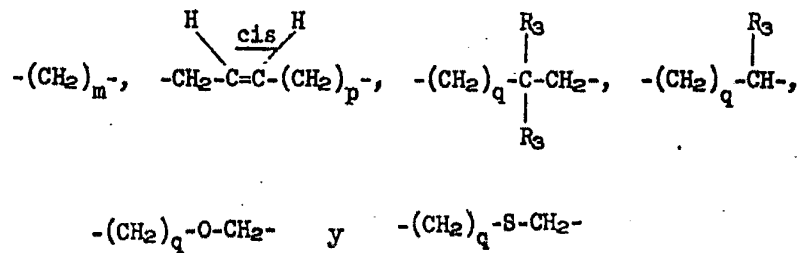
- en donde  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciclohexilo, fenilo alquilo inferior y  $\omega$ -hidroxialquilo inferior y  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidróxi,  $\omega$ -di(alquilo inferior)amino alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciclohexilo, fenilo, trifluorometilfenilo, di(alquilo inferior)aminofenilo, clorofenilo,



404882

- 4 -

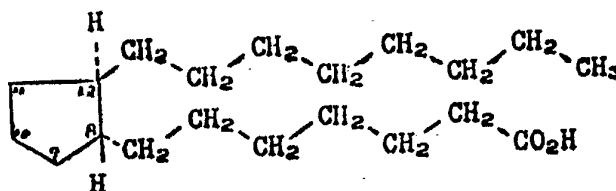
- alquifenilo inferior, piridilo, fenilo alquilo inferior, piridilo alquilo inferior,  $\omega$ -hidroxi alquilo inferior,  $\omega$ -alcoxi inferior alquilo inferior,  $\omega$ -di-(alquilo inferior)amino alquilo inferior,  $\omega$ -piperidino alquilo inferior,  $\omega$ -pirrolidino alquilo inferior,  $\omega$ -morfolino alquilo inferior, amino- di(alquilo inferior)amino, N-piperidilo, N-hexametilenimino, N-morfolino, N-anilino, y 4-alquilo inferior-1-piperazino, y  $R_6$  y  $R_7$  tomados juntamente con el N-(itrógeno) asociado se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino, morfolino, hexametilenoimino, 4-fenilpiperidino, 4-alquilo inferior-1-piperazino, 4-fenilpiperazino, 3-pirrolidinilo,  $\Delta^3$ -piperidino, 3-azabicyclo[3,2,2]nonilo, N,N'-bis-di(alquilo inferior)aminofenilureido y 4,4-espirociclohexilpiperidilo;
15. y Z es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste en aquellos de las fórmulas:



- en donde  $m$  es un entero de 1 a 8, inclusive, y  $p$ ,  $q$  y  $R_3$  son como se han definido anteriormente; y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de los mismos cuando  $R_1$  es un grupo  $\omega$ -carboxialquilo y/o cuando  $R_2$  es hidróxi y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  contienen uno o más átomos básicos de nitrógeno.
- 20.

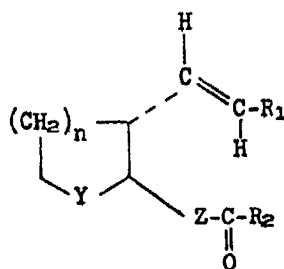


- Las prostaglandinas son una familia de compuestos estrechamente relacionados que han sido obtenidos a partir de varios tejidos de animales, y que estimulan el músculo no estriado, reducen la presión de sangre arterial, antagonizan movilización inducida por epinefrina de ácidos grasos libres, y tienen otros efectos farmacológicos y autofarmacológicos en mamíferos. Ver Bergstrom y otros, J. Biol. Chem. 238, 3555 (1963) y Horton, Experientia 21, 113 (1965) y referencias citadas ahí. Todas las así denominadas prostaglandinas naturales son derivados del ácido prostanoico:



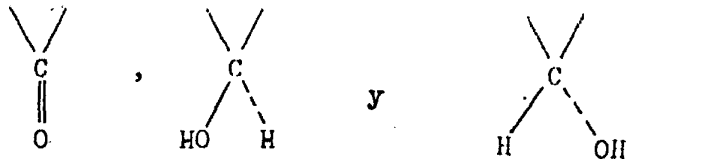
Los átomos de hidrógeno fijados a C-8 y C-12 están en la configuración trans.

- Los compuestos de la presente invención se representan por la siguiente fórmula:

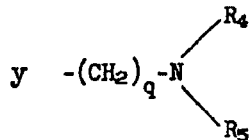
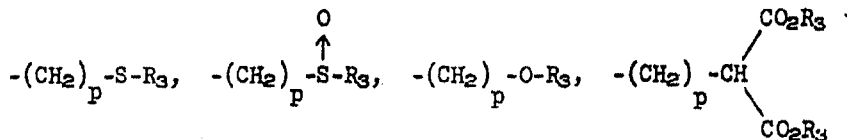


en donde n es un entero de 1 a 2 inclusive; Y es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste en aquellos de las fórmulas:

404882<sup>6</sup>



- $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alquenilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -haloalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -mercaptoalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -carboxialquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y porciones de las fórmulas:

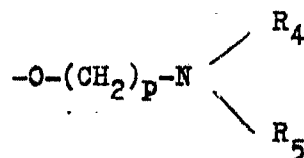


- en donde  $p$  es un entero de 2 a 4, inclusive,  $q$  es un entero de 3 a 6, inclusive,  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior,  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, y  $R_4$  y  $R_5$  tomados juntamente, con el N(itrógeno) se selecciona del grupo que consiste en pi-

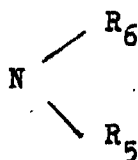
404882



rrolidino, piperidino y morfolino;  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, piridoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, una porción de la fórmula:



5. en donde  $p$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se han definido anteriormente, y una porción de la fórmula:

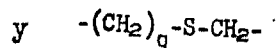
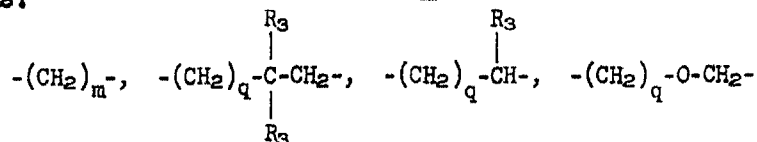


10. en donde  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquini inferior, ciclohexilo, fenilo alquilo inferior y  $\omega$ -hidroxilo alquilo inferior y  $R_7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo,  $\omega$ -di(alquilo inferior)amino alquilo inferior, alqueno inferior, alquini inferior, ciclohexilo, fenilo, trifluorometilfenilo, di(alquilo inferior)aminofenilo, 15. clorofenilo, alquilfenilo inferior, piridilo, fenilo alquilo inferior, piridilo alquilo inferior,  $\omega$ -hidroxilo alquilo inferior,  $\omega$ -alcoxi inferior alquilo inferior,  $\omega$ -di(alquilo inferior)amino alquilo inferior,  $\omega$ -piperidino alquilo inferior,  $\omega$ -pirrolidino alquilo inferior, 20.  $\omega$ -morfolino alquilo inferior, amino-, di(alquilo infe-



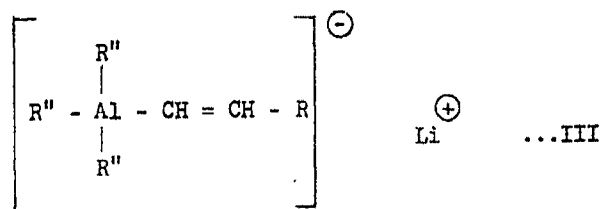


en donde  $n$  es un entero de 1 a 2 inclusive,  $R'$  es un grupo alquilo y  $Z'$  es un radical bivalente de las fórmulas:

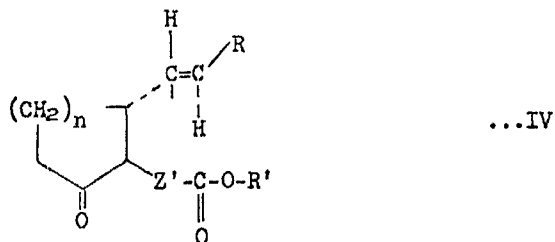


en donde  $m$ ,  $p$ ,  $q$  y  $R_3$  son como se han definido anteriormente, con un reactivo de la fórmula:

5.



- en donde  $R''$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, y  $R$  se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo  $\omega$ -cloralquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; y un solvente inerte
- 10.
15. e hidrolizar el aducto de alanato-enolato así formado y recuperar un producto de la fórmula:

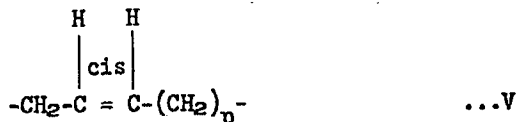


404882

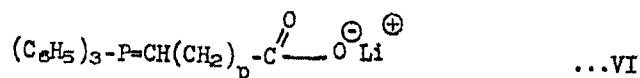
- 10 -



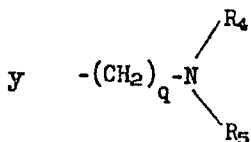
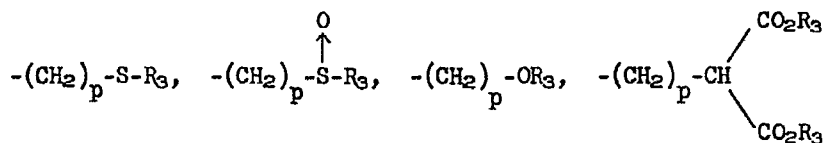
en donde  $n$ ,  $Z'$ ,  $R$  y  $R'$  son como se han definido anteriormente; y (b) cuando  $Z'$  es  $-(CH_2)_1-$ , si se desea, convertir  $Z'$  en una porción de la fórmula:



5. en donde  $p$  es como se ha definido anteriormente, haciendo reaccionar los productos de la fórmula IV con etilenglicol para proveer el derivado 9,9-etilendioxi, seguido por conversión de hidruro de la función éster a un aldehído y tratando dicho producto con un reactivo de la fórmula:



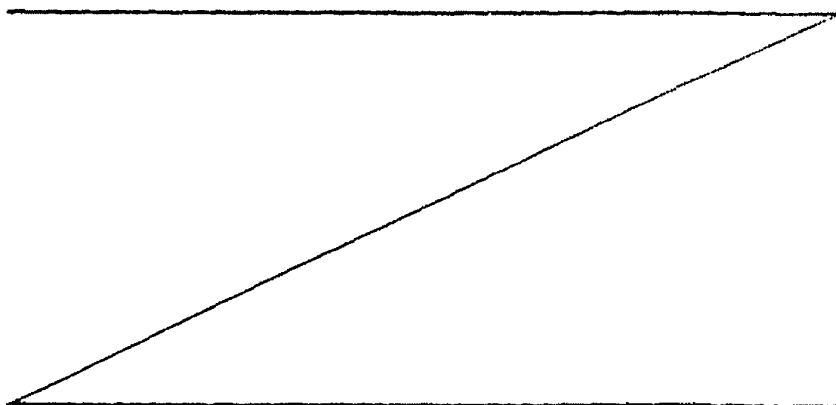
10. en donde  $p$  es como se ha definido anteriormente, e hidrolizando la citada función bloqueadora 9,9-etilendioxi; y (c) si se desea, convertir el producto precedentemente descrito de fórmula IV, en donde  $Z'$  está reemplazada por  $Z$ , a un producto en donde  $R$  incluye un grupo  $\omega$ -haloalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -mercaptoalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -carboxialquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y porciones de la fórmula:





- en donde  $p$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $q$  son como se han definido anteriormente; y (d) si se desea, hidrolizando los ésteres de los ácidos carboxílicos correspondientes; y (e) si se desea, convirtiendo los ácidos carboxílicos así formados o los ésteres precursores a los compuestos de fórmula I en donde  $R_2$  es como se ha definido en la fórmula I excepto que no es hidroxilo, y (f) si se desea, transformando las diversas 9-cetonas a los correspondientes derivados  $9\alpha$ - y/o  $9\beta$ -hidroxil de los mismos; y (g) si se desea, formando las sales catiónicas o aniónicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos preparados solos.

- Los nuevos compuestos de la presente invención pueden fácilmente prepararse a partir de 2-carbetoxiciclopentanonona ó 2-carbetoxiciclohexanonona de acuerdo con los Esquemas de reacción señalados en los Diagramas A a G. En particular, los requeridos intermediarios de 2-( $\omega$ -carbetoxialquil)cicloalc-2-en-1-ona (VIII) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

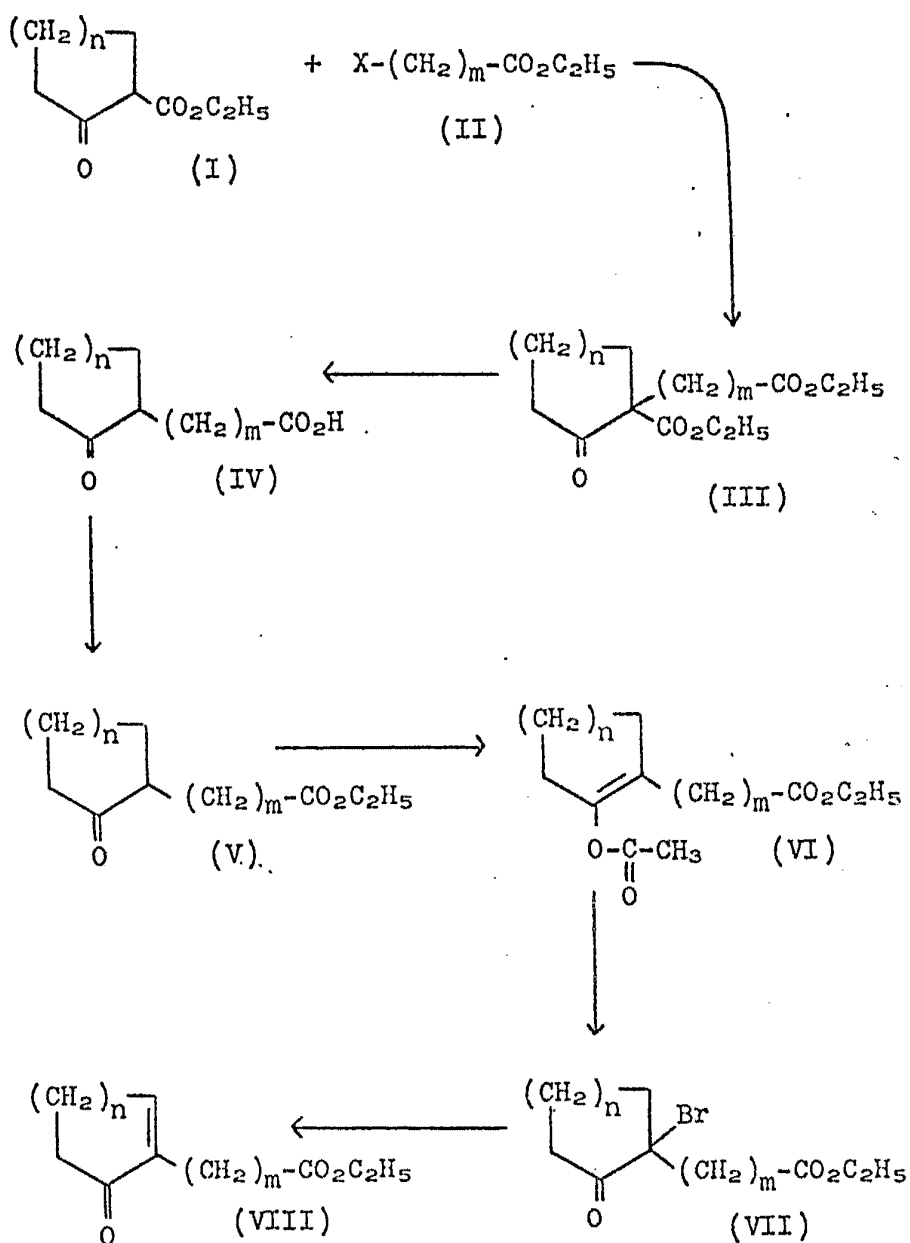


404882



- 12 -

DIAGRAMA A





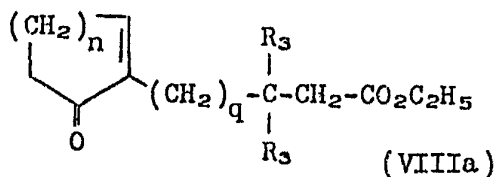
- en donde  $m$  y  $n$  son como se ha definido anteriormente y  $X$  es iodo o bromo. De acuerdo con este quema de reacción, las cicloalco-2-en-1-onas (VIII) se desarrollan convirtiendo primeramente 2-carbetoxiciclopentano
5. na ó 2-carbetoxiciclohexanona (I) a los enolatos de sodio de las mismas por medio de hidruro de sodio en dimetoxietano y luego tratando el enolato de sodio con un etil  $W$ -haloalcanoato (II). Se obtiene así la correspondiente 2-carbetoxi-2-( $W$ -carbetoxialquil)cicloalcanona (III) que luego se hidroliza y se descarboxila para proporcionar la 2-( $W$ -carboxialquil)cicloalcanona (IV). Este ácido luego se esterifica con etanol por lo
10. cual se obtiene la 2-( $W$ -carbetoxialquil)cicloalcanona (V). Las condiciones de reacción para llevar a cabo la sucesión de reacciones precedentes son bien conocidas
15. en el arte. La conversión de la cicloalcanona (V) al enol acetato (VI) se efectúa calentando con anhídrido acético en presencia de ácido  $p$ -toluensulfónico. La preparación del enolacetato (VI) requiere generalmente ca
20. lentar durante un periodo de aproximadamente 8 a 36 hr. Durante este periodo, es preferible permitir que el subproducto ácido acético se destile de manera de completar la reacción. La bromación de los enol acetatos (VI) a las 2-bromocicloalcanonas (VII) se lleva a cabo preferi
25. blemente en un sistema de dos fases como sigue. Una solución de bromo en cloroformo se agrega a una mezcla rápidamente agitada de una solución del enol acetato (VI) en cloroformo y una solución acuosa de un aceptor de ácido tal como carbonato de calcio o ceniza de sosa.
30. Esta adición se lleva a cabo a  $0^{\circ}\text{C}$ - $5^{\circ}\text{C}$  durante un perio-

404882

- 14 -



- do de aproximadamente 1/2 hr, la agitación se continúa durante un periodo adicional de aproximadamente 1/2 hr, a unas pocas horas, y el producto (VII) luego se aísla mediante procedimientos comunes. La deshidrobromación
5. de las 2-bromocicloalcanonas (VII) se lleva a cabo preferiblemente en dimetilformamida con una mezcla de bromuro de litio y carbonato de litio a la temperatura de reflujo durante un periodo de aproximadamente 30 min. a 1 hr. más o menos. Las cicloalc-2-en-1-onas (VIII) así
10. formadas también se aíslan mediante procedimientos comunes bien conocidos en el arte. El empleo de  $X-(CH_2)_q-C(R_3)_2-CH_2-CO_2C_2H_5$  en lugar de (II) en el Diagrama A llevando a cabo la sucesión de transformaciones ilustradas en el mismo es productor de la siguiente cicloalc-2-en-1-ona (VIII<sub>a</sub>):
- 15.

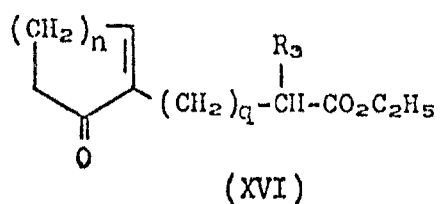
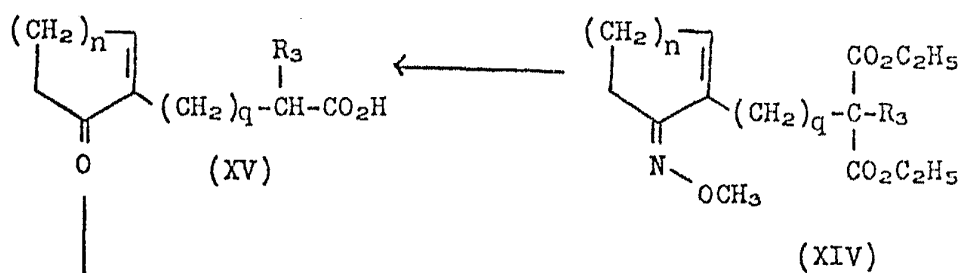
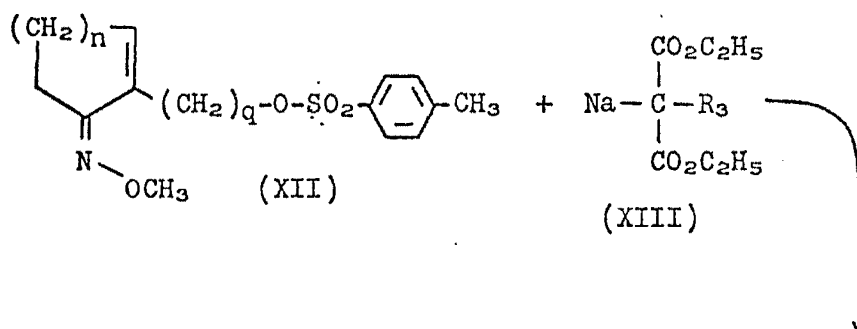
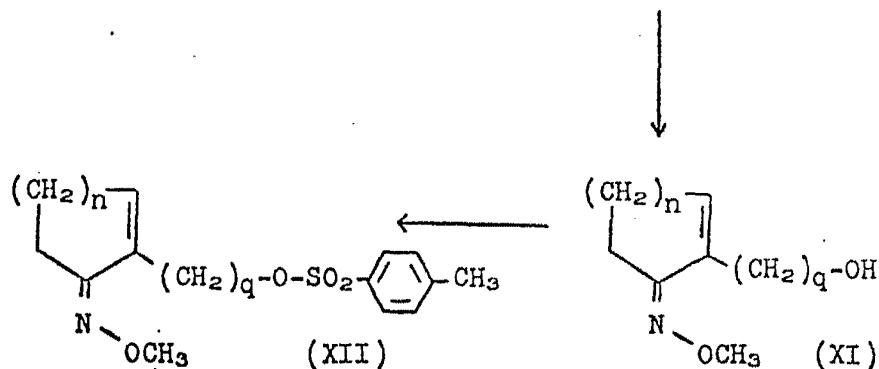
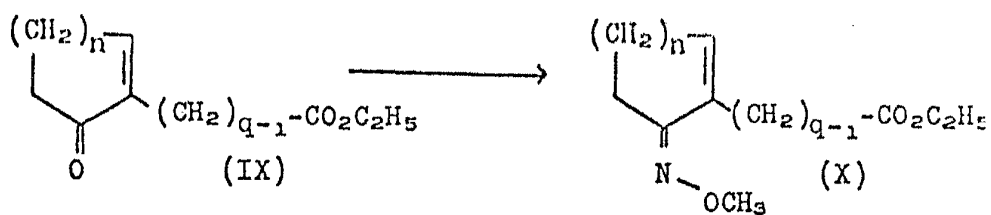


en donde X, n, q y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente.

- Los requeridos intermediarios de cicloalc-2-en-1-ona de la estructura general (XVI), en donde la cadena lateral tiene un grupo alquilo inferior en relación alfa con respecto a la función carbetoxi, pueden prepararse
20. de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



## DIAGRAM B



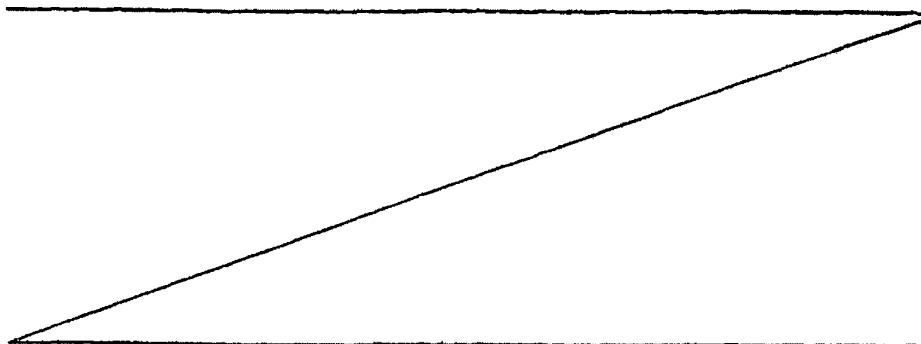
404882



- 16 -

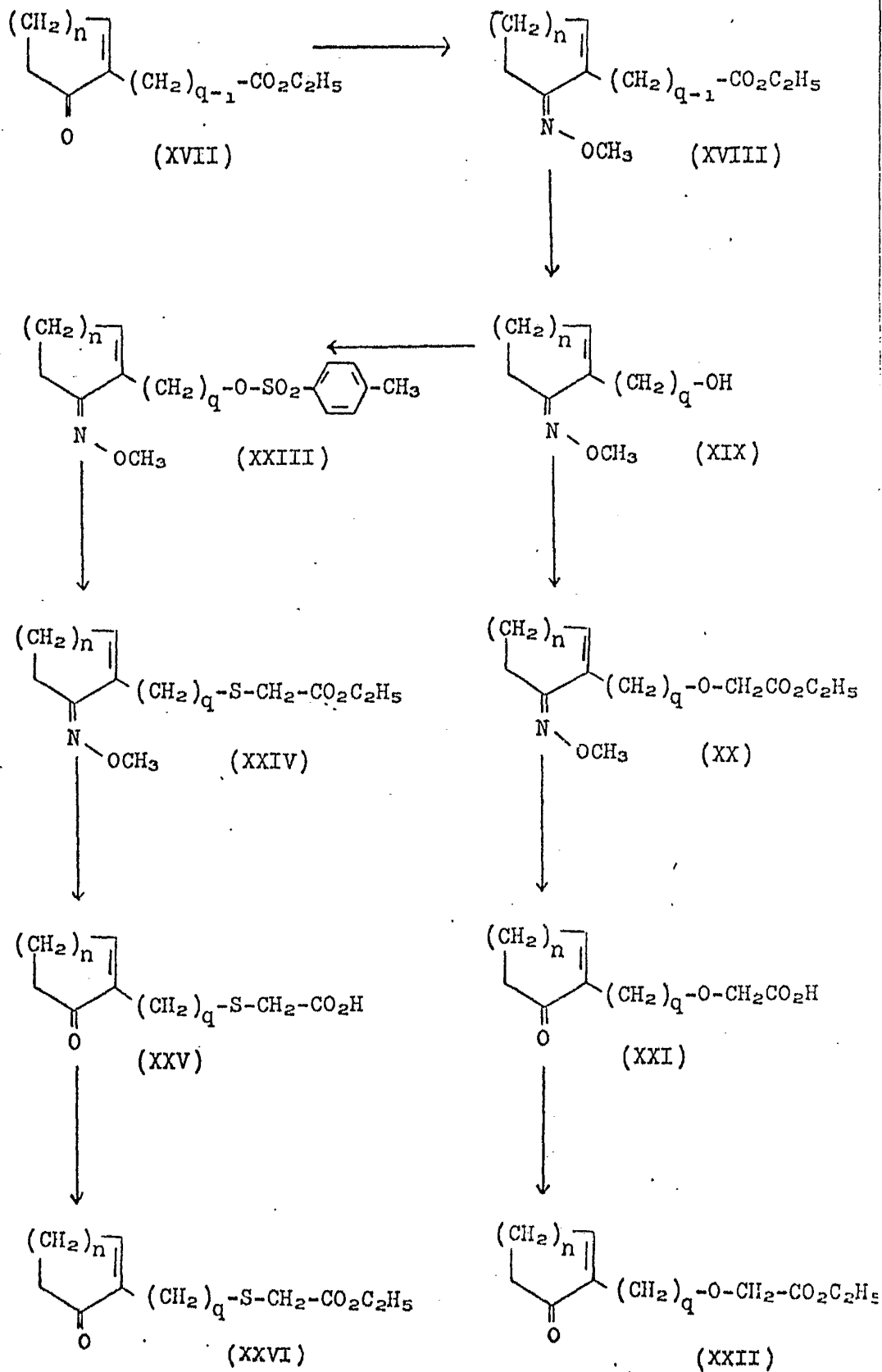
- en donde  $n$ ,  $q$  y  $R_3$  son como se han definido anteriormente. De acuerdo con este esquema de reacción, las 2-( $\omega$ -carbetoxialquil)cicloalc-2-en-1-onas (IX) se convierten en los correspondientes 1-metoximino-2-( $\omega$ -carbetoxialquil)-2-cicloalquenos (X) por tratamiento con metoxiamina. Con la función de carbonilo de anillo así bloqueada es posible efectuar una reducción preferencial del grupo éster por tratamiento con hidruro de diisobutilaluminio. El alcohol resultante (XI) se convierte en un derivado de tosilato (XII), que sufre un desplazamiento al tratarse con la sal sódica de un dietilmalonato de alquilo inferior (XIII) para proveer los derivados de malonato disustituidos (XIV). Hidrólisis y descarboxilación como así también escisión concomitante del grupo bloqueador de metoximino provee las deseadas 2-( $\omega$ -carboxi- $\alpha$ -alquilo inferior-alquilo)cicloalc-2-en-1-onas (XV), que se convierten fácilmente al correspondiente éster (XVI) mediante el procedimiento de Fisher usual.

- Las requeridas 2-( $\omega$ -carbetoxi-3-oxa-alquil)-cicloalc-2-en-1-onas (XXII) y 2-( $\omega$ -carbetoxi-3-tialquil)-cicloalc-2-en-1-onas (XXVI) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción del Diagrama C, en donde  $n$  y  $q$  son como se han definido anteriormente.





## DIAGRAMA C



404882

- 18 -



De acuerdo con el esquema de reacción ilustrado en el Diagrama O, para preparación del oxa derivado (XXII), una 2-(W-carbetoxialquil)cicloalc-2-en-ona (XVII) apropiada, se convierte a la correspondiente metoxima

5. (XVIII), cuya función éster luego se reduce preferencialmente con hidruro de diisobutilaluminio para proporcionar el alcohol metoxima (XIX). El alcohol (XIX) se convierte al tratarse con litio-n-butílico al alcoholato de litio, que luego se O-alquila mediante reacción con bromoacetato de etilo para proveer (XX). Hidrólisis con acetona-ácido clorhídrico acuoso proporciona el ceto-ácido desbloqueado (XXI), que luego se re-esterifica con etanol en presencia de ácido p-toluensulfónico para dar la requerida 2-(W-carbetoxi-3-oxa-alquil)cicloalc-2-en-1-ona
10. (XXII). También puede lograrse O-alquilación por tratamiento del alcoholato de litio de (XIX) con sal de sodio u otro metal de ácido bromacético, en cuyo caso se obtiene el ácido carboxílico libre correspondiente al éster (XX). Hidrólisis como para (XX) provee el ceto ácido
15. (XXI).
- 20.

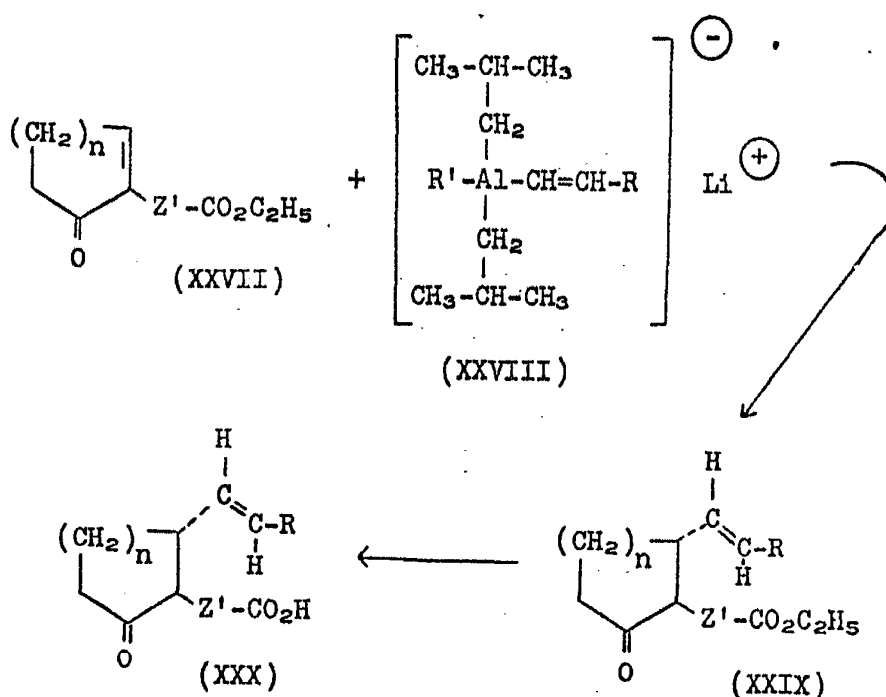
La preparación de los tia derivados (XXVI), se lleva a cabo del alcohol intermediario (XIX), que luego de conversión al intermediario de tosilato (XXIII) y reacción con la sal sódica de mercapto acetato de etilo proporciona el intermediario (XXIV). Desbloqueando XXIV con acetona-ácido clorhídrico acuoso provee el ceto-ácido (XXV), que con re-esterificación con etanol da las requeridas 2-(W-carbetoxi-3-tia-alquil)cicloalc-2-en-1-onas (XXVI).

- 25.
30. Ciertos de los nuevos compuestos de la presente in

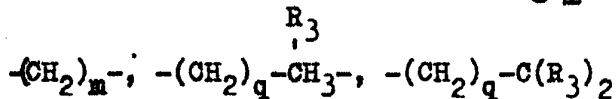


vención pueden obtenerse mediante la 1,4-adición conjugada de una sal de alanato a una 2-sustituida cicloalco-2-en-1-ona, siendo este método también parte de la presente invención. El nuevo procedimiento se señala en el siguiente esquema de reacción:

5.

DIAGRAMA D

en donde Z' es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste en:



$-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{CH}_2-$  y  $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}-\text{CH}_2$  y  $m$ ,  $n$ ,  $q$  y  $\text{R}_3$  son como se han definido anteriormente;  $\text{R}'$  es un grupo alquilo inferior, preferiblemente metilo o  $n$ -butilo; y  $\text{R}$  es un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de

10.

404882



- 20 -

2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alqueno de cadena recta que tiene de 4 a 6 átomos de carbono, o un grupo -cloroalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

5. Los compuestos (XXIX) se preparan fácilmente por la 1,4-adición conjugada de una sal de alanato (XXVIII) a una 2-sustituida cicloalc-2-en-1-ona (XXVII). Los rendimientos para esta operación son generalmente elevados y se obtiene habitualmente un producto limpio, no contaminado con un producto de 1,2-adición. Además, la transferencia del grupo alqueno se efectúa con la retención de la configuración trans de los átomos de hidrógeno fijados a la doble ligadura, y no se aprecia ninguna reacción en la función carboxi de (XXVII). Otro aspecto apreciable de esta reacción es que no requiere un catalizador. Las sales de alanato (XXVIII) se preparan convenientemente por la reacción de un 1-alquino apropiado ( $R-C\equiv CH$ ) con un hidruro de diisobutilaluminio, seguido por reacción con un derivado de litio de alquilo inferior, preferiblemente metil litio o n-butil litio. 1-alquinos apropiados que pueden así emplearse son, por ejemplo, 1-pentino, 1-hexino, 1-decino, 1-hendecino, 1-dodecino, 3-metil-1-butino, 1-heptino, 1-octino, 1-nonino, 5-metil-1-hexino, 7-metil-1-octino, 7-metil-1-nonino, 3-metil-1-octino, 4-metil-1-octino, oct-5-en-1-ino, hept-5-en-1-ino, hex-4-en-1-ino, 5-cloro-1-pentino, 6-cloro-1-hexino, 7-cloro-1-heptino, 8-cloro-1-octino, etc. La reacción del 1-alquino con hidruro de diisobutilaluminio provee limpiamente el doble enlace trans y se lleva a cabo preferiblemente en un solvente inerte tal como ben-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

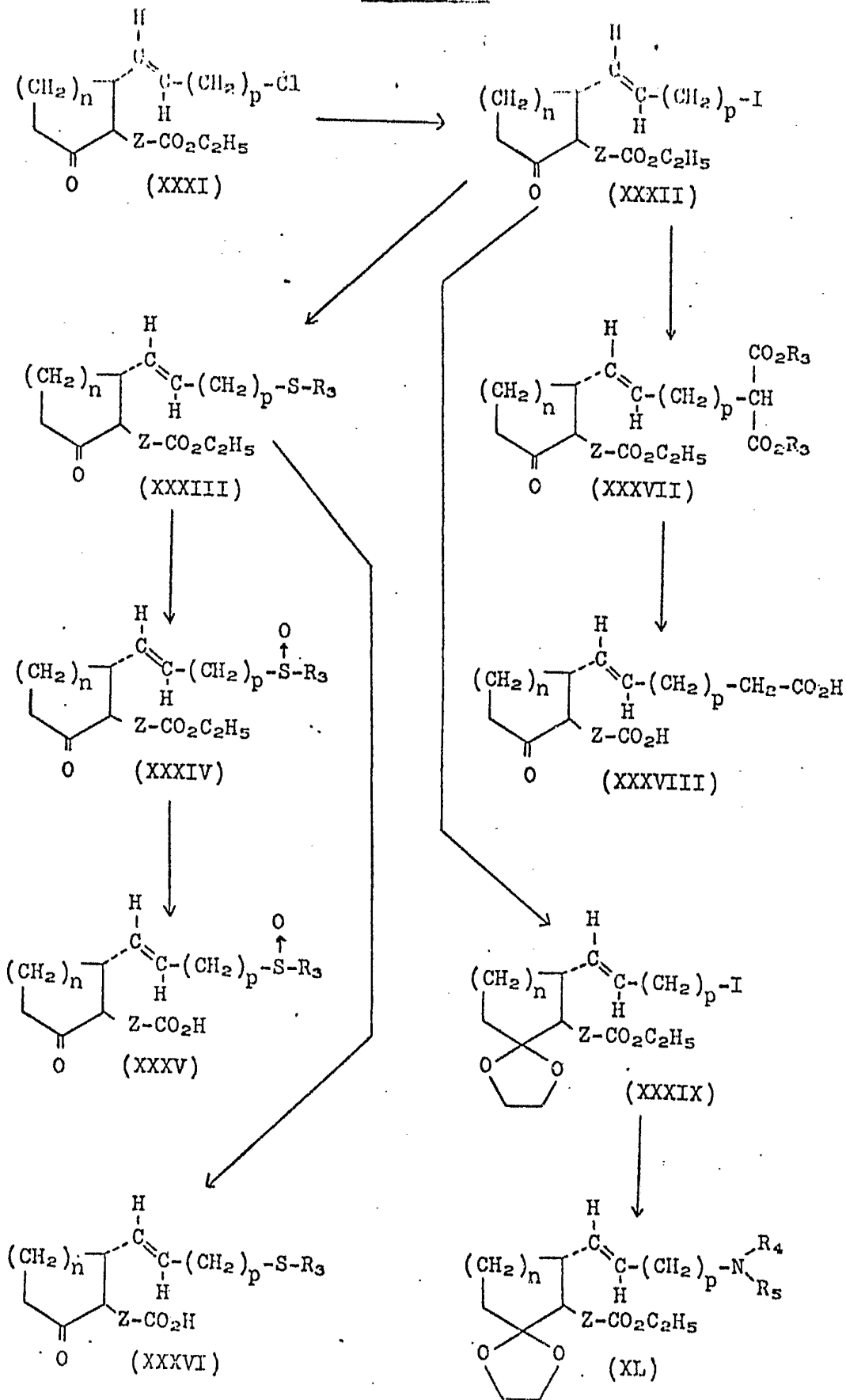


- ceno, tolueno y similares a temperaturas en la gama de 40°-60°C durante varias horas. El solvente se elimina en vacío y la reacción subsiguiente con metil o n-butil litio se lleva a cabo preferiblemente en un solvente del tipo éter, tal como dietil éter, dibutil éter, tetrahidrofurano y similares. Esta reacción es rápida y preferiblemente se lleva a cabo a 0°-10°C con enfriamiento. La 1,4-adición conjugada de la sal de alanato resultante (XXVIII) a la cicloalk-2-en-1-ona (XXVII) se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas ambientes durante un periodo de 12 a 24 horas. Esta reacción también se lleva a cabo mejor en un solvente del tipo éter, tal como dietil éter, dibutil éter, tetrahidrofurano y similares. El aducto intermedio de alanato-enolato luego se hidroliza in situ con ácido clorhídrico diluido con enfriamiento, y los productos (XXIX) se aíslan de la manera usual bien conocida en el arte. La conversión de los ésteres (XXIX) a los ácidos (XXX) se logra fácilmente, por procedimientos de suave saponificación tal como en KOH acuoso metanólico 0,5N a temperatura ambiente durante 20-48 horas.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Otros compuestos de la presente invención pueden prepararse como se ilustra mediante los siguientes diagramas. En el diagrama E, n, p, Z, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los valores definidos anteriormente.
- 25.

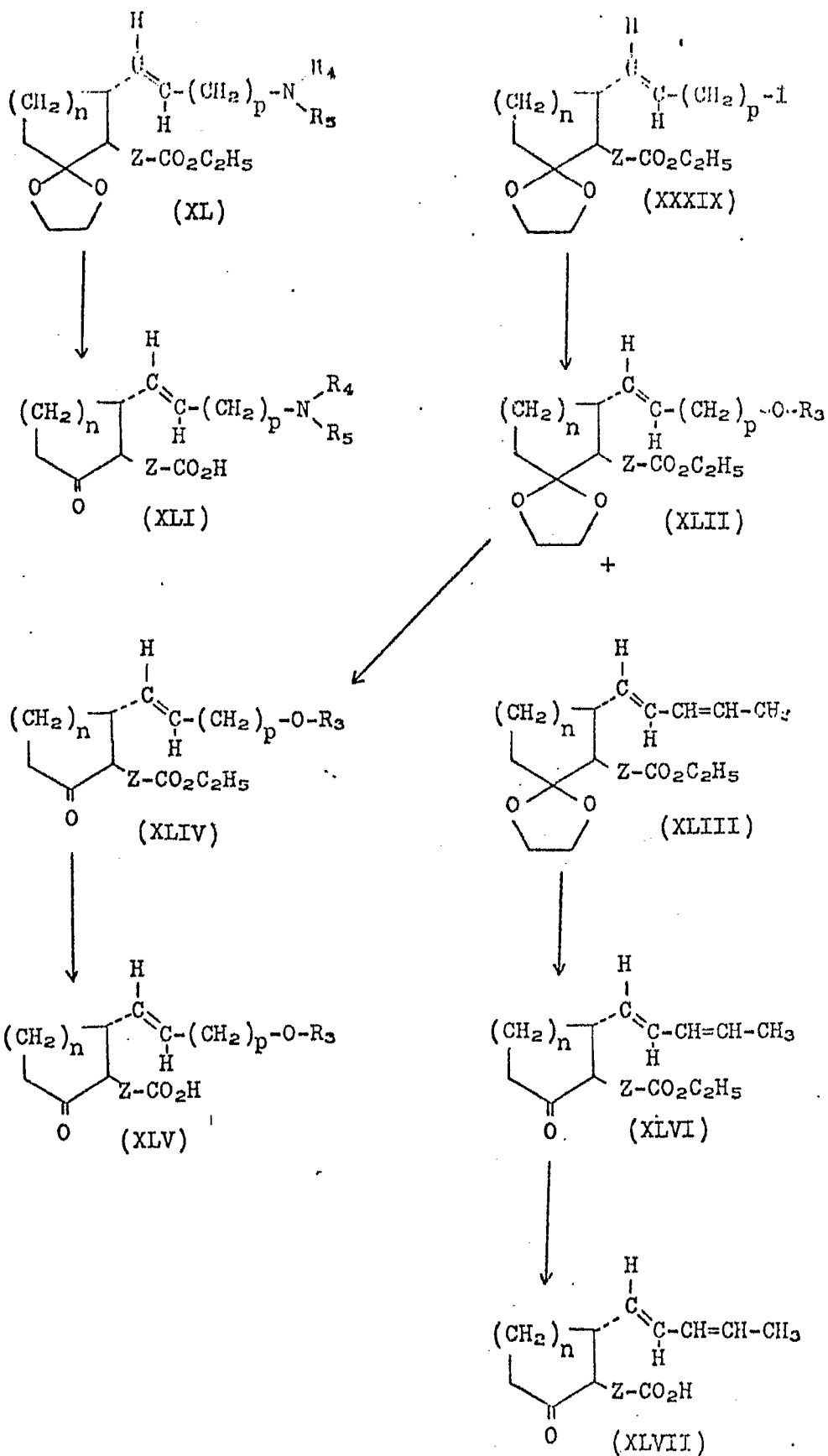


DIAGRAM 1E





## DIAGRAMA E (continuación)



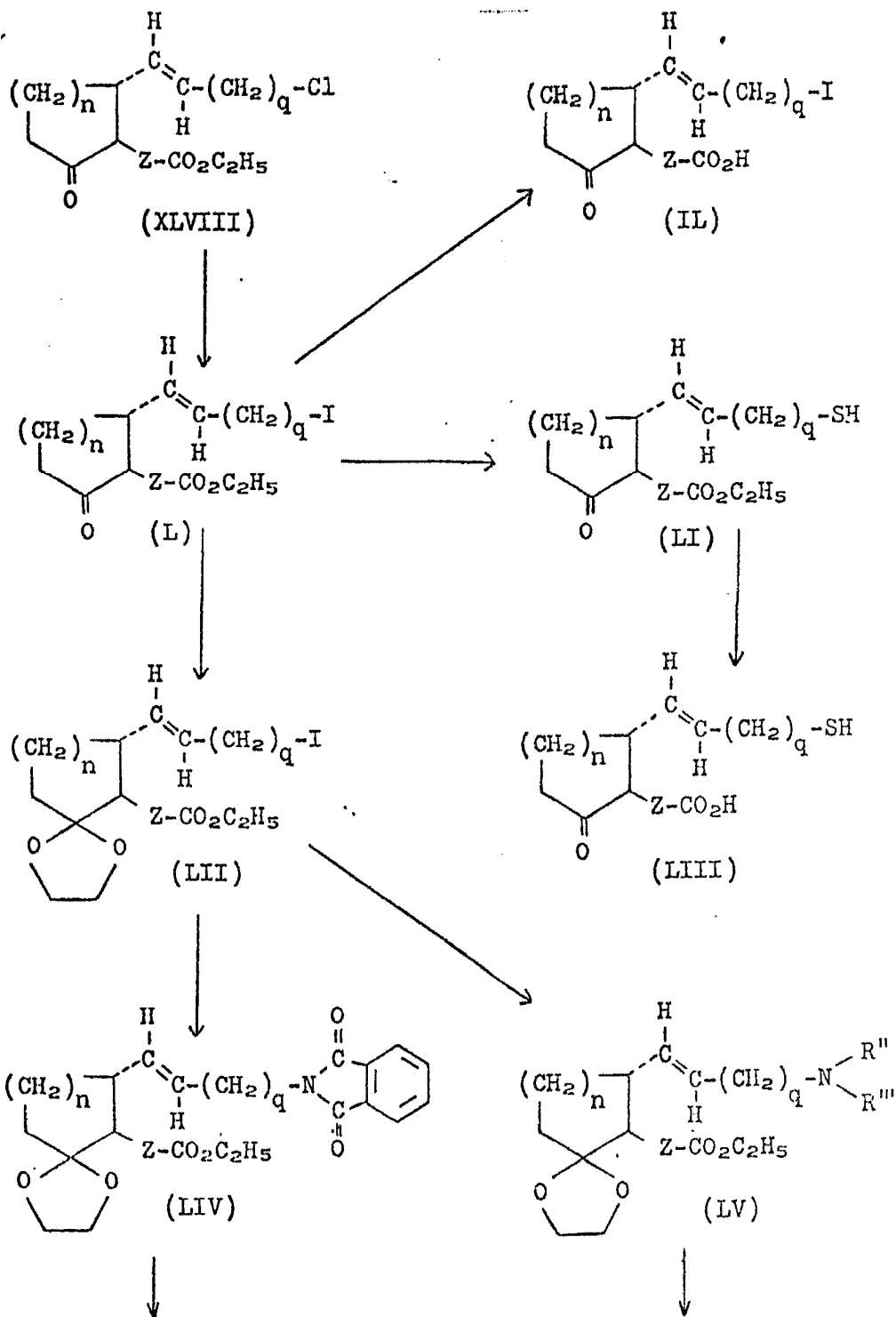


- En el diagrama E, tratamiento del cloro derivado (XXXI) con yoduro de sodio provee el yodo derivado (XXXII), que al tratarse con la sal sódica de un alquil mercaptano proporciona el tía derivado (XXXIII),
5. saponificación del cual da (XXXVI). Oxidación con azufre de (XXXIII) con un equivalente de metaperiodato de sodio proporciona el éster de sulfóxido (XXXIV), que al saponificarse da el correspondiente ácido (XXXV).
10. Cuando el yodo derivado (XXXII) se trata con dietil malonato sódico se obtiene el triéster (XXXVII), que al saponificarse provee el correspondiente triácido, calentamiento del cual en xileno bajo reflujo provoca descarboxilación del ácido malónico sustituido para dar el diácido (XXXVIII).
15. Para ciertas reacciones de desplazamiento es preferible proteger la función de cetona de anillo en (XXXII). Esto puede lograrse por conversión de los derivados de etilencetal (XXXIX). Tratamiento de (XXXIX) con pirrolidina da el derivado de pirrolidino (XL), luego hidrólisis ácida del grupo cetal bloqueador da el ceto-aminoácido (XLI). Tratamiento de yodo cetal (XXXIX) con alcóxido de metal proporciona una mezcla del oxa derivado (XLII) y el dieno (XLIII) separables por cromatografía. Hidrólisis cetálica con acetona y
20. ácido p-toluensulfónico de estos dos ésteres cetálicos da el correspondiente ceto éster (XLIV) y (XLVI), respectivamente, cuya saponificación proporciona los ceto ácidos (XLV) y (XLVII), respectivamente.
25. Transformaciones adicionales se ilustran en el
30. diagrama F, en donde n, q y Z son como se han definido



anteriormente, R'' es hidrógeno o alquilo inferior, R''' es alquilo inferior, y R'' y R''' tomados juntamente con el N(itrógeno) es pirrolidino, piperidino o morfolino.

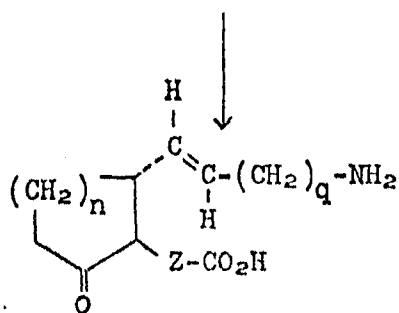
DIAGRAMA F



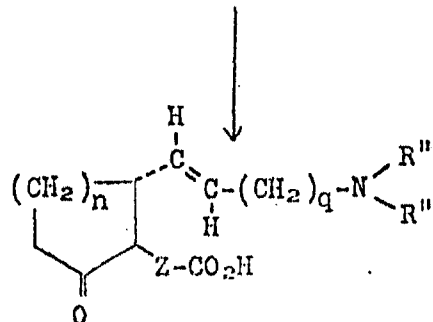
404882



DIAGRAMA F (continuación)

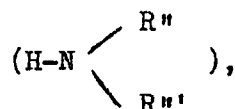


(LVI)



(LVII)

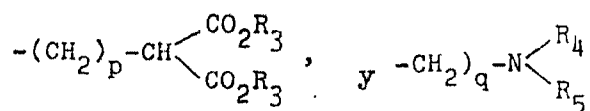
- De acuerdo con el Diagrama F, tratamiento de la clorocetona (XLVIII) con ioduro de sodio en acetona bajo reflujo produce el iodoceto éster (L), cuya suave saponificación proporciona correspondiente ácido (L). Tratamiento del diodo cetona éster con tiourea, seguido por tratamiento de la sal intermedia de tiouronio con un equivalente de álcali proporciona el mercapto cetoéster (LI), que al saponificarse da el correspondiente ácido (LIII). Otras transformaciones se llevan a cabo preferiblemente luego de bloquear la función de ceto de anillo como un etilencetal, así la preparación del compuesto (LII). Reacción del cetal (LII) con ftalimida de potasio en dimetilformamida (preferiblemente a aproximadamente 70°C durante 2 hr) proporciona el ftalimido cetal (LIV). El desbloqueo de (LIV) al aminoaceto ácido (LVI) se logra tratando primeramente con hidróxido de potasio en metanol acuoso seguido por calentamiento bajo reflujo durante aproximadamente 18 hr con ácido clorhídrico acuoso. Grupos aminos sustituidos pueden introducirse tratando iodocetal (LII) con varias aminas:



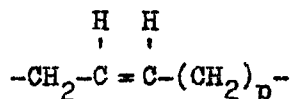


para dar (LV) seguido por hidrólisis éster o cetálica a los aminosceto ácidos (LVII).

- Transformaciones adicionales ilustran en el Diagrama G, en donde n, p y q son como se han definido anteriormente. El grupo  $R_1'$  tiene todas las posibilidades que  $R_1$  como se ha definido con las siguientes excepciones: un grupo  $\omega$ -mercaptoalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo  $\omega$ -carboxialquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono,
5. porciones de la fórmula:
- 10.



- y la posibilidad de un grupo  $\omega$ -haloalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono se limita a un grupo  $\omega$ -cloroalquilo. La síntesis de estos compuestos de la presente invención que abarcan al mismo tiempo Z
15. como



- y las exclusiones precedentes para  $R_1'$ , pueden lograrse por transformaciones de (LX) ó (LXII) en donde  $R_1'$  contiene un grupo  $\omega$ -cloroalquilo de la manera descrita precedentemente en los Diagramas E y F.

20. En el Diagrama G, que sigue, la función de carbonilo de anillo de la 2-(carbetoximetil)ciclopentanona (LVIII) se bloquea por conversión del cetal (LIX). La función éster en (LIX) luego se reduce a un aldehído por

404882



- 28 -

- tratamiento con hidruro de diisobutilaluminio. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente por adición de un equivalente molecular de éster activo a una solución de éster (LIX) en hexano u otro solvente de hidrocarburo, enfriado a  $-79^{\circ}\text{C}$ . Luego de aproximadamente 2,5 hr a esta temperatura toda la mezcla de reacción se vierte rápidamente en ácido mineral en exceso acuoso, y se obtiene el producto aldehído (LXII) al tratarse inmediatamente de la manera usual. El aldehído (LXII)
10. luego se convierte a (LX) por adición de (LXII) al alido preparado de bromuro de ( $\omega$ -carboxialquil)trifenilfosfonio (LXI) y dos equivalentes moleculares de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido anhidro. El uso de dimetilsulfóxido como un solvente para esta reacción lleva a la formación predominante de la deseada doble ligadura cis en el producto (LX). El grupo cetal bloqueador en (XL) luego se separa por escisión por tratamiento con acetona y ácido p-toluensulfónico produciendo el cetoácido (LXIII).
- 15.

DIAGRAMA G

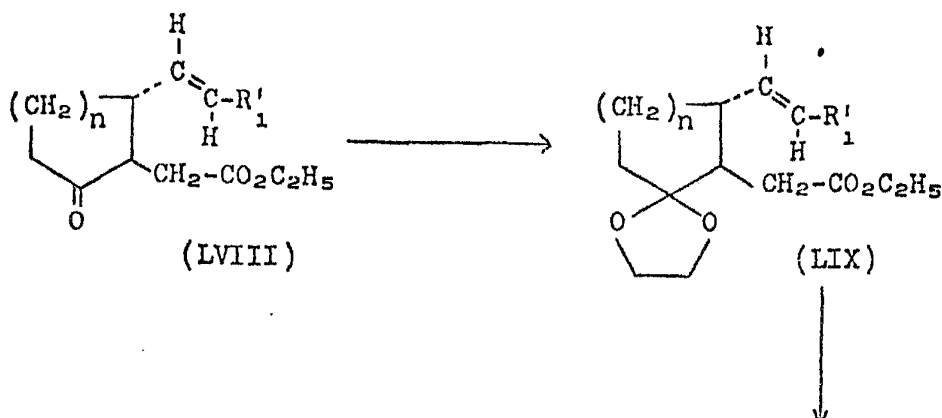
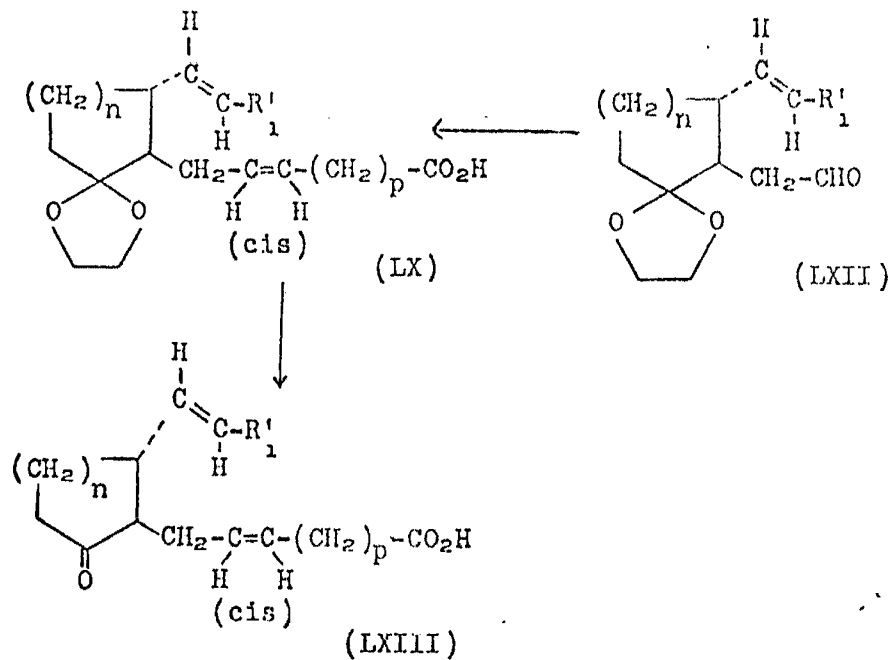




DIAGRAMA G (Continuación)



Los varios 9-hidroxi derivados de la presente invención se preparan por reducción del correspondiente 9-acetoéster o por transformaciones subsiguientes del producto de reducción del tipo registrado en los Diagramas E y F. Saponificación del éster provee los correspondientes 9-hidroxi ácidos. La reducción se lleva a cabo preferiblemente de la manera usual con borohidruro de sodio en etanol como solvente.

Los ácidos prostanoicos de la presente invención son convertibles en el correspondiente éster tratando primeramente con cloruro de tionilo y luego haciendo reaccionar el cloruro de ácido resultante con un alcohol apropiado en presencia de un aceptor de ácido, por ejem-

404882



- 30 -

plo, dietilamina. El nuevo éster luego puede pasar por las transformaciones ilustradas en los Diagramas E y F.

- El tratamiento del cloruro de ácido prostanoico con una amina apropiada en presencia de una amina en exceso o un aceptor de ácido no reactivo tal como trietilamina provee las nuevas amidas de ácido prostanoico de la presente invención. Estos compuestos también pueden obtenerse mediante otros métodos de formación de amida, bien conocidos en el arte, tal como reacción de amina con derivados de anhídridos mixtos del ácido carboxílico. Las hidrazidas de ácido prostanoico de la presente invención se preparan similarmente, sustituyendo la amina con hidrazina o su derivado apropiado. Las varias 9-hidroxi amidas de la presente invención se preparan por reducción de la correspondiente 9-cetoamida. La reducción se lleva a cabo preferiblemente de la manera usual con borohidruro de sodio en etanol como solvente.
5. Los derivados de ácido hidroxámico de la presente invención se obtienen por conversión del ácido prostanoico apropiado a un anhídrido carbónico mixto mediante el procedimiento usual que involucra tratamiento con etilcloroformiato en presencia de trietilamina, seguido por reacción con hidroxilamina o una N-hidroxilamina primaria. Los derivados de ureido de la presente invención pueden prepararse por tratamiento de los ácidos prostanoicos con las apropiadas N,N'-di(alquilo inferior)fenilcarbodiimida.
10. Todos los compuestos de la presente invención pue-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- den aislarse y purificarse mediante métodos convencionales. La aislación puede lograrse, por ejemplo, por dilución de la mezola de reacción con agua, extracción con un solvente immiscible en agua tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, benceno, ciclohexano, éter, tolueno y similares, cromatografía, absorción en resina de intercambio iónico, destilación, o una combinación de estos. Purificación de los compuestos de la presente invención puede lograrse por medios conocidos, en el
5. arte, para la purificación de prostaglandinas y lípidos, ácidos grasos, amidas grasas y ésteres grasos. Por ejemplo, cromatografía por partición de fase inversa, distribución a contracorriente, cromatografía por absorción sobre Florisil <sup>(R)</sup> lavada con ácido (silicato de magnesio sintético) con gel de sílice lavada con ácido,
10. cromatografía por papel preparativo, cromatografía por cada delgada preparativa, cromatografía sobre plata cargada con resina de intercambio catiónico, y combinaciones de los mismos pueden utilizarse eficazmente para
15. purificar los compuestos producidos por los procedimientos de la presente invención.
- 20.

- Los productos e intermediarios racémicos de la presente invención pueden desdoblarse en sus componentes ópticamente activos mediante un número de métodos de desdoblamiento bien conocidos en el arte. Por ejemplo, los
25. compuestos XXX, XXXV, XXXVI, XXXVIII, XLV, XLVII, IL, LIII, LVI, LVII y LXIII pueden todos obtenerse como ácidos libres. Estos ácidos pueden tratarse con una base ópticamente activa tal como conconina, quinina, brucina,
30. d- ó l-d-feniletilamina y similares para producir sales

404882

- 32 -



diastereoisómeros que pueden separarse mediante cristalización. Alternativamente, el ácido puede esterificarse con un alcohol ópticamente activo, por ejemplo, d- ó l-metanol, estradiol 3-acetato, etc., y luego desdoblarse los ésteres diastereoisómeros.

5.

El desdoblamiento de los compuestos racémicos semejantes a prostaglandina de la presente invención también puede lograrse mediante cromatografía por fase inversa o absorción en soporte y absorbente ópticamente activo y por transformación selectiva de un isómero con un sistema de transformación de prostaglandina biológicamente activo. Tales transformaciones pueden llevarse a cabo por incubación o perfusión utilizando métodos bien conocidos en el arte, seguido por aislamiento y recuperación del isómero resistente a la transformación metabólica aplicada.

10.

15.

También dentro del alcance de la presente invención están las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los nuevos compuestos de la presente invención cuando  $R_2$  es hidroxilo. Los cationes incluidos en estas sales incluyen, por ejemplo, cationes metálicos no tóxicos tales como el ión sodio, ión potasio, ión calcio, e ión magnesio, como así también los cationes de amina orgánica tales como cationes de tri(alquilo inferior)amina, por ejemplo, trietilamina (alquilo inferior)amina, (por ejemplo, trietilamina)procaina o similares.

20.

25.

Los nuevos compuestos de la presente invención son obtenibles como aceites amarillos que tienen espectros de absorción característicos. Son relativamente

30.



- solubles en solvente orgánicos comunes tales como etanol, acetato de etilo, dimetilformamida y similares. Las sales catiónicas de los compuestos donde  $R_2$  es hidroxil son, en general, sólidos cristalinos blancos a amarillos que tienen puntos de fusión y espectros de absorción característicos. Son relativamente solubles en agua, metanol, etanol, pero son relativamente insolubles en benceno, éter de dietilo y éter de petróleo.
- 5.

- La actividad broncodilatadora se determinó en conejillos de indias contra broncoespasmos producidos por inyecciones intravenosas de 5-hidroxitriptamina, histamina o acetilcolina por el procedimiento de Konsett.
10. [See J. Julling, P. Lievens, F. El Sayed y J. Prignot, Arzneimittel-Forschung, 18, 995 (1968)]

- En la Tabla I, que sigue, se expresa la actividad broncodilatadora para compuestos representativos de la presente invención contra uno o más de los tres agentes espasmogénicos como una  $DE_{50}$  determinada a partir de los resultados obtenidos con tres dosis intravenosas acumulativas logarítmicas.
- 15.
- 20.

TABLA I

ACTIVIDAD BRONCODILATADORA

Compuesto	$D_{50}$ Agente Espasmogénico		
	5-Hidroxitriptamina	Histamina	Acetilcolina
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> prostenoico	0,077 mg/kg	0,232 mg/kg	1,02 mg/kg
Acido 9-oxo-18, 19,20-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,484 mg/kg	0,837 mg/kg	6,42 mg/kg

404882

- 34 -



TABLA I (Continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>5-Hidroxitrip tamina</u>	<u>Histamina</u>	<u>Acetilcolina</u>
Acido 9-oxo-3-oxa-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,894 mg/kg	0,670 mg/kg	5,24' mg/kg
Acido 9 $\alpha$ -hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,559 mg/kg	0,268 mg/kg	2,53 mg/kg
Acido 9-oxo-10 $\alpha$ -ho- mo-13- <u>trans</u> -prostenoico	-	10,1 mg/kg	-
Acido 9-oxo-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,152	0,126	1,17
Acido 9-oxo-20-metil- 13- <u>trans</u> -prostenoico	3,42	0,126	-
Acido 9-oxo-17-metil- 19,20-dinor-13- <u>trans</u> - prostenoico	2,89	1,07	4,30
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> - -17- <u>cis</u> -prostadienoico	0,422	0,650	6,03
Acido 9-oxo-18-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico	1,99	1,38	-
Acido 9-oxo-18-dioxi- tia-13- <u>trans</u> -proste- noico	-	9,87	-
Acido 9-oxo-18-oxa-13- <u>trans</u> -prostenoico	1,92	1,50	-
Acido 9-oxo-20-cloro- 17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	1,48	0,928	3,87
Acido 9-oxo-5- <u>cis</u> -13- <u>trans</u> -prostadienoico	1,5	0,125	0,283



TABLA I (Continuación)

Compuesto	5-Hidroxi- triptamina	Histamina	Acetilcolina
Acido 9-hidroxi-17- metil-19,20-dinor- 13- <u>trans</u> -prostenoi- co	-	3,4	-
Acido 9-hidroxi-20- cloro-17,18,19-tri- nor-13- <u>trans</u> -proste noico	17,9	-	-
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico hidrox mico	2,75	18,0	-
N-dimetilamino-9-oxo- 13- <u>trans</u> -prostenamida	3,15	2,35	12,1

- Los nuevos compuestos de la presente invención son útiles como agentes hipotensores y su actividad hipotensora similar a la prostaglandina se demostró en el siguiente procedimiento de ensayo. Este procedimiento es una modificación de la técnica descrita por Pike y otros, Prostaglandins, Nobel Symposium 2, Stockolm, Junio 1966; p. 165.

- Ratas macho de la especie Wistar (Royal Hart Farma) de un promedio de aproximadamente 250 g en peso fueron fijadas a tablas para ratas en una posición dorsal por medio de chalecos de lona y ataduras de miembros. La región femoral fué infiltrada subcutáneamente con lidocaina y la arteria y vena iliaca fueron expuestas y canuladas. Se registró la presión de sangre arterial (sistólica/diastólica) utilizando un sistema de dinógrafo transductor-Offner a presión Statham P<sub>23</sub> Db. Para obtener una presión de

404882



- 36 -

- sangre estable, los animales fueron anestesiados antes con pentobarbital, 30 mg/kg de peso corporal intravenosamente, y también fueron suministradas con bitartrato de hexametonio, 2 mg/kg de peso corporal intravenosamente. Los compuestos de ensayo fueron preparados por dispersión ultrasónica en un vehículo salino-Tween 80 <sup>(R)</sup>. Se administró un volumen de dosis intravenosa constante de 0,5 ml y la dosis de ensayo varió de 0,1 a 10,0 mg/kg de peso corporal. Fueron seleccionadas dosis mayores o menores dependiendo de la respuesta de dosis obtenida. En la tabla II siguiente se señalan las dosis mínimas requeridas para producir una disminución de aproximadamente 10 mm en la presión de sangre diastólica para compuestos típicos de la presente invención.

TABLA II

Compuesto	Dosis efectiva mínima (mg/kg de peso corporal)
Etil 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato	0,5
Etil 20-butil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato	10
Etil 20-cloro-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato	0,5
Etil 9-oxo-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoato	0,6
Etil 20-metil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato	0,5
Etil 17-metil-9-oxo-19,20-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoato	10
Etil 20-cloro-9-oxo-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoato	0,2-1
Etil 9-oxo-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienoato	0,2-2
Etil 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> -prostenoato	8

404882

- 37 -



TABLA I (Continuación)

Compuesto	Dosis efectiva mínima (mg/kg de peso corporal)
Etil 9-oxo-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenoato	2
Etil 9-oxo-18-tia-13- <u>trans</u> -prostenoato	2
Etil 9-oxo-18-oxitia-13- <u>trans</u> -prostenoato	2
Etil 20,20-dicarbetoxi-8-oxo-18,19-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoato	8
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,4
Acido 9-oxo-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	2
Acido 20-cloro-9-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,5
Acido 9-oxo-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,5-1
Acido 20-metil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,5-2
Acido 17-metil-9-oxo-19,20-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,5
Acido 20-cloro-9-oxo-17,18-,19-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	2-8
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienoico	0,2
Acido 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> -prostenoico	2
Acido 9-oxo-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,2
Acido 9-oxo-18-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,2
Acido 9-oxo-18-oxitia-13- <u>trans</u> -prostenoico	2-8
Acido 20-cloro-9-hidroxi-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	2
Acido 17-metil-9-hidroxi-19,20-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	0,2-2
Acido 9-hidroxi-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	2

404882

- 18 -



TABLA I (Continuación)

Compuesto	Dosis efectiva mínima (mg/kg de peso corpo- ral)
Acido 20-carboxi-9-oxo-18,19-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	8
Acido 18-oxa-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	2
3-Piridil 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato	0,4-4
<u>n</u> -butil 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato	2
$\beta$ -dimetilaminoetil 9-oxo-13- <u>trans</u> -proste- noato	0,5-2
Acido 9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenoico	2
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prosteno-hidroxiámico	2
Dimetil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> -pros- tenoico	2
$\beta$ -piridil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - prostenoico	2-8
4-fenil-1-piperazinil amida de ácido 9-oxo- -13- <u>trans</u> -prostenoico	8
N-(3-dimetilaminopropil)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> - -prostenamida	0,2
4-metil-1-piperazinil amida de ácido 9-oxo- 13- <u>trans</u> -prostenoico	4
Pirrolidina amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - -prostenoico	8
$\beta$ -hidroxietil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - -prostenoico	0,4
N-(3-dimetilaminopropil)-9-oxo-13- <u>trans</u> -pros- tenamida	0,4
Metil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> -proste- noico	4-8



TABLA I (Continuación)

Compuesto	Dosis efectiva mínima (mg/kg de peso corpo- ral)
9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamida	2
Morfolina amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - -prostenoico	1
Dimetil hidrazida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	2

- Este efecto hipotensor es de duración corta y es necesario una infusión continua del compuesto para mantener el efecto. Sin embargo, se alude autoritativamente que la hipotensión inducida por prostaglandinas es de una naturaleza ideal y por lo tanto, a pesar de la necesidad de infusión, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de ciertas situaciones de crisis hipertensivas tales como eclampsia. Una descripción de este problema aparece en *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (p. 31-32, de abril 3, 1970). También, en un artículo de novedad de *Medical World News*, 10, 12 (agosto 1, 1969), Dr. J,B, Lee, profesor asociado de medicina en la St. Louis University, se cita que los compuestos A de prostaglandina relacionados "pueden ser útiles en crisis hipertensivas tales como eclampsia". Las prostaglandinas naturales son obtenibles solo difícilmente, y a un mayor costo. Por lo tanto, si bien los congéneres y derivados de prostaglandinas de la presente invención pueden ser menos potentes y sean probablemente necesarias dosis mayores, la mayor asequibilidad de
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

404882



- 40 -

estos compuestos, cuando se preparan por los métodos de la presente invención, debería proveer una ventaja económica sustancial.

- Los nuevos compuestos de la presente invención también son útiles como agentes antimicrobianos. Poseen actividad antibacteriana y antifúngosa in vitro contra una variedad de microorganismos de laboratorio comunes según se determina por la técnica de agar-raspado de dilución-placa. En este ensayo, los compuestos a ensayarse se hacen para contener 2,5 mg de compuesto de ensayo por mililitro de solución. Observando técnicas estériles, se hacen dos diluciones en serie de cada solución de ensayo. Un mililitro de cada una de las soluciones originales y de cada una de las diluciones en serie luego se agrega 9 ml de agar nutritivo estéril caliente capaz de sustentar desarrollo de los cultivos de ensayo bacterianos. Se prepara un segundo juego de diluciones de agar idéntico al primero excepto que el agar nutritivo se diseña para sustentar el desarrollo de los cultivos de ensayos fúngos. Las soluciones de agar nutritivo estéril comunes que contienen las diferentes diluciones de los compuestos de ensayo, junto con diluciones de control adecuadas y comparables que no contienen compuestos de ensayo, luego se dejan enfriar en platillos Petri formando así placas de agar solidificada. Las bacterias y hongos similares a levadura de ensayo se preparan para uso desarrollando en un caldo durante la noche. Los esporos de los hongos filamentosos se cosechan a partir de cultivos de agar madura y se suspenden en solución salina fisiológica esté-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- ril. Una muestra de cada una de las suspensiones vivas resultantes luego, empleando aún técnicas estériles, se raspan sobre la superficie de cada una de las placas de agar y las placas raspadas resultantes luego se incuban.
5. Luego de un apropiado periodo de tiempo, cada una de las raspaduras en cada placa se inspecciona visualmente y se observa el grado, si es que existe, de desarrollo bacteriano o fungoso. La concentración inhibitoria mínima (expresada en microgramos por mililitro se define como
10. la concentración del compuesto de ensayo que provoca una inhibición completa del desarrollo de cualquier organismo en particular.

- En una operación representativa, y meramente como ilustración, la concentración inhibitoria mínima de compuestos típicos de la presente invención contra una variedad de organismos de ensayo según se determina en el ensayo precedentemente descrito se señala en las Tablas III y IV siguientes:
- 15.

TABLA III

Compuesto	Conc. Inhibitoria mínima (mcg/ml)			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	50	50	50	50
Acido 9-oxo-18,19,20-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoico		250	250	250
Etil 9-oxo-18,19,20-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoato				250
Etil 15-metil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13- <u>trans</u> -prostenoato	250	250	250	250
Acido 20-butil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico			250	
Etil 20-butil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato			250	
Acido 20-cloro-9-13- <u>trans</u> -prostenoico	250	62	16	62

404882  
- 42 -

TABLA III (Continuación)

Compuesto	Conc. Inhibitoria mínima (mcg/ml)			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Etil 20-cloro-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato			250	250
Acido 9-oxo-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico	50	50	25	25
Acido 20-metil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	100	50	25	25
Acido 17-metil-9-oxo-19,20-dinor-13- <u>trans</u> - -prostenoico	50	50	25	25
Acido 9-oxo-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenoico			100	100
Etil 20-cloro-9-oxo-17,18,19-trior-13- <u>trans</u> - -prostenoato				250
Acido 20-cloro-9-oxo-17,18,19-trior-13- <u>trans</u> -prostenoico	250	250	250	250
Acido 9-oxo-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	250	250	250	250
Acido 9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenoico	50	25	50	50
$\beta$ -dimetilaminoetil 9-oxo-13- <u>trans</u> -proste- noato	250		250	
etil 20-iodo-9-oxo-17,18,19-trior-13- <u>trans</u> - -prostenoato			250	250
Acido 9-oxo-18-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico		250	125	125
Etil 9-oxo-18-oxitia-13- <u>trans</u> -prostenoato			250	250
Acido 9-hidroxi-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -proste- noico	250	62	62	62
Acido 18-oxa-13- <u>trans</u> -prostenoico-9-oxo			250	250
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -17-cis-prostadienoico	125	62	62	62
Acido 20-cloro-9-hidroxi-17,18,19-trinor- 13- <u>trans</u> -prostenoico		250	250	250
Acido 17-metil-9-hidroxi-19,20-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico		62	62	62



TABLA III (Continuación)

Compuesto	Cono. Inhibitoria mínima (mcg/ml)			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Etil 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> - -prostenoato			250	125
Acido 20-mercapto-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico		125	250	250
Acido 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> - -prostenoico	250	250	125	250
Acido dimetil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	25	25	25	25
Morfolin amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - -prostenoico	250		250	250
9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamida	50	50	50	25
4-Metil-1-piperazinil amida de ácido 9- oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	25	25	25	10
Pirrolidin amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - -prostenoico	100	10	50	50
$\beta$ -hidroxietil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	25	25	25	10
N-(3-dimetilaminopropil)-9-oxo-13- <u>trans</u> - -prostenamida	100	100	100	25
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenohidroxámico	250	250	250	250
Metil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prog- tenoico	100	50	25	25
Dimetil hidrazida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - -prostenoico	25	25	25	25
N-(3-dimetilaminopropil)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida	250	125	125	125

404882



- 44 -

(1) Microrhynchus unicus ATCC 10214 (2) Microrhynchus gypseus ATCC  
14683 - (3) Trichophyton longurans NIH 662 - (4) Trichophyton man-  
tagrophytes E 11

TABLA IV

Compuesto	Conc. Inhibitoria mínima (mcg/ml)			
	(5)	(6)	(7)	(8)
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	250	62	250	62
Acido 9-oxo-18,19,20-trinor-13- <u>trans</u> -pros- tenoico				250
Etil 9-oxo-18,19,20-trinor-13- <u>trans</u> -proste- noato		250		
Etil 15-metil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor- 13- <u>trans</u> -prostenoato	250	62		
Acido 20-butil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico		10		10
Etil 20-butil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato		250		
Acido 20-cloro-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	62	250	250	62
Etil 20-cloro-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato	250	250		
Etil 9-oxo-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoato		62		
Acido 9-oxo-20-nor-13- <u>trans</u> -prostenoico	50	62	250	62
Acido 20-metil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico	100	25	50	10
Etil 17-metil-9-oxo-19,20-dinor-13- <u>trans</u> - -prostenoato		62		
Acido 17-metil-9-oxo-19,20-dinor-13- <u>trans</u> - -prostenoico	50	62	250	62
Acido 9-oxo-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenoico		25	100	10
Etil 20-cloro-9-oxo-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoato		250		
Acido 20-cloro-9-oxo-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	250			



TABLA IV (Continuación)

Compuesto	Conc. Inhibitoria mínima (mcg/ml)			
	(5)	(6)	(7)	(8)
3-piridil 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato		50		
Etil 9-oxo-18-tia-13- <u>trans</u> -prostenoato		250		
<u>n</u> -butil 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato		250		250
Etil 9-oxo-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoato		250		
Acido 9-oxo-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	250	250	250	250
Acido 9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenoico		25	50	25
$\beta$ -dimetilaminoetil 9-oxo-13- <u>trans</u> -proste- noato		10	50	10
Etil 9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenoato		25		
Etil 20-iodo-9-oxo-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -prostenoato			62	
Etil 20-iodo-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoato			62	
Acido 9-oxo-18-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico		250		
Etil 20,20-dicarbetoxi-9-oxo-18,19-dinor- 13- <u>trans</u> -prostenoato			250	
Etil 9-oxo-18-oxitia-13- <u>trans</u> -prostenoato	250	250		
Etil 9-hidroxi-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -proste- noato			6	13
Acido 9-hidroxi-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -proste- noico	250	62	250	62
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -17-cis-prostadienoico	125	62	250	62
Acido 20-cloro-9-hidroxi-17,18,19-trinor- 13- <u>trans</u> -prostenoico				62
Acido 17-metil-9-hidroxi-19,20-dinor-13- <u>trans</u> -prostenoico	250	62	125	25
Etil 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> - -prostenoato		125		125

404882

- 46 -



TABLA IV (Continuación)

Compuesto	Cono. Inhibitoria mínima (mcg/ml)			
	(5)	(6)	(7)	(8)
Acido 20-mercapto-9-oxo-13- <u>trans</u> -prosteno		125		6
Acido 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> - prostenoico	250			
Dimetil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - <u>prote</u> <u>noico</u>	25	10	25	10
N-H amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> <u>-prostenoico</u>		10		25
Merfolino amina de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - <u>pros</u> <u>tenoico</u>		25		25
9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamida	50	25	50	10
4-Metil-1-piperazinil amida de ácido 9-oxo- 13- <u>trans</u> -prostenoico	25	10	25	10
Pirrolidina amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - <u>-prostenoico</u>	25	5	50	5
Acido $\beta$ -hidroxietil amida de ácido 9-oxo- 13- <u>trans</u> -prostenoico	25	25	25	10
N-(3-dimetilaminopropil)-9-oxo-13- <u>trans</u> - protenamida	100	10	50	10
Acido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenohidroxamico	250	250	250	250
$\beta$ -piridil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - <u>pros</u> <u>tenoico</u>				5
Metil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - <u>proste</u> - <u>noico</u>	100		5	



TABLA IV (Continuación)

Compuesto	Conc. Inhibitoria mínima (mcg/ml)			
	(5)	(6)	(7)	(8)
Dimetil hidrazida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> - protenoico	25	10	25	10
N-(3-dimetilaminopropil)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> - -prostenamida	250	6	62	6

(5) Trichophyton rubrum E 97 - (6) Mycobacterium smegmatis ATCC 606-  
 (7) Staphylococcus aureus Rosa ATCC 14154 - (8) Streptococcus Pyogenes C 203

- Preparaciones tópicas que contienen los nuevos compuestos de la presente invención o sales catiónicas de los mismos cuando R<sub>2</sub> es hidroxilo, se espera, demostrarán ser particularmente útiles. Dichas composiciones
5. estarían diseñadas para administración a sujetos expuestos a, o infectados con bacterias de hongos sensibles para ya sea tratamiento o profilaxis y pueden incluir ungüentos, cremas, emulsiones, unturas, pomadas, emolientes, rociados, lavados o similares. Además, los compuestos
10. pueden utilizarse en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, lavados, polvos, polvillos, rocíos, jabones, rociados, aerosoles, baños, u otras formas para el propósito de limpiar, desinfectar, o esterilizar instrumentos quirúrgicos, artículos de vidrio o instrumentos
15. de laboratorio, paredes de hospitales u otras superficies, ropa blanca, platos, mesas de laboratorio, recintos, jaulas o similares. También estos compuestos, pueden incorporarse en jabones, detergentes, rociados, o si

404882

- 48 -



milares en el hogar, granja, oficina o cualquier otro lugar con el propósito de prevenir o reducir al mínimo onfección o contaminación con bacterias u hongos sensibles. Puede aplicarse pintura, rociado, emersión o cualquier otro medio para efectuar contacto.

5.

Ciertos de los compuestos de la presente invención son eficaces inhibidores de secreción de ácido básico y de desarrollo de úlceras en animales experimentales y son por lo tanto invalorablemente potencialmente como agentes para el control de secreción de ácido gástrico, erosión gástrica y como agentes antiúlceras.

10.

La acción inhibitoria de secreción de ácido gástrico generalmente se mide por las técnicas de "Shay y otros" con cierta modificación. [Shay, H., Sun, D y Gruenstein, M.: Método Cuantitativo para Medir Secreción Gástrica Espontánea en Ratas. Gastroenterology 26:906-913 (1954); Shay, H., Komarov, S.A. Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. y Simplet, H.: Un Método Simple para la Protección Uniforme de Ulceración Gástrica en Ratas Gastroenterology 5:43:61 (1945)].

15.

20.

Este procedimiento según se adaptó en nuestros laboratorios se llevó a cabo de la siguiente manera.

Las ratas (macho, especie CFE) fueron hechas pa sar hambre durante 48 hr (se les dió agua a libertad (pa ra permitir evacuación de los contenidos en el estómago. A la mañana del experimento, bajo anestesia con éter, la región abdominal se rasuró y se hizo una incisión de lí nea media (2,54-3,81 cm) con un bisturí. Con la ayuda de un hemóstato curvado cerrado se recogió el duodeno.

25.

30.

Al tenerse a vista el duodeno, se usaron los dedos para



- tirar el esófago a través de la abertura, luego el estómago fué suavemente manipulado con los dedos para liberar aire del estómago y materia residual que ran pasado a través del píloro. (Esta manipulación provee una secreción ácida aumentada y uniforme. Se hicieron dos suturas 12,7 cm bajo la herida pirólica-duodenal. Se formó una ligadura, en la unión, con uno de los hilos. También se formó una segunda ligadura pero no tan ajustada.
- 5.
10. El compuesto de ensayo o el vehículo (generalmente 1 ml/100 g de peso corporal) se inyectó en el duodeno lo más cerca posible de la primera ligadura. Luego de la inyección la segunda ligadura se estrechó debajo del sitio de inyección para producir la pérdida al mínimo. El estómago se colocó de nuevo a través de la abertura en la cavidad abdominal, el area de incisión se lavó con solución salina y la incisión se cerró con autosujetadores. (Ocasionalmente en lugar de una inyección intraduodenal, los animales se dosificaron por la vía oral o subcutanea. En el último caso la dosificación se hizo luego de la terminación de operación. En el último caso la dosificación se hizo 30 a 60 min después de la operación).
- 15.
- 20.
25. Tres horas después, las ratas se decapitaron y se examinaron, teniendo cuidado de que la sangre no se derrame en el esófago. La cavidad abdominal se expuso cortando con tijeras y el esófago cerca del estómago se sujetó con un hemóstato, el estómago se eliminó cortando por encima del hemóstato (el esófago se cortó) y entre las dos suturas. Se eliminó tejido extraño, el
- 30.

404882

- 50 -



- estómago se lavó con solución salina y se secó sobre gasa. Se hizo cuidadosamente tajo en el estómago mantenido sobre un embudo y los contenidos se recogieron en un tubo centrífugo. El estómago se cortó adicionalmente a lo largo del costado exterior y se dobló de adentro hacia afuera. Se utilizaron dos ml de H<sub>2</sub>O para lavar los contenidos del estómago en el tubo centrífugo respectivo. Los contenidos del estómago y lavado combinados luego se centrifugaron durante 10 min en la centrífuga internacional tamaño 2 (graduación 30). El sobrenadante se recogió, se midió y se registró el volumen, se agregaron 2 gotas de indicador de fenol ftalenina (1 % en etanol al 95 %) y la solución se tituló con NaOH 0,2N (o con NaOH 0,4 N cuando se encontraron grandes volúmenes de contenidos en el estómago (a un pH 8,4) debido a la colaboración usual de los contenidos de estómago, fenoftaleina se utilizó meramente para permitir la invitación sidual de que el punto final estaba cerca ( y se calculó la cantidad de ácido presente, Compuestos que inducían inhibición de secreción de ácido gástrico de 20 % o más fueron considerados activos.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Los resultados representativos obtenidos con este ensayo se dan en la siguiente Tabla.

---

---

---

404882

- 51 -



## T A B L A V

INHIBICION DE SECRECION DE ACIDO GASTRICO EN RATAS PI  
LORO-LIGADAS ("RATAS SHAY")

Compuesto	Dosis, mg/kg	Intraduodenal % inhibición
Ácido 13-trans-9-oxo-prostenoico	200	59
ácido butil 9-oxo-13-trans-prostenoico	100	46
ácido etil 2-etil-9-oxo-13-trans-proste- noico	100	42
N-(2-hidroxietil)-9-oxo-13-trans-prostenami- da	100	28
4'-metilpiperazina amida de ácido 9-oxo- 13-trans-prostenoico	100	36
N-(3-dimetilaminopropil)-9-oxo-13-trans- -prostenamida	100	77
N-(dimetilamino)-9-oxo-13-trans-prostena- mida	100	58
etil-9-oxo-13-trans-prostenoato	100	27
ácido etil 19,19-dicarbetoxi-9-oxo-20- nov-13-trans-prostenoico	100	28
ácido 9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoico	100	21
etil 9-oxo-18-sulfoxi-13-trans-prostenoato	100	34
etil 9-oxo-20-metil-13-trans-prostenoato	100	36
ácido 9-oxo-20-metil-13-trans-prostenoico	100	34
ácido 9-oxo-20-nor-13-trans-prostenoico	100	49
etil 9-oxo-18,19,20-trinor-13-trans-pros- tenoato	100	93
	100 (oral)	73
	8 (sec)	40

404882  
- 52 -



TABLA V (Continuación)

Compuesto	Intraduodenal Dosis mg/kg	% inhibi- ción
Acido 9-oxo-18,19,20-trinor-13-trans-pros- tenoico	100	92
etil 9-oxo-18,19,20-trinor-17-clor-13-trans- -prostenoato	100	61
ácido 9-oxo-18,19,20-trinor-17-cloro-13- trans-prostenoico	100	34
ácido 9-oxo-19,20-dinor-18-metil-13-trans- -prostenoico	100	38
etil 9-oxo-3-oxa-13-trans-prostenoato	100	89
	100(oral)	41
etil 9-oxo-3-tia-13-trans-prostenoato	100	39
N-(3-dimetilaminopropil)-9 $\alpha$ , $\beta$ -hidroxi-13- trans-prostenamida	100	85
ácido 9-oxo-10 $\alpha$ -homo-13-trans-prostenoico	100	39
etil 9-oxo-10 $\alpha$ -homo-13-trans-prostenoato	100	46
ácido 9-oxo-10 $\alpha$ -homo-18,19,20-trinor-13- trans-prostenoico	100	29
ácido 9-oxo-3-oxa-13-trans-prostenoico	100	90
etil 9-oxo-10 $\alpha$ -homo-18,19,20-trinor-13-trans- -prostenoato	100	37
etil 9-oxo-3-oxa-18,19,20-trinor-13-trans- -prostenoato	100	65
N-(3-dimetilaminopropil)-9-oxo-18,19,20-trinor- 13-trans-prostenamida	100	87
etil 9,9-etilendioxi-18,19,20-trinor-13-trans- -prostenoato	100	84
etil 9-oxo-2-iodo-13-trans-prostenoato	100	42



- Ciertos de los compuestos de la presente invención también proveen protección contra las propiedades ulcerogénicas de indometacina. Este ensayo se llevó a cabo de la siguiente manera. Se hizo pasar hambre a
5. las ratas durante 48 hr (se les suministró agua a libertad). Se administró indometasina (20 mg/kg de peso corporal) por la vía subcutánea y media dosis del compuesto se administró por alimentación forzada en el mismo tiempo. Luego de 3 hr, la segunda mitad del compuesto
10. de ensayo se administró también por alimentación forzada en el mismo tiempo. Después de 5 horas de la administración de indometacina, los animales fueron decapitados y los estómagos retirados. Los estómagos se lavaron con agua destilada, se secaron sobre gasa, se cortaron
15. a lo largo de la curvatura mayor, y los contenidos se lavaron con agua destilada. Los estómagos se extendieron, se prendieron sobre un corcho y se visualizaron bajo un vidrio amplificador para úlcera. El criterio, para clasificar las úlceras fué como registrado anteriormente: [Abdel-Galil, A.A.M. y Marchall, P.B., Brit. J. Pharmac. Chemotherapy, 33:1-14 (1968)]
- 20.

#### Resultado

- 0 - estómago normal
- 1 - Hemorragia petequial o úlcera de punta de alfiler
25. 2 - 1 ó 2 pequeñas úlceras
- 3 - muchas úlceras, algunas grandes
- 4 - muchas úlceras, mayormente grandes

- Los animales tratados con indometacina, pero no
30. con el compuesto candidato dieron resultados consisten-

404882



- 54 -

temente de aproximadamente 3,5-3,7. Animales "normales" de control, es decir aquellos que no se trataron con la indometacina o compuesto de ensayo dieron resultados de aproximadamente 0,5-0,8. Los compuestos que produjeron un resultado de 2,8 o menor fueron considerados como activos. Resultados representativos obtenidos en este ensayo con algunos de los compuestos de la presente invención se dan en la siguiente tabla VI.

T A B L A VI

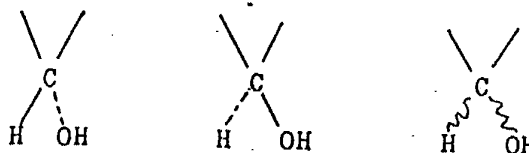
INHIBICION DE ULCERAS INDUCIDAS POR INDOMETACINA

Compuesto	Dosis oral total mg/kg	Resultado
Etil 9-oxo-18,19,20-trinor-13-trans-		
-prostenoato	100	1,2
	50	1,3
	25	2,8
etil 9-oxo-2-oxa-13-trans-prostenoato	100	1,7
ácido 9-oxo-18,19-20-trinor-13-trans-		
-prostenoico	25	2,0

Los nuevos compuestos de la presente invención también poseen actividad como agentes anti-inflamatorios, agentes controladores de fertilidad, agentes reguladores del sistema nervioso central, agentes reguladores de la retención de sal y agua, agentes reguladores metabólicos de grasa, agentes reductores del colesterol en suero y como abortifacientes, antiespasmódicos y con codilatadores. Ciertos de los nuevos compuestos dados a conocer aquí poseen utilidad como intermediarios para otros de los nuevos compuestos de la presente invención.



- De acuerdo con la convención aceptada, un  $\alpha$ -sustituyente en la posición 9 está detrás del plano del papel mientras que un  $\beta$ -sustituyente en la posición 9 está delante del plano del papel. Esto generalmente está representado por una ligadura --- para un  $\alpha$ -sustituyente, una ligadura — para un  $\beta$ -sustituyente, y una ligadura  $\sim$  donde ámbos están indicados. Por lo tanto, los derivados 9-hidroxi pueden representarse inversamente como sigue:



10. La presente invención se describirá con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

15. Preparación de 2-carbalcoxi(metil/etil)-2-(4-carbetoxibutil)ciclopentan-1-ona.

20. A una solución agitada del enolato de carboxilato de ciclopentanona sódico en dimetoxietano, preparado con 187 g (1,248 moles) de carboxilato de 2-ciclopentanona (metil y etil mezclados), 52,4 g (1,248 moles) de hidru-ro de sodio (57,2 % en aceite mineral) y 1,6 litros de di metoxi etano, se agrega gota a gota 309 g (1,212 moles) de etil 5-iodoalerato. La mezcla de reacción se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfría y se filtra. El solvente se elimina del filtrado por evaporación y el residuo se vierte en ácido clorhídri-
25. co diluido y se extrae con éter. Los extractos combinados

404882



- 56 -

se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para dar un aceite. El aceite se destila bajo presión reducida para dar 274 g de un aceite amarillo pálido P.eb. 140°-143°C. (0,17 mm).

5.

EJEMPLO 2

Preparación de 2-(4-carboxibutil)ciclopentan-1-ona

Una mezcla agitada de 274 g de 2-carbalcoxi-(metil y etil ésteres mezclados)-2-(4-carbetoxibutil)-ciclopentan-1-ona (ejemplo 1), 600 ml de ácido clorhídrico al 20 % y 325 ml de ácido acético se calienta a reflujo durante 20 horas. La solución tiene lugar en aproximadamente media hora. La solución se enfría y se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos combinados se lavan con solución salina y se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo se evapora dos veces con tolueno para dar 144 g de un aceite.

10.

15.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-(4-carbetoxibutil)ciclopentan-1-ona

Una solución agitada de 124 g (0,673 mol) de 2-(4-carboxibutil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 2), 800 ml de etanol y 1 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico se calienta a reflujo durante 18 horas. El solvente se evapora y el residuo se disuelve en éter. La solución de éter se lava con solución salina, se diluye con solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El aceite se destila bajo presión reducida para dar 149 g de un aceite incoloro. p.eb. 106°-109°C (0,23 mm).

20.

25.

EJEMPLO 4

30. Preparación de 2-carbalcoxi(metil/etil)-2-(3-carbetoxi-



propil)ciclopentan-1-ona

5. En la manera descrita en el ejemplo 1, tratamiento de carboxilato de 2-ciclopentanona (metil y etil ésteres mezclados) con hidruro de sodio en dimetoxietano seguido por etil 4-iodobutirato de un aceite amarillo p.eb. 136<sup>o</sup>-137<sup>o</sup>C (0,16 mm)..

EJEMPLO 5

Preparación de 2-(3-carboxipropil)ciclopentan-1-ona

10. En la manera descrita en el ejemplo 2, tratamiento de 2-carbalcoxi (metil y etil ésteres mezclados)-2-(3-carbetoxipropil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 4) con una mezcla de ácido clorhídrico al 20 % y ácido acético da un aceite amarillo.

EJEMPLO 6

15. Preparación de 2-(4-carbetoxipropil)ciclopentan-1-ona

En la manera descrita en el ejemplo 3, tratamiento de 2-(3-carboxipropil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 5) con monohidrato de ácido p-toluensulfónico en etanol da un aceite incoloro, p.eb. 93<sup>o</sup>C (0,10 mm).

20.

EJEMPLO 7

Preparación de etil y metil 2-(6-carbetoxihexil)-1-ciclopentanon-2-carboxilato

25. En la manera descrita en el ejemplo 1, carboxilato de etil y metil 2-ciclopentanona se hace reaccionar con etil 7-bromoheptanoato para proporcionar el producto en cuestión, p.eb. 147<sup>o</sup>C (0,09 mm).

EJEMPLO 8

Preparación de 2-(6-carboxihexil)ciclopentan-1-ona

30. En la manera descrita en el ejemplo 2, etil y metil 2-(6-carbetoxihexil)-1-ciclopentanona-2-carboxilato

404882



- 58 -

(ejemplo 7) se hidroliza para proporcionar el producto en cuestión, p.eb.  $143^{\circ}\text{C}$  (0,05 mm).

EJEMPLO 9

Preparación de 2-(6-carboxihexil)ciclopentan-1-ona

5. En la manera descrita en el ejemplo 3, 2-(6-carboxihexil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 8) es esterificado para proporcionar el producto en cuestión, p.eb.  $110^{\circ}\text{C}$  (0,03 mm).

EJEMPLO 10

10. Preparación de etil (metil) 7-(2-carboxiciclohexan-1-on-2-il)heptanoato

15. A una suspensión agitada de 51 g de hidruro de sodio (57 % en aceite mineral) en 675 ml de dimetilformamida se agregan 200 g de carboxilato de 2-ciclohexanona (60 % etil - 40 % metil ésteres) durante un periodo de 1-5 horas con enfriamiento externo para mantener la temperatura a  $20-25^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y se calienta a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. A la mezcla agitada se agregan 300 g de etil 7-bromoheptanoato durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se agita a  $50-60^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas, se enfría, y se vierte en agua. El producto se obtiene por extracción de éter. El extracto se lava sucesivamente con agua y cloruro de sodio saturado, se seca y se evapora para dar un líquido que se purifica por destilación, IR  $1735\text{ cm}^{-1}$  (carbonilos de éster) y  $1710\text{ cm}^{-1}$  (carbonilo cetona).

EJEMPLO 11

Preparación de ácido 7-(ciclohexan-1-on-2-il)heptanoico

30. Una mezcla agitada de 380 g de metil y etil éste-



- res mezclados de 7-(2-carbetoxiciclohexan-1-on-2-il)-heptanoato (ejemplo 10), 202 ml de ácido sulfúrico concentrado, 970 ml de ácido acético glacial, y 970 ml de agua se somete a reflujo durante 22,5 horas. La mezcla de reacción enfriada se trata con 380 g de carbonato de sodio y 2 litros de agua y se extrae con éter. El material ácido se separa del extracto de éter con carbonato de sodio 1,0 M. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con éter.
5. El extracto se lava sucesivamente con agua y cloruro de sodio saturado, se seca, y se evapora para dar un aceite.
- 10.

#### EJEMPLO 12

##### Preparación de etil 7-(ciclohexan-1-on-il)heptanoato

15. Una solución de 232 g de ácido 7-(ciclohexan-1-on-il)heptanoico en 2500 ml de etanol se somete a reflujo durante 4,5 horas con 3,8 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. La solución se destila con 200 ml de benceno, y se continúa la ebullición durante 2 horas a medida que se eliminan 200 ml de destilado. El volumen de la solución se concentra a 500 ml. Luego de dilución con 500 ml de éter la solución se extrae con una solución preparada a partir de 50 ml de bicarbonato de sodio saturado, 50 ml de cloruro de sodio saturado, y
20. 100 ml de agua. El extracto se lava con cloruro de sodio saturado, se seca, y se evapora. El producto se purifica por destilación para dar un líquido, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (carbonilo de éster) y  $1715\text{ cm}^{-1}$  (carbonilo de cetona).
- 25.

#### EJEMPLO 13

30. Preparación de 2-carbalcoxi(metil/etil)-2-(3-carbetoxi-

404882

- 60 -



propil)ciclohexan-1-ona

5. El compuesto en cuestión se separa de la manera descrita en el ejemplo 10 por tratamiento de carboxilato de 2-ciclohexanona (metil y étil ésteres mezclados) con hidruro de sodio y etil 4-iodobutirato.

EJEMPLO 14

Preparación de 2-(3-carbetoxipropil)ciclohexan-1-ona

10. Este compuesto se prepara a partir de 2-carbalcoxi-(metil/etil)-2-(3-carbetoxipropil)-ciclohexan-1-ona (ejemplo 13) por descarbalcoxilación de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 11 seguido por esterificación mediante el procedimiento del ejemplo 12.

EJEMPLO 15

Preparación de 2-(5-carbetoxipentil)ciclohexan-1-ona

15. Este compuesto se prepara por alquilación de carboxilato de 2-ciclohexanona (metil y etil ésteres mezclados con etil 6-bromohexanoato de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10, seguido por descarbalcoxilación de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 11 y finalmente esterificación mediante el procedimiento del ejemplo 12.

EJEMPLO 16

Preparación de 2-(7-carbetoxiheptil)ciclohexan-1-ona

25. Alquilación de carboxilato de 2-ciclohexanona (metil y etil ésteres mezclados) con etil 8-bromooctanoato de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 10, seguido por descarbalcoxilación mediante el procedimiento del ejemplo 11 y luego esterificación mediante el procedimiento del ejemplo 12 es productor del compuesto en cuestión.
- 30.

EJEMPLO 17Preparación de 2-carbalcoxi(metil/etil)-2-carbetoximetil)cicloheptan-1-ona

5. De la manera descrita en el ejemplo 1, tratamiento de 2-carboxilato de ciclopentanona (metil y etil ésteres mezclados) con hidruro de sodio y dimetoxietano seguido por bromoacetato provee un aceite amarillo, p.eb.  $130^{\circ}$ - $131^{\circ}$ C (7 mm).

EJEMPLO 1810. Preparación de 2-(carboximetil)ciclopentan-1-ona

De la manera descrita en el ejemplo 2, la 2-carbalcoxi-2-carbetoximetilciclopentanona del ejemplo 17 se descarboxila para proveer 2-carboximetilciclopentan-1-ona.

EJEMPLO 1915. Preparación de 2-carbetoximetilciclopentan-1-ona

En la manera del ejemplo 3, 2-(carboximetil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 18) se esterifica para proveer el éster en cuestión.

EJEMPLO 2020. Preparación de 1-acetoxi-2-(6-carbetoxihexil)ciclopent-1-eno

25. Una solución agitada de 100 g de 2-(6-carbetoxihexil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 9) en 250 ml de anhídrido acético que contiene 0,940 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico se calienta hasta ebullición bajo reflujo parcial permitiendo destilado a  $118^{\circ}$ C o menos (es decir), ácido acético (escaparse a través de una columna Vigreux equipada con un condensador para recoger el destilado. Luego de 16 horas, durante cuyo periodo se
30. agrega anhídrido acético en porciones de manera de mante

404882



- 62 -

- ner el nivel del solvente en por lo menos 100 ml, la solución se enfría y se vierte cuidadosamente en una mezcla fría agitada de solución de bicarbonato de sodio saturada (400 ml) y hexano (250 ml). La mezcla resultante se agita durante 30 minutos adicionales durante cuyo periodo se agrega bicarbonato de sodio sólido periódicamente para asegurar una solución básica. La capa de hexano se separa y se lava con solución de cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se lleva a sequedad. Destilación del aceite residual da 102 g (89 %) de aceite amarillo pálido, p.eb. 118°C (0,07 mm).

EJEMPLO 21

15. Preparación de 1-acetoxi-2-(carbetoximetil)ciclopent-1-eno

De la manera descrita en el ejemplo 20, tratamiento de 2-(carbetoximetil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 19) con anhídrido acético y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico da un aceite p-b. 130°-131°C (7 mm).

20. EJEMPLO 22

Preparación de 1-acetoxi-2-(3-carbetoxipropil)ciclopent-1-eno

25. De la manera descrita en el ejemplo 20, tratamiento de 2-(3-carbetoxipropil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 6) con anhídrido acético y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico da un aceite amarillo, p.eb. 98°-103°C (0,35 mm).

EJEMPLO 23

30. Preparación de 1-acetoxi-2-(4-carbetoxi-butyl)ciclopent-1-eno

En la manera descrita en el ejemplo 20, tratamien-



to de 2-(4-carbetoxibutil)ciclopentan-1-ona (ejemplo 3) con anhídrido acético y monohidrato de ácido p-toluen-sulfónico da un aceite amarillo, p.eb.  $109^{\circ}$ - $110^{\circ}$ C (0,37 mm).

5.

EJEMPLO 24

Preparación de etil 7-(1-acetoxiciclohex-1-en-2-il)-heptanoato

---

- Una solución agitada de 28,0 g de etil 7-(ciclohexan-1-on-2-il)heptanoato (ejemplo 12), 170 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, y 25,6 g de anhídrido acético se calienta durante 5 horas mientras se deja destilar 8,0 g de destilado. La solución enfriada se vierte en una mezcla enfriada con hielo agitada de 500 ml de bicarbonato de sodio saturado y 250 ml de hexano.
10. Luego de 1 hora la fase de hexano se separa, se seca, y se evapora. El producto crudo se destila para dar un líquido, IR  $1760\text{ cm}^{-1}$  (vinil éster carbonilo) y  $1740\text{ cm}^{-1}$  (etil éster carbonilo).
- 15.

EJEMPLO 25

20. Preparación de 1-acetoxi-2-(3-carbetoxipropil)ciclohex-1-eno
- 

- Tratamiento de 2-(3-carbetoxipropil)ciclohexan-1-ona (ejemplo 14) con anhídrido acético mediante procedimiento del ejemplo 24 es productor del compuesto en cuestión.
- 25.

EJEMPLO 26

- Preparación de 1-acetoxi-2-(5-carbetoxipentil)ciclohex-1-eno
- 

- Tratamiento de 2-(5-carbetoxipentil)ciclohexan-1-ona (ejemplo 15) con anhídrido acético mediante el pro
- 30.

404882

- 64 -



cedimiento del ejemplo 24 es productor del compuesto en cuestión.

EJEMPLO 27

Preparación de 1-acetoxi-2-(7-carbetoxiheptil)ciclohex-1-eno

5.

Tratamiento de 2-(7-carbetoxiheptil)ciclohexan-1-ona (ejemplo 16) con anhídrido acético mediante el procedimiento del ejemplo 24 es productor del compuesto en cuestión.

10.

EJEMPLO 28

Preparación de 2-(6-carbetoxihexil)ciclopent-2-en-1-ona

A una mezcla rápidamente agitada de 50 g de 1-acetoxi-2-(6-carbetoxihexil)ciclopent-1-eno (ejemplo 20) en 150 ml de cloroformo, 200 ml de agua y 18,8 g de carbonato de calcio, enfriada en un baño de hielo, se agrega gota a gota durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, una solución de 30 g de bromo y 50 ml de tetracloruro de carbono. Luego de agitar durante 45 minutos adicionales la capa de cloroformo se separa y se lava sucesivamente con solución de tiosulfato de sodio diluida, solución de cloruro de sodio saturada, y se seca con sulfato de magnesio anhidro y se lleva hasta sequedad bajo presión reducida.

15.

20.

25.

30.

El aceite residual se disuelve en 50 ml de N,N-dimetilformamida y se agrega a una mezcla de 33 g de bromuro de litio y 32 g de carbonato de litio en 375 ml de N,N-dimetilformamida, previamente secada por reflujo con 375 ml de benceno bajo un aparato Dean-Stark seguido por destilación del benceno. La mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 30 minutos, luego se enfría y



- se vierte en otros 150 ml de agua enfriada con hielo. La mezcla resultante se acidifica (cuidadosamente) con ácido clorhídrico 4N y se extrae con éter tres veces. Los extractos de éter combinado se lavan con solución
5. de cloruro de sodio saturada, y se seca con sulfato de magnesio anhidrido y se lleva hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar 41,5 g de un aceite ámbar. De manera de convertir cualquier material isómero al producto deseado, 41,5 g del material precedente se
10. tratan con 0,500 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 450 ml de alcohol absoluto a la temperatura de reflujo durante 18 horas. La solución se lleva hasta sequedad bajo presión reducida. La goma resultante se disuelve en éter y se lava con solución de bicarbonato de
15. sodio saturada, solución de cloruro de sodio saturada, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se absorbe hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite residual se destila para dar 30,2 g del producto; p.eb. 118<sup>o</sup>C (0,05 mm);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  299 m $\mu$  (9950);  $\lambda_{\text{max}}$  5,75, 5,85, 6,15, 8,45  $\mu$ ; cromatografía de fase de vapor demuestra
20. 99 % de producto, que contiene un porcentaje de 2-(6-carbetoxihexil)ciclopentan-1-ona.
- Ese producto puede purificarse mediante el siguiente procedimiento. Una mezcla de 120 g de 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentanona, que contiene aproximadamente 5 % del análogo saturado, y 7,67 g (10 mol por ciento) de p-carboxifenilhidrazina en 400 ml de etanol absoluto se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se somete a reflujo durante 1 hora. La mezcla se
25. enfría, el solvente se evapora, y el residuo se absorbe
- 30.



en 150 ml de cloroformo y se hace pasar a través de una columna de 450 g de óxido de aluminio (Merck). El filtrado se evapora para proporcionar un aceite incoloro que contiene < 0,5 % de la impureza saturada.

5.

EJEMPLO 29Preparación de 2-(carbetoximetil)ciclopent-2-en-1-ona

- De la manera descrita en el ejemplo 28, tratamiento de 1-acetoxi-2-(carbetoximetil)ciclopent-1-eno (ejemplo 21) con bromo y suficiente dehidrobromación con bromuro de litio-carbonato de litio en N,N-dimetilformamida da un aceite de ámbar. Este material se somete a cromatografía sobre tierra de diatomeas utilizando un sistema n-heptano: metil celosolve. Eliminación de solvente a partir del volumen retenido de 4,5-4,7 da un aceite que luego se trata adicionalmente con clorhidrato de hidroxilamina, acetato de sodio en etano a temperatura ambiente durante 18 horas, para dar el producto deseado; p.eb. 71°C (0,12 mm);  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  222 m $\mu$  (10.300);  $\lambda_{\text{max}}$  5,75, 5,85, 6,15, 8,65  $\mu$ .

20.

EJEMPLO 30Preparación de 2-(3-carbetoxipropil)ciclopent-2-en-1-ona

- De la manera descrita en el ejemplo 28, bromación de 1-acetoxi-2-(3-carbetoxipropil)ciclopent-1-ona (ejemplo 22) seguido por dehidrobromación con bromuro de litio y carbonato de litio es productor del compuesto en cuestión.

25.

EJEMPLO 31Preparación de 2-(4-carbetoxibutil)ciclopent-2-en-1-ona

- De la manera descrita en el ejemplo 28, tratamiento de 1-acetoxi-2-(4-carbetoxibutil)ciclopent-1-eno

30.



(ejemplo 23) con bromo y subsiguiente tratamiento del producto bromado con una mezcla de bromuro de litio y carbonato de litio en N,N-dimetilformamida es productor del compuesto en cuestión. Tratamiento de este

5. producto con p-carboxifenilhidrazina mediante el procedimiento del ejemplo 28 proporciona un producto que contiene menos de 0,5 % de la correspondiente cetona saturada.

#### EJEMPLO 32

10. Preparación de 1-metoximino-2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopenteno

A una mezcla de 35,97 g (0,151 mol) de 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) y 15,0 g (0,180 mol) de clorhidrato de metoxiamina en 300 ml de etanol absoluto se agregan 25 ml de piridina y la solución resultante se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora y el residuo se divide entre agua y éter de dietilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el solvente se evapora para proporcionar un aceite. Destilación proporciona 38,7 g de aceite incoloro, p.eb. 115°-118°C (0,075 mm). IR (película): 1740, 1627, 1053, 890  $\text{cm}^{-1}$ .  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH) 243 (13,000). NMR  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,89.

#### EJEMPLO 33

25. Preparación de 1-metoximino-2-(7-hidroxiheptil)-2-ciclopenteno

A una solución enfriada con hielo de 34,10 g (0,128 mol) de 1-metoximino-2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopenteno (ejemplo 32) en 200 ml de benceno bajo nitrógeno se agrega gota a gota 225 ml de una solución al 25%

30.

404882

- 68 -



- de hidruro de diisobutilaluminio en hexeno. La solución resultante se agita durante 2 horas a 0°-5°C, se vierte sobre hielo y ácido clorhídrico diluido, y la fase acuosa se satura con cloruro de sodio. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera saturada, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evapora para proporcionar un aceite. Este último se disuelve en 100 ml de hexano caliente y se enfría para proporcionar 24,3 g de cristales p.eb. 62°-64°C. IR (KBr) 3260, 1630, 1059, 893 cm<sup>-1</sup>. λ<sub>max</sub> 243 (14.000). NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,37.

#### EJEMPLO 34

#### Preparación de 1-metoximino-2-(7-p-toluensulfoniloheptil)-2-ciclopenteno

- A una solución de 5,00 g (0,222 mol) de 1-metoximino-2-(7-hidroxiheptil)-2-ciclopenteno (ejemplo 33) en 50 ml de piridina seca a 0°C se agrega 8,45 g (0,044 mol) de cloruro de p-toluensulfonilo y la solución resultante se enfría a 5°C durante la noche. La mezcla se divide entre 300 ml de agua con hielo y éter de dietilo. La fase orgánica se lava con 1:1 ácido clorhídrico enfriado con hielo, agua fría, y salmuera saturada fría, se seca (NaSO<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), y se evapora bajo presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar un aceite. Este último se disuelve en 600 ml de hexano, se trata con 0,5 g de Darco, se filtra y se evapora para proporcionar 7,7 g de un aceite incoloro. IR (película) 1600, 1192, 1182, 1052, 890 cm<sup>-1</sup>. λ<sub>max</sub> (MeOH) 228 y 243.

#### EJEMPLO 35

30. Preparación de 1-metoximino-2-(8,8-dicarbetoctil)-2-



ciclopenteno

- A una solución alcohólica de malonato de sodio dietilo, preparada a partir de 0,847 g (0,0368 g de átomos) de sodio, 100 ml de etanol absoluto, y 7,05 g de
5. (0,0440 mol) malonato de dietilo se agregan 7,7 g del tosilato del ejemplo 34 y la mezcla se somete a reflujo durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se divide entre ácido clorhídrico diluido frío y éter de dietilo, y la fase orgánica se lava con agua
10. y salmuera saturada, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se evapora para proporcionar un aceite. El exceso de malonato de dietilo se separa por destilación bajo presión reducida para proporcionar 3,45 g de un aceite amarillento. IR (película) 1755, 1728, 1625, 1054, 890  $\text{cm}^{-1}$ .

15.

EJEMPLO 36

Preparación de 1-metoximino-2-(8,8-dicarboxioctil)-2-ciclopenteno

- Una mezcla de 6,45 g del diéster del ejemplo 35 y 6,72 g de hidróxido de potasio en 150 ml de 1:1 metanol acuoso se somete a reflujo durante 1 hora, se enfría, y se divide entre agua y éter de dietilo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico, se extrae con éter, y la fase orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evapora para proporcionar un sólido.
20. El sólido se cristaliza con benceno para proporcionar 4,15 g de cristales color tostado, p.f. 135°-137°C (-CO<sub>2</sub>).
- 25.

EJEMPLO 37

- Preparación de 1-metoximino-2-(8-carboxioctil)-2-ciclopenteno
- 30.

404882  
- 70 -



5. A una solución de 3,926 g (0,0126 mol) del diácido del ejemplo 36 en 20 ml de xileno se somete a reflujo durante 1,5 horas, se enfría, y se evapora para proporcionar un sólido de color tostado. IR (KBr) 1720, 1618, 1179, 1050, 986  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 38

Preparación de 2-(8-carboxioctil)ciclopent-2-en-1-ona

10. La metoxima ácida del ejemplo 37 se somete a reflujo durante 5 horas con 55 ml de acetona y 20 ml de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se enfría, el solvente se evapora, y el residuo se divide entre agua y éter de dietilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se evapora para proporcionar un sólido de color tostado. IR (KBr) 1745, 1665  $\text{cm}^{-1}$ .
15.  $\lambda_{\text{max}}$  (MeOH) 228 (12.600).

EJEMPLO 39

Preparación de 2-(8-carbetoxioctil)ciclopent-2-en-1-ona

20. La cetona ácido del ejemplo 38 se esterifica de acuerdo con Fisher con 100 ml de etanol absoluto, 100 ml de benceno, y 20 mg de ácido p-toluensulfónico durante 6 horas, se enfría, el solvente se evapora. El aceite resultante se disuelve en 3:1 benceno-éter y la solución se hace pasar a través de una columna de 100 g de fluorisil  $\text{R}$ . El filtrado se evapora y el residuo se destila para proporcionar 2,97 g de un aceite incoloro, p.eb. 137°-139°C. (0,05 Torr).
- 25.

EJEMPLO 40

Preparación de etil 7-(ciclohex-2-en-1-on-2-il)heptanoato

30. A una solución agitada de etil-7-(1-acetoxi-ciclo



- hex-1-en-2-il)heptanoato (ejemplo 24) en 750 ml de ácido acético y 125 ml de piridina a 10°C se agrega una solución de 13,8 g de bromo en 200 ml de ácido acético durante 20 minutos. La solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se descoloriza con sulfito de sodio. La solución se vierte en 800 ml de cloruro de sodio medio saturado y se extrae con 1:1 hexano-éter. El extracto se lava, sucesivamente con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre carbonato de sodio y se evapora para dar 32 g de la bromocetona cruda. A una suspensión agitada de 14,2 g de bromuro de litio y 16,6 g de carbonato de litio en 250 ml de dimetilformamida anhidra a 80°C se agrega la bromocetona precedente. La mezcla agitada se calienta hasta ebullición durante 20 minutos y se somete a reflujo durante 15 minutos. La mezcla enfriada se vierte en 1000 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y se extrae con éter. El extracto se lava sucesivamente con agua y cloruro de sodio saturado, se seca, y se evapora. El producto se purifica por destilación para dar un líquido, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster carbonilo), 1685  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), y 1650  $\text{cm}^{-1}$  (olefina); RMN ( $\text{CCl}_4$ ) 6,63 (multiplete, vinil proton).

25.

EJEMPLO 41Preparación de 2-(3-carbetoxipropil)ciclohex-2-en-1-ona

- De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 40, bromación de 1-acetoxi-2-(3-carbetoxipropil)ciclohex-1-eno (ejemplo 25) seguido por tratamiento con bromuro de litio y carbonato de litio es productor del compuesto en

30.

404882

- 72 -



cuestión.

EJEMPLO 42

Preparación de 2-(5-carbetoxipentil)ciclohex-2-en-1-ona

5. Mediante el procedimiento del ejemplo 40, bromación de 1-acetoxi-2-(5-carbetoxipentil)ciclohex-1-eno (ejemplo 26) seguido por tratamiento con bromuro de litio y carbonato de litio es productor del compuesto en cuestión.

EJEMPLO 43

10. Preparación de 2-(7-carbetoxiheptil)ciclohex-1-en-2-ona

15. Mediante el procedimiento del ejemplo 40, bromación de 1-acetoxi-2-(7-carbetoxiheptil)ciclohex-1-eno (ejemplo 27) seguido por tratamiento con bromuro de litio y carbonato de litio es productor del compuesto en cuestión.

EJEMPLO 44

Preparación de etil 9-oxo-13-trans-prostenoato

20. Una solución de 1,102 g de 1-octino en 2 ml de benceno se trata con 11,5 ml de hidruro de diisobutil-aluminio al 15 % en tolueno y la solución se calienta hasta 50°C durante 2 horas. La solución se enfría, su solvente se elimina en vacío, y el aceite resultante se trata con 5,45 ml de litio de metilo al 5,10 % en éter de dietilo con enfriamiento con hielo. A la solución resultante se agrega 1,830 g de 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se vierte en hielo y ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrae con éter de dietilo. La fase orgánica se lava con bicarbonato de sodio diluido, agua,
- 25.
- 30.



- y salmuera saturada, se seca y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre Florisil <sup>(R)</sup> y destilación para proporcionar 1,878 g de un aceite, IR 1736  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo) 969  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans); RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 5,14-5,87 (multiplete, 2H, vinil protones, J trans = 15 Hz); espectro de masa, máxima inicial a 350 m/u.

EJEMPLO 45Preparación de etil 20-butil-9-oxo-13-trans-prostenoato

10. De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentanona (ejemplo 28) se agrega a un reactivo preparado a partir de 1-dodecino, hidruro de didisotubilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos) 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

EJEMPLO 46Preparación de etil 9-oxo-18,19,20-trinor-13-trans-prostenoato

20. En la manera similar descrita en el ejemplo 44, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-pentino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por destilación para dar un líquido, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo) 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

EJEMPLO 47

30. Preparación de etil 15-metil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-

404882



- 74 -

13-trans-prostenoato

5. En la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) se agrega al reactivo preparado a partir de 3-metil-1-butino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por destilación para dar un líquido, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo)  $167\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

10.

EJEMPLO 48Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-13-trans-prostenoato

15. De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) se agrega al reactivo preparado a partir de 8-cloro-1-octino (W. J. Gensler y G. R. Thomas, J. Amer. Chem. Soc. 73 4601 (1951)), hidruro diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos),  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 20.

EJEMPLO 49Preparación de 9-oxo-20-nor-13-trans-prostenoato

25. Una solución de 5,30 g de 1-heptino en 10 ml de benceno se trata con 40 ml de hidruro de diisobutilaluminio 1,2N en hexano, y se calienta a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La solución se enfría en un baño de hielo y se diluye con 25 ml de éter, a la solución se agregan 30 ml de litio de n-butilo, 1,6M en hexano. Luego de agitar durante 20 minutos a  $15-25^{\circ}\text{C}$  la solución resultante se trata con una solución de 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclo
- 30.



- pentenona (ejemplo 28). La mezcla se agita a 5-25°C durante 18-20 horas y el producto luego se hidroliza con una mezcla de hielo y ácido clorhídrico. El producto crudo, obtenido a partir de la fase orgánica, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740 cm<sup>-1</sup> (éster y cetona carbonilo) y 967 cm<sup>-1</sup> (grupo vinilo trans).
- 5.

EJEMPLO 50

Preparación de etil 20-metil-9-oxo-13-trans-prostenoato

10. En la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-nonino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y evaporación de solvente orgánico se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite. IR 1740 cm<sup>-1</sup> (éster y cetona carbonilos) y 967 cm<sup>-1</sup> (grupo vinilo trans).
- 15.

EJEMPLO 51

Preparación de etil 17-metil-9-oxo-19,20-dinor-13-trans-prostenoato

20. De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) se agrega al reactivo preparado a partir de 5-metil-1-hexino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y evaporación de solvente orgánico se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740 cm<sup>-1</sup> (éster y cetona carbonilos) y 967 cm<sup>-1</sup> (grupo vinilo trans).
- 25.

EJEMPLO 52

30. Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-17,18,19-trinor-13-

404882



- 76 -

trans-prostenoato

- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) se agrega al reactivo preparado a partir de 5-cloro-1-pentino,
5. hidruro de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por destilación para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo) y  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

10. EJEMPLO 53

Preparación de etil 9-oxo-13-propil-18,19,20-trinor-13-trans-prostenoato

- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 28) se agrega al reactivo preparado a partir de 4-octino, hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. La mezcla del producto crudo, obtenida por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se separa por cromatografía sobre gel de sílice y destilación para dar etil 9-oxo-
15. 13-propil-18,19,20-trinor-13-trans-prostenoato con un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo); RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  5,2 ppm (multiplete, vinil proton) y un segundo aceite (etil 9-oxo-17,18,19,20-tetranorprostenoato), IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos); RMN ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$
20. 1,0 ppm (multiplete, grupo metilo terminal).
- 25.

EJEMPLO 54

Preparación de cis-5-octen-1-ino

- Una dispersión de hidruro de sodio al 57 % (9,66 g, 0,23 mol) se lava libre de aceite mineral en una atmósfera de nitrógeno con hexano. El hidruro se calienta
- 30.



- a 75°C con 220 ml de dimetilsulfóxido durante 45 minutos. La solución verde resultante se enfría a 18°C y se trata con una solución de yoduro de 4-pentilil-trifenilfosfonio (100 g, 0,22 mol) en 220 ml de dimetilsulfóxido durante un periodo de 25 minutos. La solución colorada resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la solución se agrega una solución de propionaldehído recientemente destilado (14,0 g, 0,24 mol) en 10 ml de dimetilsulfóxido durante un periodo de 10 minutos a 25°C. Luego de reposar a temperatura ambiente, la reacción se enfría rápidamente con salmuera medio saturada y se lleva un pH de 4 con HCl 4N. El producto se extrae con una mezcla de éter-hexano, y el extracto se lava sucesivamente con agua y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra. El producto crudo se fracciona con una columna de banda rotativa para dar un destilado incoloro, p.eb. 121-122°C, IR 3270, 2110 y 1645 cm<sup>-1</sup>.

#### EJEMPLO 55

20. Preparación de etil 9-oxo-13-trans-17-cis-prostondieato

- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclohexenona (ejemplo 28) se agrega al reactivo preparado a partir de cis-5-octen-1-ino (ejemplo 54), hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por destilación para dar un aceite, IR 1740 cm<sup>-1</sup> (éster y cetona carbonilo) y 967 cm<sup>-1</sup> (grupo vinilo trans).

404882

- 78 -



EJEMPLO 56

Preparación de etil 9-oxo-6,7-dinor-13-trans-prostenoato

5. De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(4-carboxibutil)-2-ciclopentenona (ejemplo 31) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-octino, diisobutilaluminio de hidruro, y litio de metilo. El producto se obtiene por hidrólisis ácida, extracción de éter y destilación para proporcionar un aceite incoloro, p.eb. 149°-150°C (0,075 mm). IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos) 963  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 10.

EJEMPLO 57

Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-6,7-dinor-13-trans-prostenoato

15. De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(4-carboxibutil)-2-ciclopentenona (ejemplo 31) se agrega al reactivo preparado a partir de 8-cloro-1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos) 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 20.

EJEMPLO 58

Preparación de etil 9-oxo-6,7,20-trinor-13-trans-prostenoato

25. De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(6-carboxibutil)-2-ciclopentenona (ejemplo 31) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-heptino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar
- 30.



un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos)  
 $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinillo trans).

EJEMPLO 59

5. Preparación de etil 9-oxo-6,7-dinor-13-trans-17-cis-  
-prostadienoato

De la manera descrita en el ejemplo 55, 2-(4-carbetoxibutil)-2-ciclopentenona (ejemplo 31) se agrega al reactivo preparado a partir de cis-5-octen-1-ino (ejemplo 54), hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos)  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinillo trans).

EJEMPLO 60

15. Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-6,7,17,18,19-pentano-  
nor-13-trans-prostenoato

De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(4-carbetoxibutil)-2-ciclopentenona (ejemplo 31) se agrega al reactivo preparado a partir de 5-cloro-1-pentino, hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos),  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

EJEMPLO 61

25. Preparación de etil 17-metil-9-oxo-6,7,19,20-tetranor-  
13-trans-prostenoato

De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(4-carbetoxibutil)-2-ciclopentenona (ejemplo 31) se agrega al reactivo preparado a partir de 5-metil-1-hexino, hidruro

404332



- 80 -

- de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos), 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 5.

EJEMPLO 62

Preparación de etil 9-oxo-13-propil-6,7,18,19,20-pentano-13-trans-prostenoato.

- De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(4-carbeto-xibutil)-2-ciclopentenona (ejemplo 31) se agrega al reactivo preparado a partir de 4-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 63

Preparación de etil 9-oxo-3,4,5,6,7-pentano-13-trans-prostenoato

- De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(carbeto-ximetil)-2-ciclopentenona (ejemplo 29) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo) 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 64

Preparación de etil 9-oxo-3,4,5,6,7-pentano-13-trans-17-cis-prostadienoato

30. De la manera descrita en el ejemplo 55, 2-(carbe



- toximetil)-2-ciclopentenona (ejemplo 29) se agrega al reactivo preparado a partir de cis-5-octen-1-ino (ejemplo 54), hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo), 967  $\text{cm}^{-1}$  grupo vinilo trans.
- 5.

EJEMPLO 65

- Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-3,4,5,6,7,17,18,19-octanor-13-trans-prostenoato.
- 10.

- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(carbetoximetil)-2-ciclopentenona (ejemplo 29) se agrega al reactivo a partir de 5-cloro-1-pentino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo), 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 15.

EJEMPLO 66

- Preparación de etil 9-oxo-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoato
- 20.

- De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(3-carbetoxipropil)-2-ciclopentenona (ejemplo 30) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo), 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 25.

- 30.

404882

- 82 -



EJEMPLO 67

Preparación de etil 9-oxo-20-propil-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoato

5. De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(3-carbetoxypropil)-2-ciclopentenona (ejemplo 30) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-undecino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un
10. aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos),  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

EJEMPLO 68

Preparación de etil 9-oxo-5,6,7,18,19,20-hexanor-13-trans-prostenoato

15. De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(3-carbetoxypropil)-2-ciclopentenona (ejemplo 30) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-pentino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se
20. purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo),  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

EJEMPLO 69

Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoato

25. De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(3-carbetoxypropil)-2-ciclopentenona (ejemplo 30) se agrega al reactivo preparado a partir de 8-cloro-1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo. El producto
30. crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter



se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo)  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

EJEMPLO 70

5. Preparación de etil 9-oxo-7a,7b-bis-homo-13-trans-prostenoato

De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(8-carbetoxioctil)-2-ciclopentenona (ejemplo 39) se agrega al reactivo a partir de 1-octino, hidruro de diisobutilaluminio, y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo)  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

15.

EJEMPLO 71

Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-7a,7b-bis-homo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato.

De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(8-carbetoxioctil)-2-ciclopentenona (ejemplo 39) se agrega al reactivo preparado a partir de 5-cloro-1-pentino, hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. Al producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos),  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

25.

EJEMPLO 72

Preparación de etil 20-butil-9-oxo-7a,7b-bis-homo-13-trans-prostenoato

De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(8-carbetoxioctil)-2-ciclopentenona (ejemplo 39) se agrega al

30.

404882

- 84 -



- reactivo preparado a partir de 1-dodecino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de aluminio. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite. IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster de cetona carbonilos)  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 5.

EJEMPLO 73

Preparación de etil 15-metil-9-oxo-7a,7b-bis-homo-17, 18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato.

- De la manera descrita en el ejemplo 44, 2-(8-carbetoxioctil)-2-ciclopentenona (ejemplo 39) se agrega al reactivo preparado a partir de 3-metil-1-butino, hidruro de diisobutilaluminio, y litio de metilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y extracción de éter se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilos),  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 74

Preparación de etil 9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenoato

- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetohexil)-2-ciclohexenona (ejemplo 40) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto crudo obtenido por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y destilación para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster carbonilo),  $1750\text{ cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), y  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 75

- Preparación de etil 20-butil-9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenoato
- 30.



- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclohexenona (ejemplo 40) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-dodecino, hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto
5. crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y destilación para dar un aceite IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster carbonilo), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), y 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
10. EJEMPLO 76  
Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenoato
- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclohexenona (ejemplo 40) se agrega al reactivo preparado a partir de 8-cloro-1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto
15. crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y destilación para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster carbonilo), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
20. EJEMPLO 77  
Preparación de etil 20-cloro-9-oxo-17,18,19-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoato
- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclohexenona (ejemplo 40), se agrega al reactivo preparado a partir de 5-cloro-1-pentino, hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto
25. crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por cromatografía so-
- 30.



bre gel de sílice y destilación para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster carbonilo), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), y 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

EJEMPLO 78

5. Preparación de etil 9-oxo-18,19,20-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoato

De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclohexenona (ejemplo 40) se agrega al reactivo preparado a partir de 1-pentino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de n-butilo. El producto crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación de solvente orgánico, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y destilación para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster carbonilo), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo) y 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

10.

15.

EJEMPLO 79

- Preparación de etil 9-oxo-10a-homo-13-trans-17-cis-prostadienoato

De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(6-carbetoxihexil)-2-ciclohexenona (ejemplo 40) se agrega al reactivo preparado a partir de cis-5-octen-1-ino (ejemplo 54), hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y destilación para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster carbonilo), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), y 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

20.

25.

EJEMPLOS 80 - 92

- Los derivados 10a-homo-prostenoato de la tabla VII siguiente se obtienen de la manera descrita en el

30.



ejemplo 49 por adición de la 2-(*W*-carbetoxialquil)-2-ciclohexenona indicada al reactivo preparado a partir del apropiado 1-alquino (indicado en la tabla), hidruro de diisobutilaluminio, y litio de *n*-butilo. Los productos crudos, obtenidos como aceites por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y destilación; IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster carbonilo), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), y 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

TABLA VII

<u>Ejemplo</u>	<u>Ciclohexenona</u>	<u>1-alquino</u>	<u>Producto</u>
80	2-(3-carbetoxipropil)-2-ciclohexenona (ejemplo 41)	1-octino	etil 9-oxo-5,6,7-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoato
81	2-(3-carbetoxipropil)-2-ciclohexenona (ejemplo 41)	1-heptino	etil 9-oxo-5,6,7-20-tetranor-10a-homo-13-trans-prostenoato
82	2-(3-carbetoxipropil)-2-ciclohexenona (ejemplo 41)	5-cloro-1-pentino	etil 20-cloro-9-oxo-10a-homo-5,6,7,17,18,19-hexanor-13-trans-prostenoato
83	2-(3-carbetoxipropil)-2-ciclohexenona (ejemplo 41)	3-metil-1-butino	etil 15-metil-9-oxo-5,6,7,17,18,19,20-heptanor-10a-homo-13-trans-prostenoato
84	2-(5-carbetoxipentil)-2-ciclohexenona (ejemplo 42)	1-octino	etil 9-oxo-7-nor-10a-homo-13-trans-prostenoato
85	2-(5-carbetoxipentil)-2-ciclohexenona (ejemplo 42)	1-undecino	etil 9-oxo-20-propil-7-nor-10a-homo-13-trans-prostenoato
86	2-(5-carbetoxipentil)-2-ciclohexenona (ejemplo 42)	5-metil-1-hexino	etil 17-metil-9-oxo-7,19,20-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoato



TABLA VII (Continuación)

Ejemplo	Ciclohexenona	1-alquino	Producto
87	2-(5-carbetoxipentil)-2-ciclohexenona (ejemplo 42)	8-cloro-1-octino	etil 20-cloro-9-oxo-10a-homo-7-nor-13-trans-prostenoato
88	2-(7-carbetoxiheptil)-2-ciclohexenona (ejemplo 43)	1-octino	etil 9-oxo-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoato
89	2-(7-carbetoxiheptil)-2-ciclohexenona (ejemplo 43)	1-hexino	etil 9-oxo-19,20-dinor-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoato
90	2-(7-carbetoxiheptil)-2-ciclohexenona (ejemplo 43)	5-cloro-1-pentino	etil 20-cloro-9-oxo-7a,10a-bis-homo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato
91	2-(7-carbetoxiheptil)-2-ciclohexenona (ejemplo 43)	8-cloro-1-octino	etil 20-cloro-9-oxo-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoato
92	2-(7-carbetoxiheptil)-2-ciclohexenona (ejemplo 43)	4-octino	etil 13-propil-9-oxo-18,19,20-trinor-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoato

## EJEMPLO 93

Preparación de etil 9-oxo-5,6,7-trinor-10a-homo-13-trans-cis-prostadienoato

- De la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(3-carbetoxipropil)-2-ciclohexenona (ejemplo 41) se agrega al reactivo preparado a partir de cis-5-octen-1-ino (ejemplo 54), hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación de solvente orgánico, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y destilación para dar un aceite,
5. IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster carbonilo), 1750  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), y 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 10.

EJEMPLO 94

Preparación de etil 9-oxo-7a,10a-bis-homo-13-trans-17-cis-prostadienoato

5. En la manera descrita en el ejemplo 49, 2-(7-carbetoxiheptil)-2-ciclohexenona (ejemplo 43) se agrega al reactivo preparado a partir de cis-5-octen-1-ino (ejemplo 54), hidruro de diisobutilaluminio, y litio de n-butilo. El producto crudo, obtenido por hidrólisis ácida y evaporación del solvente orgánico, se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR  $1740\text{ cm}^{-1}$  (éster carbonilo),  $1750\text{ cm}^{-1}$  (cetona carbonilo) y  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).

EJEMPLO 95

Preparación de etil 20-iodo-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato

15. A una mezcla agitada de 51,5 g de etil 20-cloro-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato (ejemplo 52). 30 g de yoduro de sodio, y 250 ml de acetona se somete a reflujo durante 10 horas. Se agregan 10 g adicionales de yoduro de sodio, y la reacción se continúa durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra para dar un volumen de 150 ml, se diluye con agua, y se extrae con éter. El extracto se lava con cloruro de sodio saturado, se seca, y se evapora para dar un aceite.

EJEMPLO 96

Preparación de etil 20-iodo-9-oxo-13-trans-prostenoato

25. A una mezcla agitada de 30 g de etil 20-cloro-9-oxo-13-trans-prostenoato (ejemplo 48), 25 g de yoduro de sodio y 225 ml de acetona se somete a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentra, se diluye



con agua y se extrae con éter. El extracto se lava con cloruro de sodio saturado, se seca y se evapora para dar un aceite.

EJEMPLOS 97-107

5. Tratamiento del correspondiente 20-cloroprostenoato o 20-cloro-17,18,19-trinor-prostenoato con yoduro de sodio en acetona mediante el procedimiento del ejemplo 95 provee los 20-yodo derivados de la tabla VIII.

TABLA VIII

<u>Ejemplo</u>	<u>Derivado 20-cloro de partida del ejemplo</u>	<u>Producto</u>
97	57	etil 20-yodo-9-oxo-6,7-dinor-13-trans-prostenoato
98	60	etil 20-yodo-9-oxo-6,7,17,18,19-pentanor-13-trans-prostenoato
99	65	etil 20-yodo-9-oxo-3,4,5,6,7,17,18,19-octanor-13-trans-prostenoato
100	69	etil 20-yodo-9-oxo-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoato
101	71	etil 20-yodo-9-oxo-7a,7b-dihomo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato
102	76	etil 20-yodo-9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenoato
103	77	etil 20-yodo-9-oxo-10a-homo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato
104	82	etil 20-yodo-9-oxo-10a-homo-5,6,7,17,18,19-hexanor-13-trans-prostenoato
105	87	etil 20-yodo-9-oxo-10a-homo-7-nor-13-trans-prostenoato



TABLA VIII (Continuación)

<u>Ejem plo</u>	<u>Derivado 20-clo ro de partida del ejemplo</u>	<u>Producto</u>
106	90	etil 20-iodo-9-oxo-7a,10a-di- homo-17,18,19-trinor-13-trans- -prostenoato
107	91	etil 20-iodo-9-oxo-7a,10a-di- homo-13-trans-prostenoato

EJEMPLO 108

Preparación de etil 9-oxo-18-tia-13-trans-prostenoato

- A 6,0 ml de una solución enfriada con hielo agitada de yoduro de 5-etilisotiocuronio 0,5M en 10:1 etanol:agua se agregan 264 mg de hidróxido de sodio disuelto en 2,0 ml de etanol y 4,0 ml de agua. La mezcla se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se enfría en un baño de hielo mientras se agrega una solución de etil 20-iodo-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato (434 mg) (ejemplo 95) en 3 ml de etanol. La mezcla de reacción se agita sucesivamente a 0°C durante 15 minutos, a temperatura ambiente durante 15 minutos, y a 40°C durante 5 minutos. La mezcla se diluye con agua y se extrae con éter. El extracto se lava sucesivamente con agua y cloruro de sodio saturado, se seca y se evapora. El producto crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar un aceite, IR 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster y cetona carbonilo) y 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans); NMR ( $\text{CCl}_4$ ) 2,47 ppm (multiplete, grupos metiléntico).

EJEMPLOS 109-114

5. Tratamiento de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 108, de los varios 20-iodo-17,18,19-trinor-trans-prostenoato de la tabla IX (siguiente) con etil mercapto de sodio (separado in situ como en el ejemplo 108) es productor de los varios 18-tiaprostenoatos de la tabla.

TABLA IX

<u>Ejem plo</u>	<u>20-iodoprote noato de par tida del ejem plo</u>	<u>Producto 18-tiaprostenoato</u>
109	98	etil 9-oxo-18-tia-6,7-dinor-13-trans-prostenoato
110	99	etil 9-oxo-18-tia-3,4,5,6,7-pentanor-13-trans-prostenoato
111	101	etil 9-oxo-18-tia-7a,7b-bis-homo-13-trans-prostenoato
112	103	etil 9-oxo-18-tia-10a-homo-13-trans-prostenoato
113	104	etil 9-oxo-18-tia-10a-homo-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoato
114	106	etil 9-oxo-18-tia-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoato

EJEMPLO 115

10. Preparación de etil 9-oxo-18-oxitia-13-trans-prostenoato

15. A una solución enfriada con hielo agitada del 18-tiaprostenoato del ejemplo 108 (11,5 g, 31 mmol) en 150 ml de etanol se agrega una solución de metaperiodato de sodio (6,65 g, 31,2 mmol) en 55 ml de agua durante un periodo de 20 minutos. La mezcla se deja reposar a 10°C durante 17 horas. Se destruye el exceso de periodato



- to mediante la adición de un ml de etilenglicol, y la mezcla se filtra. El filtrado se concentra hasta un tercio del volumen original, se diluye con agua, y se extrae con éter. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre  $MgSO_4$ , y se concentra. Cromatografía por columna de residuo sobre gel de sílice con mezcla de cloroformo-éter da un aceite, IR 1740 (éster y cetona carbonilos), 1040 (sulfóxido), y  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 5.
10. EJEMPLO 116  
Preparación de etil 9-oxo-18-oxitia-5,6,7-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoato
- Este sulfóxido se separa por tratamiento del correspondiente sulfuro (ejemplo 113) con metaperiodato de sodio mediante el procedimiento del ejemplo 115.
15. EJEMPLO 117  
Preparación de etil 9-oxo-18-oxitia-7a-7b-bis-homo-13-trans-prostenoato
- Tratamiento del sulfuro del ejemplo 111 con metaperiodato de sodio mediante el procedimiento del ejemplo 115 es productor del sulfóxido en cuestión.
20. EJEMPLO 118  
Preparación de etil 20,30-dicarbetoxi-9-oxo-18,19-dinor-13-trans-prostenoato
25. A una solución de etóxido de sodio, preparado a partir de 426 mg de sodio, en 20 ml de etanol se agrega una solución de 3,96 g de malonato de dietilo en 10 ml de etanol durante un periodo de 10 minutos. Luego de agitar durante 45 minutos, se agrega una solución que
30. contiene 5,21 g de etil 20-iodo-9-oxo-17,18,19-trinor-



- 13-trans-prostenoato (ejemplo 95) en 10 ml de etanol, la solución resultante se somete a reflujo durante 16 horas. La solución se concentra hasta un tercio del volumen original, se diluye con 50 ml de éter, y se trata con 40 ml de HCl 0,2N. La fase de éter se lava con salmuera, se seca sobre  $MgSO_4$ , y se concentra. Cromatografía por columna de residuo sobre gel de sílice con mezclas de cloroformo-éter da un aceite IR 1740 (éster y cetona carbonilo) y  $967\text{ cm}^{-1}$  grupo vinilo trans; RMN 3,2 (tripleto, alquilo-malonato metina hidrógeno).

EJEMPLOS 119-121

- Tratamiento de los apropiados etil 20-iodo-17,18,19-trinor-prostenoatos con dietil malonato de sodio mediante el procedimiento del ejemplo 118 el productor de los productos triésteres de la tabla IX siguiente.

TABLA IX

<u>Ejemplo</u>	<u>Iodoprostenoato de partida del ejemplo</u>	<u>Producto</u>
119	98	etil 20,20-dicarbetoxi-9-oxo-6,7,18,19-tetranor-13-trans-prostenoato
120	106	etil 20,20-dicarbetoxi-9-oxo-7a,10a-bis-homo-18,19-dinor-13-trans-prostenoato
121	104	etil 20,20-dicarbetoxi-9-oxo-10a-homo-5,6,7,18,19-pentanor-13-trans-prostenoato

EJEMPLO 112

Preparación de etil 9,9-etilendioxo-2-iodo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato

- Una solución de 25,2 g de etil 20-iodo-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato (ejemplo 95), 5,6 ml



- de etilen glicol y 110 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 170 ml de benceno se somete a reflujo durante 4 horas con eliminación azeotrópica de agua. La solución se concentra hasta un volumen de 50 ml. Cromatografía por columna de la solución sobre fluorisil<sup>®</sup> con benceno da un líquido IR 1740 (éster carbonilo), 967 (grupo vinilo trans), y 952  $\text{cm}^{-1}$  (etilen cetal).
- 5.

#### EJEMPLOS 123-127

- Catalización con etilen glicol en presencia de ácido p-toluenosulfónico de los apropiados 20-iodo-9-oxo-prostenoatos mediante el procedimiento del ejemplo 122 provee los cetales de la tabla XI, que sigue.
- 10.

#### TABLA XI

<u>Ejem plo</u>	<u>Cetona de par tida del ejem plo</u>	<u>Producto</u>
123	99	etil 9,9-etilendioxi-20-iodo-3,4,5,6,7,17,18,19-octanor-13-trans-prostenoato
124	98	etil 9,9-etilendioxi-20-iodo-6,7,17,18,19-pentanor-13-trans-prostenoato
125	104	etil 9,9-etilendioxi-20-iodo-10a-homo-5,6,7,17,18,19-hexanor-13-trans-prostenoato
126	106	etil 9,9-etilendioxi-20-iodo-7a,10a-bis-homo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato
127	96	etil 9,9-etilendioxi-20-iodo-13-trans-prostenoato

#### EJEMPLO 128

- Preparación de etil 9,9-etilendioxi-18-oxa-13-trans-prostenoato
- 15.

A una suspensión enfriada con hielo agitada de

404882 - 96 -



- 1,68 g de hidruro de sodio al 57 % en aceite y 20 ml de dimetil-formamida (DMF) se agrega una solución de 2,5 ml de etanol en 5 ml de DMF durante un periodo de 15 minutos. La mezcla desprende gas y se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la suspensión resultante se agrega una solución de 9,57 g de etil 9,9-etilendioxi-20-iodo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato (ejemplo 122) en 15 ml de DMF durante un periodo de 10 minutos a 10-15°C. La mezcla oscura resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se vierte en 200 ml de agua con hielo. La mezcla se lleva a un pH de 7 con HCl 4N y se extrae con éter. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Cromatografía por columna del residuo sobre gel de sílice con mezcla de benceno-éter da un líquido IR 1740 (éster carbonilo), 967 (grupo vinilo trans), y 952 cm<sup>-1</sup> (etilen cetral); RMN 3,4  $\delta$  (tripleto superimpuesto sobre cuarteto, grupos de O-metilen éter).

EJEMPLOS 129-131

20. Tratamiento de los apropiados 20-iodoprostenoato cetales con etóxido de sodio mediante el procedimiento del ejemplo 128 es productor de los 18-oxaprostenoatos cetales de la tabla XII que sigue.

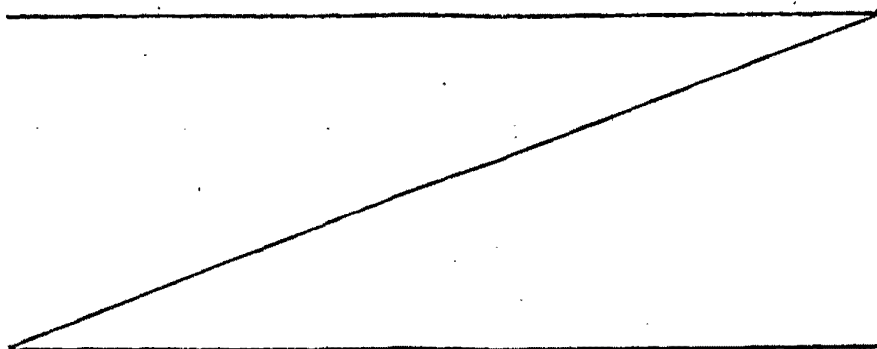




TABLA XII

Ejem plo	20-iodoprote- noato cetil de partida del ejemplo	Producto
129	123	etil 9,9-etilendioxi-18-oxa-3,4, 5,6,7-pebtanor-13-trans-prostenoa to
130	125	etil 9,9-etilendioxi-18-oxa-10a- homo-5,6,7-trinor-13-trans-pros- tenoato
131	126	etil 9,9-etilendioxi-18-oxa-7a, 10a,-bis-homo-13-trans-prostenoa to

EJEMPLO 132

Preparación de etil 9,9-etilendioxi-20-ftalimido-13-  
trans-prostenoato

5. A una mezcla agitada de 8,80 g de etil 9,9-eti-  
lendioxo-20-iodo-13-trans-prostenoato (ejemplo 127),  
3,28 g de ftalimida de potasio y 25 ml de DMF se calien-  
ta a 70°C durante 2 horas. La mezcla enfriada se dilu-  
ye con agua y se extrae con éter. El extracto se lava  
con salmuera, se seca sobre bicarbonato de potasio y se  
10. concentra para dar un aceite, IR 1770 (grupo ftalimida)  
1735 (grupo éster carbonilo), 1710 (grupo ftalimida),  
967 (grupo vinilo trans), y 950 cm<sup>-1</sup> (etilen cetil).

EJEMPLO 133

15. Preparación de clorhidrato de ácido 20-amino-9-oxo-13-  
trans-prostenoico

Una mezcla agitada de 9,3 g de etil 9,9-etilen-  
dioxo-20-ftalimido-13-trans-prostenoato (ejemplo 132),  
2,25 g de hidróxido de potasio, 85 ml de metanol, y  
1,0 ml de agua se somete a reflujo durante 2 horas. Lue-



- go de la adición de 2,25 g de hidróxido de potasio y 2,0 ml de agua, la mezcla se somete a reflujo durante 1 hora adicional. La solución se concentra para eliminar metanol, y el residuo se somete a reflujo con 75 ml
5. de HCl 4N durante 18 horas. La fase superior del sistema de dos fases resultante se disuelve en agua y se concentra para dar un aceite, IR 1730 (grupo cetona carbonilo), 1710 (grupo ácido carbonilo) y  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
10. EJEMPLO 134  
Preparación de etil 9,9-etilendioxi-20-pirrolidino-17, 18,19-trinor-13-trans-prostenoato
15. Una mezcla de 4,17 g de carbonato de potasio, 9,95 g de pirrolidina, y 55 ml de dimetilformamida (DMF) se agita a  $50^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla se agrega una solución de 13,5 g de etil 9,9-etilendioxi-20-iodo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato (ejemplo 122) en 15 ml de DMF durante un periodo de 40 minutos. Luego de 30 minutos adicionales a  $50^{\circ}\text{C}$  la mezcla se enfría y se trata con 200 ml
20. de agua. La mezcla se extrae con 5:1 (v/v) éter:hexano. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre carbonato de potasio, y se concentra. Cromatografía por columna de residuo sobre Fluorisil <sup>®</sup> con mezclas de benceno-éter da un aceite IR 1740 (grupo éster carbonilo), 967 (grupo vinilo trans) y  $950\text{ cm}^{-1}$  (etilen cetal).
- 25.

EJEMPLOS 135-138

- Tratamiento de los iodoprostenoato cetales de la tabla XIII siguiente mediante procedimientos del ejemplo 134 con la amina indicada es productor de los amino prostenoato cetales de la tabla.
- 30.



Ejem plo	Iodoprostenoa to de partida del ejemplo	Amina	Producto aminoprostenoato
135	126	di <u>etil</u> amina	etil 9,9-etilendioxi-20-die tilamino-7a,10a-bis-homo-17, 18,19-trinor-13-trans-pros- tenoato
136	124	piperi dina	etil 9,9-etilendioxi-20-pi peridino-6,7,17,18,19-pen- tanor-13-trans-prostenoato
137	122	morfo- lina	etil 9,9-etilendioxi-20-mor folino-17,18,19-trinor-13- trans-prostenoato
138	127	pirro- lidina	etil 9,9-etilendioxi-20-pi- rrolidino-13-trans-proste- noato

#### EJEMPLO 139

- Una solución de 9,53 g de etil 20-iodo-9-oxo-13-trans-prostenoato (ejemplo 96) y 1,60 g de tiourea en 20 ml de etanol se somete a reflujo durante 45 minutos,
5. La solución resultante de la correspondiente sal de 20-S-isotiouronio se diluye con 140 ml de metanol y una solución de 5,30 g de hidróxido de potasio en 20 ml de agua. La solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución se concentra hasta un volumen de 100 ml y se diluye con 200 ml de agua. La solución se acidifica con HCl 4N y se extrae con éter. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra. Cromatografía por columna del residuo sobre gel de sílice con mezclas de cloroformo-éter da un aceite IR 1740 (cetona carbonilo), 1710 (ácido carbonilo), 967 cm<sup>-1</sup> (grupo vinilo trans); RMN 2,4 δ (grupo metilen tiol).

#### EJEMPLOS 140-142

Tratamiento de los 20-iodoprostenoatos de la ta-

404882

- 100 -



bla XIV siguiente, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 139 con tiourea produce la correspondiente sal de 20-S-isotiouronio, que al tratarse con solución de hidróxido de sodio es productor de los ácidos 20-mercapto-  
5. toprostenoicos de la tabla.

Ejem plo	20-iodoprote- noato de parti- da del ejemplo	Producto
140	97	ácido 20-mercapto-9-oxo-6,7-dinor-13-trans-prostenoico
141	102	ácido 20-mercapto-9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenoico
142	107	ácido 20-mercapto-9-oxo-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoico

#### EJEMPLO 143

Preparación de ácido 9-oxo-20-pirrolidino-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoico

10. Una mezcla agitada de 9,20 g de etil 9,9-etilendioxi-20-pirrolidino-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato (ejemplo 134), 0,02 ml de ácido sulfúrico concentrado, 35 ml de ácido acético glacial y 17,5 ml de agua se somete a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción resultante se trata con 58 ml de bicarbonato de sodio y se concentra cerca de sequedad. El residuo se trata con agua y se extrae con éter. La fase de éter se extrae a su vez con HCl 0,1N y todas las fases acuosas se concentran para dar el aminoácido en cuestión.
- 15.

#### EJEMPLOS 144-147

20. Hidrólisis de los aminoprostenoatos cetales de la tabla XV siguiente mediante el procedimiento del ejemplo 143 es productor de los ácidos amino-prostenoicos de



la tabla

TABLA XV

<u>Ejem</u> <u>plo</u>	<u>aminoprote-</u> <u>noato cetal</u> <u>de partida</u> <u>del ejemplo</u>	<u>Producto ácido aminoprostenoico</u>
144	135	ácido dietilamino-9-oxo-7a,10a-bis- -homo-17,18,19-trinor-13-trans-prog- tenoico
145	136	ácido 9-oxo-20-piperidino-6,7,17, 18,19-pentanor-13-trans-prostenoico
146	137	ácido 20-morfolino-9-oxo-17,18,19- trinor-13-trans-prostenoico
147	138	ácido 9-oxo-20-pirrolidino-13-trans- -prostenoico

EJEMPLO 148

Preparación de 2-(4-carbetoxibutil)-2-ciclopentenonme-  
toxina

5. Tratamiento de 2-(4-carbetoxibutil)-2-ciclopente-  
nona (ejemplo 31) con clorhidrato de metoxiamina de la  
manera descrita en el ejemplo 32 da un aceite, p.eb.  
107°-109°C (0,05 mm). IR (película): 1740, 1628, 1050,  
885 cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}$  (MeOH) 243 (13.600).

10.

EJEMPLO 149

Preparación de 2-(5-hidroxipentil)-2-ciclopentenonmeto-  
xima

15. Tratamiento de 2-(4-carbetoxibutil)-2-ciclopente-  
nenonmetoxima (ejemplo 148) con hidruro de diisobutil-  
aluminio de la manera descrita en el ejemplo 33 da cris-  
tales, p.eb. 33°-35°C IR (KBr) 3420 m 1630, 1050, 886  
cm<sup>-1</sup>.  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  243 (12.020).

EJEMPLO 150

Preparación de 2-(5-tosilpentil)-2-ciclopentenonmetoxima

404882-102 -



5. Tratamiento de 2-(5-hidroxipentil)-2-ciclopentanonmetoxima (ejemplo 149) con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina de la manera descrita en el ejemplo 34 da un aceite incoloro. IR (película) 1600, 1190, 1180, 1050, 885  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 151

Preparación de 2-(6,6-dicarbetoctil)-2-ciclopenteno-  
metoxima

10. A una solución de dietil etilmalonato de sodio preparado a partir de 1,63 (0,0387 mol) de hidruro de sodio en aceite mineral (57,2 %), 100 ml de dimetil éter de etilen glicol y 8,5 g (0,0452 mol) de etil dietil malonato, se agregan 7,5 g de tosilato del ejemplo 150 en 20 ml de dimetiléter de etilen glicol y la mezcla se somete a reflujo durante 3 horas y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se filtra y la mayor parte del solvente se elimina. La mezcla se divide entre ácido clorhídrico diluido frío y éter de dietilo,
15. y fase orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca ( $\text{MgSO}_4$ ), y se evapora hasta proporcionar un aceite. El exceso de etil dietil malonato se separa por destilación bajo presión reducida para proporcionar 6,7 g de un aceite amarillo. IR (película) 1755, 1728, 1627, 1050,
20. 885  $\text{cm}^{-1}$ .
- 25.

EJEMPLO 152

Preparación de 2-(6,6-dicarboxioctil)-2-ciclopenteno-  
xima

30. Tratamiento de 2-(6,6-dicarbetoctil)-2-ciclopenteno-  
metoxima (ejemplo 151) con hidróxido de potasio, y



1:1 metanol acuoso de la manera descrita en el ejemplo 36 da un aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 153

Preparación de 2-(6-carbetoxioctil)-2-ciclopentenometoxima

5.

En la manera descrita en el ejemplo 37, tratamiento de 2-(6,6-dicarboxioctil)-2-ciclopentenometoxima (ejemplo 152) con xileno a reflujo durante 18 horas da un aceite amarillo.

EJEMPLO 154

10.

Preparación de 2-(6-carboxioctil)-2-ciclopentenona

Tratamiento de 2-(6-carboxioctil)-2-ciclopentenometoxima (ejemplo 153) con acetona y ácido clorhídrico 2N de la manera descrita en el ejemplo 38 da un aceite amarillo pálido.

15.

EJEMPLO 155

Preparación de 2-(6-carbetoxioctil)-2-ciclopentenona

Tratamiento de 2-(6-carboxioctil)-2-ciclopentenona (ejemplo 154) con cloruro de tionilo y luego tratamiento del cloruro ácido con etanol de la manera descrita en el ejemplo 264 da un aceite ámbar, el aceite se coloca en una columna de gel de magnesia-sílice y se leviga con 3:1 benceno-éter. El solvente se elimina y el residuo se destila, p.eb. 122°C (0,06 mm).

20.

EJEMPLOS 156-161

25.

Tratamiento de 2-(6-carbetoxioctil)-2-ciclopentenona (ejemplo 155) en la manera del ejemplo 44 con los reactivos preparados a partir del alquino indicado en la tabla XVI siguiente, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo es productor de los prostenonato

30.



ésteres de los primeros tres ejemplos de esta tabla. Saponificación de éster mediante el procedimiento del ejemplo 177 provee los correspondientes ácidos prostenoicos de la tabla.

TABLA XVI

<u>Ejemplo</u>	<u>alquino o éster prostenoico de partida</u>	<u>Producto</u>
156	1-octino	etil 2-etil-9-oxo-13-trans-prostenoato
157	cis-5-octen-1-ino	etil 2-etil-9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoato
158	8-cloro-1-octino	etil 2-etil-9-oxo-20-cloro-13-trans-prostenoato
159	ejemplo 156	ácido 2-etil-9-oxo-13-trans-prostenoico
160	ejemplo 157	ácido 2-etil-9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoico
161	ejemplo 158	ácido 2-etil-9-oxo-20-cloro-13-trans-prostenoico

5.

EJEMPLO 162

Preparación de etil 9 $\alpha$ - y 9 $\beta$ -hidroxi-13-trans-prostenoato

- Una solución de 1 g de etil 9-oxo-13-trans-prostenoato (ejemplo 44) en 40 ml de alcohol absoluto que contiene 41 mg de borohidruro de sodio se agita a temperatura ambiente (protegido de la humedad) durante 19 horas. La mezcla se vierte en 100 ml de agua y la solución resultante se extrae varias veces con éter. Los extractos de éter combinados se lavan varias veces con solución de cloruro de sodio saturada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se llevan hasta sequedad para dar 806 mg de un aceite. Destilación proporciona 700 mg
- 10.
- 15.



- (70 %) de producto como un aceite amarillo pálido; p. eb. 170°C. (0,13 mm);  $\lambda_{\max}$  2,98, 5,78, 5,81 (saliente), 8,50, 10,30  $\mu$ ; RNM 2H multiplete, 5,36 (protones olefínicos), 2H triplete 4,13 (OCH<sub>2</sub> de éster), triplete 3H deformado 1,23 (metilo de éster) y 3H triplete 0,90 deformado (metilo terminal).
- 5.

EJEMPLOS 163-176

- Los siguientes alcoholes (como mezclas de 9 $\alpha$ - y 9 $\beta$ -epímeros) de la tabla XVII se preparan por reducción con borohidruro de sodio de las correspondientes 9-cetonas de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 162.
- 10.

TABLA XVII

Ejem plo	cetona de par tida del ejem plo	Producto
163	52	etil 9-hidroxi-20-cloro-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato
164	51	etil 9-hidroxi-17-metil-18,19-dinor-13-trans-prostenoato
165	56	etil 9-hidroxi-6,7-dibor-13-trans-prostenoato
166	64	etil 9-hidroxi-3,4,5,6,7-pentanor-13-trans-17-cis-prostadienoato
167	69	etil 9-hidroxi-20-cloro-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoato
168	72	etil 9-hidroxi-20-butil-7a,7b-bis-homo-13-trans-prostenoato
169	108	etil 9-hidroxi-18-tia-13-trans-prostenoato
170	76	etil 9-hidroxi-20-cloro-10a-homo-13-trans-prostenoato
171	89	etil 9-hidroxi-7a,10a-bis-homo-18,19-dinor-13-trans-prostenoato
172	113	etil 9-hidroxi-18-tia-10a-homo-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoato



TABLA XVII (Continuación)

<u>Ejem</u> <u>plo</u>	<u>cetona de par</u> <u>tida del ejem</u> <u>plo</u>	<u>Producto</u>
173	87	etil 9-hidroxi-20-cloro-10a-homo-7-nor-13-trans-prostenoato
174	94	etil 9-hidroxi-7a,10a-bis-homo-13-trans-17-cis-prostadienoato
175	73	etil 9-hidroxi-15-metil-7a,7b-bis-homo-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato
176	53	etil 9-hidroxi-13-propil-18,19,20-trinor-13-trans-prostenoato

EJEMPLO 177

Preparación de ácido 20-butil-9-oxo-13-trans-prostenoico

5. Una solución de 2,33 g de etil 20-butil-9-oxo-13-trans-prostenoato (ejemplo 45) y 1,30 g de hidróxido de potasio en 35 ml de metanol y 3,5 ml de agua se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío, se diluye con agua, y se lava con éter. La fase acuosa se acidifica hasta un pH de 2 y se extrae con éter. El extracto se
10. lava con cloruro de sodio saturado, se seca, y se evapora para dar un aceite, IR 1745  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), 1710  $\text{cm}^{-1}$  (ácido carbonilo), y 967  $\text{cm}^{-1}$  (grupo trans vinilo).

EJEMPLO 178

15. Preparación de ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico

Una mezcla de 0,140 g de etil 9-oxo-13-trans-prostenoato (ejemplo 44) y 0,072 g de hidróxido de potasio en 6 ml de 1:1 metanol acuoso se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución resultante se acidifica con ácido clorhídrico, se extrae con éter de die-

404882<sup>107</sup> -



- tilo, y la fase orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca, y el solvente se elimina para proporcionar 0,128 g de un aceite, IR 1739  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo) 1706  $\text{cm}^{-1}$  (ácido carbonilo), 969  $\text{cm}^{-1}$  (grupo trans vinilo); RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) 5,34-5,67 (multiplete, 2H, vinil protones, J trans = 15 Hz), 10,47 (singlete amplio, 1H, carboxil protón, intercambiable); espectro de masa, máxima inicial a 322 m/u.
- 5.

EJEMPLO 179

10. Preparación de ácido 9-oxo-6,7-dinor-13-trans-prostenoico

De la manera descrita en el ejemplo 178, etil 9-oxo-6,7-dinor-13-trans-prostenoato (ejemplo 56) se saponifica con hidróxido de potasio, se acidifica, y se trata por extracción de éter y destilación evaporativa a 160°C (0,005 Torr) para proporcionar un aceite incoloro.

15.

EJEMPLO 180

Preparación de ácido 9 $\alpha$ - y 9 $\beta$ -hidroxi-13-trans-prostenoico

- Una suspensión de 1,8 g de etil 9 $\alpha$ - y 9 $\beta$ -hidroxi-13-trans-prostenoato (ejemplo 162) en 40 ml de metanol acuoso (1:1) contiene 890 mg de hidróxido de potasio se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución resultante se enfría, se acidifica con ácido clorhídrico 1N y se extrae varias veces con éter. Los extractos de éter combinados se lavan con solución de cloruro de sodio se secan con sulfato de magnesio anhidro, se llevan hasta sequedad para dar 1,61 g (98 %) de producto como un aceite;  $\lambda_{\text{max}}$  2,95, 3,40, 3,75, 5,85, 10,31  $\mu$ ; rnm 2H singlete  $\delta$  6,10 (hidroxilo y carboxilo protones), 2H multiplete 5,40 (protones olefínicos), y
- 20.
- 25.
- 30.



triple 3H deformado 0,90 (metilo terminal).

EJEMPLO 181-251

- En la manera descrita en el ejemplo 177, los ácidos carboxílicos de la tabla XVIII se preparan por saponificación de los correspondientes etil ésteres a temperatura ambiente en metanol-agua seguido por acidificación y extracción con éter. Caracterización de infrarrojo de los derivados de ciclopentanona da bandas aproximadamente  $1745\text{ cm}^{-1}$  (cetona carbonilo),  $1710\text{ cm}^{-1}$  (ácido carbonilo), y  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans). Los derivados de ciclohexanona también muestran la banda de  $967\text{ cm}^{-1}$ , pero la función es de ácido carboxílico y cetona carbonilo da bandas que ocurren a aproximadamente  $1715\text{ cm}^{-1}$ .

TABLA XVIII

<u>Ejem</u> <u>plo</u>	<u>Ester de par-</u> <u>tida del ejem</u> <u>plo</u>	<u>Producto</u>
181	46	ácido 9-oxo-18,19,20-trinor-13-trans-prostenoico
182	47	ácido 15-metil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoico
183	48	ácido 20-cloro-9-oxo-13-trans-prostenoico
184	49	ácido 9-oxo-20-nor-13-trans-prostenoico
185	50	ácido 20-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico
186	51	ácido 17-metil-9-oxo-19,20-dinor-13-trans-prostenoico
187	52	ácido cloro-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoico
188	53	ácido 9-oxo-13-propil-18,19,20-trinor-13-trans-prostenoico



TABLA XVIII (Continuación)

<u>Ejem plo</u>	<u>Ester de par tida del ejem plo</u>	<u>Producto</u>
189	55	ácido 9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoico
190	57	ácido 20-cloro-9-oxo-6,7-dinor-13-trans-prostenoico
191	58	ácido 9-oxo-6,7,20-trinor-13-trans-prostenoico
192	59	ácido 9-oxo-6,7-dinor-13-trans-17-cis-prostadienoico
193	60	ácido 20-cloro-9-oxo-6,7,17,18,19-pentanor-13-trans-prostenoico
194	61	ácido 17-metil-9-oxo-6,7,19,20-tetranor-13-trans-prostenoico
195	62	ácido 9-oxo-13-propil-6,7,18,19,20-pentanor-13-trans-prostenoico
196	63	ácido 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13-trans-prostenoico
197	64	ácido 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13-trans-17-cis-prostadienoico
198	65	ácido 20-cloro-9-oxo-3,4,5,6,7,17,18,19-octanor-13-trans-prostenoico
199	66	ácido 9-oxo-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoico
200	67	ácido 9-oxo-20-propil-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoico
201	68	ácido 9-oxo-5,6,7,18,19,20-hexanor-13-trans-prostenoico
202	69	ácido 20-cloro-9-oxo-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoico
203	70	ácido 9-oxo-7a,7b-bis-homo-13-trans-prostenoico
204	71	ácido 20-cloro-9-oxo-7a,7b-bis-homo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoico
205	72	ácido 20-butil-9-oxo-7a,7b-bis-homo-13-trans-prostenoico

404882



- 110 -

TABLA XVIII (Continuación)

Ejem plo	Ester de par- tida del ejem plo	Producto
206	73	ácido 15-metil-9-oxo-7a,7b-bis-homo-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoico
207	74	ácido 9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenoico
208	75	ácido 20-butil-9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenoico
209	76	ácido 20-cloro-9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenoico
210	77	ácido 20-cloro-9-oxo-10a-homo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoico
211	78	ácido 9-oxo-18,19,20-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoico
212	79	ácido 9-oxo-10a-homo-13-trans-17-cis-prostenoico
213	93	ácido 9-oxo-5,6,7-trinor-10a-homo-13-trans-17-cis-prostadienoico
214	94	ácido 9-oxo-7a,10a-bis-homo-13-trans-17-cis-prostadienoico
215	80	ácido 9-oxo-5,6,7-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoico
216	81	ácido 9-oxo-5,6,7,20-tetranor-10a-homo-13-trans-prostenoico
217	82	ácido 20-cloro-9-oxo-5,6,7,17,18,19-hexanor-10a-homo-13-trans-prostenoico
218	83	ácido 15-metil-9-oxo-5,6,7,17,18,19,20-heptanor-10a-homo-13-trans-prostenoico
219	84	ácido 9-oxo-7-nor-10a-homo-13-trans-prostenoico
220	85	ácido 9-oxo-20-propil-7-nor-10a-homo-13-trans-prostenoico
221	86	ácido 17-metil-9-oxo-7,19,20-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoico



TABLA XVIII (Continuación)

Ejem plo	Ester de par- tida del ejem plo	Producto
222	87	ácido 20-cloro-9-oxo-7-nor-10a-homo-13-trans-prostenoico
223	88	ácido 9-oxo-7a, 10a-bis-homo-13-trans-prostenoico
224	89	ácido 9-oxo-19, 20-dinor-7a, 10a-bis-homo-13-trans-prostenoico
225	90	ácido 20-cloro-9-oxo-7a, 10a-bis-homo-17, 18, 19-trinor-13-trans-prostenoico
226	91	ácido 20-cloro-9-oxo-7a, 10a-bis-homo-13-trans-prostenoico
227	92	13-propil-9-oxo-7a, 10a-bis-homo-18, 19, 20-trinor-13-trans-prostenoato
228	108	ácido 9-oxo-18-tia-13-trans-prostenoico
229	109	ácido 9-oxo-18-tia-6, 7-dinor-13-trans-prostenoico
230	110	ácido 9-oxo-18-tia-3, 4, 5, 6, 7-pentanor-13-trans-prostenoico
231	111	ácido 9-oxo-18-tia-7a, 7b-bis-homo-13-trans-prostenoico
232	112	ácido 9-oxo-18-tia-10a-homo-13-trans-prostenoico
233	113	ácido 9-oxo-18-tia-10a-homo-5, 6, 7-trinor-13-trans-prostenoico
234	114	ácido 9-oxo-18-tia-7a, 10a-bis-homo-13-trans-prostenoico
235	115	ácido 9-oxo-18-oxitia-13-trans-prostenoico
236	116	ácido 9-oxo-18-oxitia-5, 6, 7-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoico
237	117	ácido 9-oxo-18-oxitia-7a, 7b-bis-homo-13-trans-prostenoico

404882

- 112 -



TABLA XVIII (Continuación)

Ejem- plo	Ester de par- tida del ejem- plo	Producto
238	163	ácido 9-hidroxi-20-cloro-17, 18, 19- trinor-13-trans-prostenoico
239	164	ácido 9-hidroxi-17-metil-18, 19- dinor-13-trans-prostenoico
240	165	ácido 9-hidroxi-6, 7-dinor-13-trans- prostenoico
241	166	ácido 9-hidroxi-3, 4, 5, 6, 7-pentanor -13-trans-17-cis-prostadienoico
242	167	ácido 9-hidroxi-20-cloro-5, 6, 7-tri- nor-13-trans-prostenoico
243	168	ácido 9-hidroxi-20-butil-7a, 7b-bis- -homo-13-trans-prostenoico
244	169	ácido 9-hidroxi-18-tia-13-trans- prostenoico
245	170	ácido 9-hidroxi-20-cloro-10a-homo- 13-trans-prostenoico
246	171	ácido 9-hidroxi-7a, 10a-bis-homo-18, 19-dinor-13-trans-prostenoico
247	172	ácido 9-hidroxi-18-tia-10a-homo- 5, 6, 7-trinor-13-trans-prostenoico
248	173	ácido 9-hidroxi-20-cloro-10a-homo- 7-nor-13-trans-prostenoico
249	174	ácido 9-hidroxi-7a, 10a-bis-homo-13 -trans-17-cis-prostadienoico
250	175	ácido 9-hidroxi-15-metil-7a, 7b-bis- -homo-17, 18, 19, 20-tetranor-13-trans -prostenoico
251	176	ácido 9-hidroxi-13-propil-18, 19, 20- trinor-13-trans-prostenoico

EJEMPLO 252Preparación de ácido 20-carboxi-9-oxo-18,19-dinor-13-trans-prostenoico

5. Una solución de etil 20,20-dicarbetoxi-9-oxo-18,19-dinor-13-trans-prostenoato (ejemplo 118), preparada a partir de 10,42 g de compuesto de iodo (ejemplo 95), se disuelve en 240 ml de metanol y se trata con una solución de 9,50 g de hidróxido de potasio en 24 ml de agua, la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 42 horas. La mayor parte del metanol se elimina en vacío, y el residuo se disuelve en 200 ml de agua. Luego de acidificación con HCl 4N el producto ácido se extrae con éter. El extracto se lava con salmuera, se seca sobre  $MgSO_4$ , y se evapora. El residuo
10. se calienta a  $120^{\circ}C$  durante 1,5 horas y se somete a cromatografía por columna sobre gel de sílice con mezclas de cloroformo éter para dar un aceite, IR  $1745\text{ cm}^{-1}$  (cetona carbonilo),  $1715\text{ cm}^{-1}$  (ácido carbonilo), y  $967\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 15.

20.

EJEMPLOS 253-255

- Hidrólisis y descarboxilación, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 252, de los apropiados 20,20-dicarbetoxi-18,19-dinorprostenoatos provee los ácidos 20-carboxi-18,19-dinorprostenoicos de la tabla
25. XIX.

404882



- 114 -

TABLA XIX

Ejemplo	Dicarbetoxi prostenoato de partida del ejemplo	Producto
253	119	ácido 20-carboxi-9-oxo-6,7,18,19-tetranor-13-trans-prostenoico
254	120	ácido 20-carboxi-9-oxo-18,19-dinor-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoico
255	121	ácido 20-carboxi-9-oxo-5,6,7,18,19-pentanor-10a-homo-13-trans-prostenoico

EJEMPLO 256Preparación de etil 18-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoato

- Una solución de 1,07 g de etil 9,9-etilendioxi-18-oxa-13-trans-prostenoato (ejemplo 128) y 27 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 10 ml de acetona se deja reposar a temperatura ambiente durante 17 horas. El grueso de la acetona se evapora, y el residuo se trata con 25 ml de agua y se extrae con éter. El extracto se lava sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> diluido y salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Evaporación de solvente da un aceite, IR 1740 (éster y cetona carbonilos) y 967 cm<sup>-1</sup> (grupo vinilo trans).

EJEMPLOS 257-259

- Tratamiento de los apropiados 18-oxaprostenoatos cetales con acetona y ácido p-toluensulfónico mediante el procedimiento del ejemplo 256 es productor de los etil 18-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoatos de la tabla XX, que sigue.



TABLA XX

Ejemplo	18-oxaprostenoato cetal de partida del ejemplo	Producto
257	129	etil 18-oxa-9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13-trans-prostenoato
258	130	etil 18-oxa-9-oxo-5,6,7-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoato
259	131	etil 18-oxa-9-oxo-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoato

## EJEMPLOS 260-263

5. Saponificación de los apropiados etil 18-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoatos mediante el procedimiento del ejemplo 177 es productor de los ácidos 18-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoicos de la tabla XXI que sigue.

TABLA XXI

Ejemplo	18-oxaprostenoato de partida del ejemplo	Producto
260	256	ácido 18-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoico
261	257	ácido 18-oxa-9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13-trans-prostenoico
262	258	ácido 18-oxa-9-oxo-5,6,7-trinor-10a-homo-13-trans-prostenoico
263	259	ácido 18-oxa-9-oxo-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoico

## EJEMPLO 264

Preparación de 3'-piridil-9-oxo-13-trans-prostenoato

10. El ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico (ejemplo 178) se convierte a cloruro de 9-oxo-13-trans-prostenoilo por tratamiento con cloruro de tionilo. Una solución de benceno de cloruro de 9-oxo-13-trans-prostenoilo (24,8 moles) se agrega lentamente a un pequeño exceso de 3-hidro

404882



- xipiridina (26 moles) en 100 ml de benceno que contiene 5 ml de trietilamina. La mezcla se agita magnéticamente y se somete a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se lleva hasta sequedad y el residuo se disuelve en éter y se lava sucesivamente con solución salina, solución de bicarbonato de sodio diluida, se seca y se lleva hasta sequedad. El aceite se purifica por cromatografía por absorción en una columna de magnesio-gel de sílice y se leviga para dar un aceite amarillo obscuro.
- 5.
- 10.

EJEMPLOS 265-278

- En la manera descrita en el ejemplo 264, los varios ácidos prostenoicos de la siguiente tabla se convierten con cloruro de tionilo a los correspondientes cloruros de prostenoilo y luego con los alcoholes indicados a los varios ésteres de ácido prostenoico de la tabla 22 que sigue.
- 15.

TABLA XXII

<u>Ejemplo</u>	<u>Acido prostenoico de partida del ejemplo</u>	<u>Alcohol</u>	<u>Producto</u>
265	200	metanol	metil 9-oxo-20-propil-5,6,7-trinor-13-trans-prostenoato
266	178	n-butanol	n-butil 9-oxo-13-trans-prostenoato
267	178	1-decanol	n-decil 9-oxo-13-trans-prostenoato
268	226	bencil alcohol	bencil 9-oxo-20-cloro-7a,10a-bis-homo-13-trans-prostenoato
269	192	2,2,2-tricloroetanol	2,2,2-tricloroetil 9-oxo-6,7-dinor-13-trans-17-cis-prostadienoato



TABLA XXII (Continuación)

Ejem plo	Acido proste noico de par tida del ejem plo	Alcohol	Producto
270	178	2-dimetil aminoeta- nol	$\beta$ -dimetilaminoetil 9-oxo -13-trans-prostenoato
271	204	ciclohexa nol	ciclohexil 20-cloro-9- oxo-7a,7b-bis-homo-17, 18,19-trinor-13-trans- prostenoato
272	261	3-dietil- aminopro- panol-1	$\gamma$ -dietilaminopropil 18- oxa-9-oxo-3,4,5,6,7-pen tanor-13-trans-proste- noato
273	221	2-morfoli no-etanol	$\beta$ -morfolinoetil 17-metil -9-oxo-7,19,20-trinor- 10a-homo-13-trans-pros- tenoato
274	178	2-pirroli dino-eta- nol	$\beta$ -pirrolidinoetil 9-oxo -13-trans-prostenoato
275	178	2-piperi dino-eta- nol	$\beta$ -piperidinoetil 9-oxo- 13-trans-prostenoato
276	178	fenol	fenil 9-oxo-13-trans- prostenoato
277	178	4-dimetil aminobuta nol-1	4'-dimetilaminobutil 9- oxo-13-trans-prostenoa- to
278	178	3-dietil- aminopro- panol-1	$\gamma$ -dietilaminopropil 9- oxo-13-trans-prostenoa- to

## EJEMPLO 279

Preparación de 4-cloro-1-tetrahidropiraniioxibutano

5. A 9,25 g (0,11 mol) de dihidropirano que contiene 3 gotas de oxiclورو de fósforo se agregan 10 g (0,092 mol) de 4-clorobutanol-1 gota a gota durante un periodo de 2 horas con agitación. La mezcla de reacción luego se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente.

404882  
- 118 -



La mezcla de reacción se concentra, el residuo se coloca en una columna de fluorisil<sup>(R)</sup> y el producto se leviga con benceno para dar 14,4 g (81 %) del compuesto en cuestión como un aceite.

5.

EJEMPLO 280

Preparación de dietil 1,1-dimetil-5-tetrahidropiranyl-pentilmalonato

- A 486 mg (0,02 g átomos) de magnesio en 5 ml de tolueno que contiene un equivalente molar de tetrahidrofurano por equivalente de magnesio y un porcentaje de iodo (calculado en peso de magnesio) se agrega gota a gota 3,86 g (0,02 mol de 4-clorc-1-tetrahidropiranyl-oxibutano durante un periodo de 1 hora con agitación, bajo nitrógeno a 70°C. La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 4 horas. Este reactivo luego se agrega gota a gota a 3 g (0,015 mol) de etil isopropilidennalonato en 40 ml de tetrahidrofurano que contiene 392 mg de tetrakis [iodo(tri-n-butilfosfina)cobre (I)] y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico diluido frío y se extrae con éter. El extracto de éter se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 5,92 g del producto en cuestión como un aceite.

10.

15.

20.

EJEMPLO 281

Preparación de dietil 1,1-dimetil-5-hidroxipentilmalonato

- Una solución de 3,5 g (0,01 mol) de dietil 1,1-dimetil-5-tetrahidrofuraniloxipentilmalonato en 70 ml de etanol que contiene 3 ml de ácido clorhídrico se deja agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se concentra, se diluye con agua y se extrae con

30.



éter. El extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 3,262 g de aceite amarillo pálido. El aceite se purifica por destilación, p.eb.  $116^{\circ}$ - $117^{\circ}$ C (0,05 mm).

5.

EJEMPLO 282Preparación de ácido 3,3-dimetil-7-hidroxiheptanoico

Una mezcla de 32 g (0,117 mol) de dietil 1,1-dimetil-5-hidroxipentilmalonato, 25 g de hidróxido de potasio y 600 ml de metanol-agua (1:1) se calienta a reflujo durante 8 horas y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se elimina, se diluye con agua, y la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con éter. El extracto se lava con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar 27 g de ácido 1,1-dimetil-5-hidroxipentilmalónico. Este aceite crudo se disuelve en 200 ml de bis-(2-metoxietil)éter y se calienta a reflujo durante 4 horas y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina y la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter. La solución orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 18 g de producto como un aceite.

15.

20.

25.

EJEMPLO 283Preparación de etil 3,3-dimetil-7-cloroheptanoato

A una solución de 3,484 g (0,02 mol) de ácido 3,3-dimetil-7-hidroxiheptanoico en 25 ml de cloroformo que contiene 3 gotas de dimetilformamida se agregan 5,8 ml (0,08 mol) de cloruro de tionilo y la solución luego

30.

404882



- 120 -

- se calienta a reflujo durante 3-4 horas. La solución se concentra para dar el cloruro de 3,3-dimetil-7-cloro-1-heptanoilo intermediario. El cloruro de ácido se disuelve en una cantidad mínima de benceno y se agrega lentamente a 20 ml de benceno, 10 ml de etanol y 2,65 ml de colidina. La solución se calienta a reflujo durante 1 hora y luego se concentra. El residuo se disuelve en éter, se lava con agua, se diluye con solución de bicarbonato de sodio diluido y solución salina.
5. La solución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 3,57 g de producto como un aceite amarillo.
- 10.

EJEMPLO 284

Preparación de etil 3,3-dimetil-7-iodoheptanoato

15. A una solución de 3,57 g (0,0162 mol) de etil 3,3-dimetil-7-cloroheptanoato en 100 ml de metiletilcetona se agregan 4 g de ioduro de sodio y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría, se filtra, y se concentra. El residuo se divide entre éter y agua. La fase acuosa se extrae varias veces con éter. El extracto se lava con solución de bisulfito de sodio, agua y solución salina. La solución orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 4,182 g de un aceite amarillo. El material se purifica por destilación, p.eb. 86°-87°C (0,18 Torr).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 285

Preparación de 2-carbalcoxi(metil/etil)-2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclopentan-1-ona

30. Este compuesto se prepara por tratamiento de eno-



lato de carboxilato de ciclopentanona de sodio con etil 3,3-dimetil-7-iodoheptanoato mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

EJEMPLO 286

5. Preparación de 2-(6-carboxi-5,5-dimetilhexil)ciclopentan-1-ona

Este compuesto se prepara por descarbalcoxilación de 2-carbalcoxi (metil y etil éter mezclados)-2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)-ciclopentan-1-ona por el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

EJEMPLO 287

10. Preparación de 2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclopentan-1-ona

Esterificación de 2-(6-carboxi-5,5-dimetilhexil)-ciclopentan-1-ona con etanol mediante el procedimiento del ejemplo 264 es productor del compuesto en cuestión.

EJEMPLO 288

15. Preparación de 1-acetoxi-2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclopent-1-eno

Este compuesto se prepara a partir de 2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclopentan-1-ona en anhídrido acético mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 20.

EJEMPLO 289

20. Preparación de 2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclopent-2-en-1-ona

Este compuesto se prepara a partir de 1-acetoxi-2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclopent-1-eno a través de bromación y dehidrobromación de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28.

30.

404882

- 122 -

EJEMPLO 290Preparación de dietil (5-cloro-1,1-dimetilpentil)-malonato

- Magnesio (71 g, 2,92 moles) en 1 litro de éter
5. que contiene unos pocos cristales de iodo se agrega gota a gota a 1-cloro-4-bromobutano (500 g, 2,92 moles) durante un periodo de 30 minutos con agitación bajo nitrógeno. La reacción se mantiene a una temperatura de 0°C a 5°C por inmersión periódicamente en un baño de
10. acetona-hielo seco. Luego de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la solución se enfría por debajo de 0°C y luego se transfiere en un embudo cuentagotas a partir del cual se agrega gota a gota a malonato de dietil isopropilideno (440 g, 2,19 moles) [A.C. Cope y E.M. Hancock, Jour. Amer. Soc., 60, 2644 (1938)]
15. disuelto en 1000 ml de éter que contiene el complejo de tri-(n-butil)fosfina como ioduro de cobre (I) (57 g) [G.B. Kaufman y L.A. Teter, Inorganic Synthesis, 7, 9(1963)] a -10°C con agitación bajo nitrógeno durante un periodo
20. de 2 horas. Luego de agitar a temperatura ambiente durante cuatro horas, la mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico diluido frío y se extrae con éter. Los extractos de éter combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran
25. en vacío para dar 700 g de aceite ámbar crudo, que se destila bajo vacío para proporcionar dos fracciones: 212,4 g con p.b. a 110°C-135°C a 0,3 mm y 100,0 g con p.b. a 135°C-145°C a 0,3 mm. El rendimiento total es 312,4 g (49 %).

EJEMPLO 291Preparación de ácido 3,3-dimetil-7-cloroheptanoico

- Una mezcla que contiene dietil 5-(5-cloro-1,1-dimetilpentil)malonato (648 g, 2,22 moles) de hidróxido de potasio (460 g) y 8 litros de 1:1 isopropanol:agua se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mayor parte del isopropanol se destila y el residuo se diluye con agua, y luego se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrae con éter y los extractos se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para dar 548 g de aceite crudo. El aceite se disuelve en tres litros de diglina que se calienta bajo reflujo durante 16 horas. Se destilan aproximadamente 2,7 litros de solvente, y el resto se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para dar 428 g de aceite crudo (99 %).

EJEMPLO 292Preparación de etil 3,3-dimetil-7-cloroheptanoato

- A una solución de ácido 3,3-dimetil-7-cloroheptanoico (428 g, 2,21 mol) en 3 litros de cloroformo que contiene 3 ml de N,N-dimetilformamida se agregan 500 ml de cloruro de tionilo y la solución resultante se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La reacción luego se concentra en vacío y el cloruro de ácido residual se disuelve en una cantidad mínima de benceno y se agrega lentamente a una solución que contiene 1260 ml de etanol al 95 % y 2520 ml de benceno y 390 ml de collidina. Luego de calentar bajo reflujo durante una hora, la solución

404882

- 124 -



- se concentra y el residuo se disuelve en éter, se lava con agua, solución de bicarbonato de sodio diluida y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 415 g de aceite crudo, que se
5. destila bajo vacío para proporcionar dos fracciones: 46,6 g de ebullición a 75°C (0,3 mm) y 236,7 g de ebullición a 75°C-80°C (0,3 mm). El rendimiento total es 283,3 g (60 %) y el producto se indica como ser 95 % puro por c.c.g.
10. EJEMPLO 293  
Preparación de metil/etil 2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclonentanona-2-carboxilato
15. Se coloca hidruro de sodio (67 g, 1,55 moles) en un matraz de fondo redondo de tres litros y a esto se agrega 1,1 litro de glime a partir de un embudo cuentagotas bajo un flujo de nitrógeno y con agitación. La mezcla grisácea resultante se agrega a la 2-carbalcoxiciclopentanona (metil y etil ésteres mezclados) gota a gota durante un periodo de 45 minutos, con flujo de nitrógeno mientras la temperatura se mantiene en la gama
20. de 40-55°. Se agregan etil 3,3-dimetil-7-clorheptanoato (283 g, 1,28 moles) y ioduro de potasio (195 g, 1,32 moles) y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Luego de haberse destilado la mayor parte del solvente, el residuo se hace ácido con ácido clorhídrico
25. diluido y luego se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran en vacío hasta 500 g de aceite amarillo crudo, que se destila para dar 405 g
30. (rendimiento de 94 %) de aceite con p.b. 140-180°C (0,8mm).

EJEMPLO 294Preparación de ácido 7-(2-ciclopentanon)-3,3-dimetilheptanoico

5. Metil/etil 2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)-ciclopentanon-2-carboxilato (200 g, 0,6 moles), ácido acético glacial (180 ml) y 240 ml de ácido clorhídrico diluido, preparado a partir de 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 300 ml de agua, se colocan en un matraz de 2 litros, que contiene un condensador a reflujo y un agitador magnético. La mezcla luego se agita a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfría, se agregan un litro de agua y la mezcla se extrae varias veces con benceno. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con solución de cloruro de sodio saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran hasta un aceite (173,5 g). El aceite se vuelve básico con solución de hidróxido de sodio, se extrae con benceno y se hace ácido con ácido clorhídrico y se vuelve a extraer con benceno varias veces.
- 10.
- 15.
20. Las capas de benceno se combinan y se lavan con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar 109,8 g (78 %) de aceite crudo, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa:

25.

EJEMPLO 295Preparación de etil 7-(2-ciclopentanon)-3,3-dimetilheptanoato

30. A una solución de ácido 7-(2-ciclopentanon)-3,3-dimetilheptanoico (45 g, 0,22 moles) en 285 ml de cloroformo que contiene 3 gotas de N,N-dimetilformamida se



- agrega gota a gota 25 ml de cloruro de tionilo. La solución se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos., el solvente se elimina a presión reducida y el cloruro de ácido residual se disuelve en una cantidad
5. mínima de benceno y se agrega lentamente a una solución que contiene 115 ml de etanol, 230 ml de benceno y 30 ml de collidina. Esta solución se calienta bajo reflujo durante 15 minutos y luego se concentra. El residuo se disuelve en éter, se lava con agua, solución de bicarbonato de sodio diluida y solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 51 g de aceite crudo. Destilación da 40 g (67 %) p.b. 135-145°C (0,1 mm) de aceite.
- 10.

EJEMPLO 295

15. Preparación de 1-acetoxi-2-(6-carbetoxi-5,5-dimetil-hexil)ciclopent-1-eno
- Una solución de etil 7-(2-ciclopentanon)-3,3-dimetilheptanoato (90 g, 0,336 mol) y ácido p-tolvensulfónico(0,94 g) en 250 ml de anhídrido acético se calienta
20. hasta ebullición bajo reflujo parcial, permitiendo el escape de destilado a 118°C o menos (es decir ácido acético) a través de una columna Vigreux equipada con un condensador para recoger el destilado. Luego de 10 horas se recogen 130 ml de destilado. Se agregan otros
25. 50 ml de anhídrido acético y la reacción se calienta durante 5 horas más; se agregan 125 ml adicionales de anhídrido acético, la reacción se calienta durante 7 horas más; finalmente se agregan otros 50 ml de anhídrido acético y se continúa calentando durante cuatro horas
30. más. La solución se enfría y se vierte (cuidadosamente)



- en una mezcla fría (0-5°) de bicarbonato de sodio acuoso saturado (400 ml) y hexano (250 ml). La mezcla fría resultante se agita durante 30 minutos, durante cuyo tiempo se agregan periódicamente porciones de bicarbonato de sodio sólido hasta que cesa la evolución de dióxido de carbono. La capa de hexano se separa y se lava con solución de cloruro de sodio saturada hasta que los lavados son neutrales, se seca sobre sulfato de magnesio y se trata con carbón descolorante Darco para clarificación y luego se evapora hasta sequedad dejando un aceite de color ámbar (87,5 g, 84 %).

EJEMPLO 296

Preparación de 2-(6-carboxi-5,5-dimetilhexil)ciclopent-2-en-1-ona

15. A una mezcla rápidamente agitada de 1-acetoxi-2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclopent-1-eno (35 g, 0,113 mol) cloroformo (95 ml), agua (125 ml) y carbonato de calcio (11,8 g) enfriada en un baño de hielo se agrega gota a gota durante un periodo de 30 minutos una
20. solución de bromo (18,8 g) en tetracloruro de carbono (31 ml). Luego de agitar en frío durante 45 minutos adicionales la capa de cloroformo de color anaranjada se separa y se lava con bisulfito de sodio diluido y solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se lleva hasta sequedad en vacío (temperatura de
25. baño: 35-40°) dejando un aceite de color ámbar. Una lechada de 100 ml de N,N-dimetilacetamida y 16,5 g de CaCO<sub>3</sub> se agita y se calienta hasta reflujo bajo un flujo de nitrógeno. El aceite secado precedente se agrega desde un embudo cuenta gotas, manteniendo reflujo y
- 30.



- flujo de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada se filtra, y el precipitado se lava con éter. El filtrado se vierte en dos litros de agua enfriada con hielo y se extrae con éter. Los extractos y lavados combinados se lavan con agua, solución salina saturada, se tratan con carbón descolorizante, y se filtran. El solvente se evapora en vacío para dar 24 g (77 %) de producto en cuestión.

EJEMPLO 297

10. Preparación de 2-(3-carbetoxipropil)-1-metoximino-2-ciclopenteno

De la manera descrita para la preparación del compuesto del ejemplo 32, se prepara 2-(3-carbetoxipropil)-1-metoximino-2-ciclopenteno a partir de 2-(3-carbetoxipropil)-2-ciclopentenona (Ejemplo 30) y clorhidrato de metoxiamina.

EJEMPLO 298

15. Preparación de 2-(4-hidroxibutil)-1-metoximino-2-ciclopenteno

De la manera descrita para la preparación del compuesto del Ejemplo 33, se prepara 2-(4-hidroxibutil)-1-metoximino-2-ciclopenteno a partir de 2-(3-carbetoxipropil)-1-metoximino-2-ciclopenteno e hidruro de diisobutilaluminio.

EJEMPLO 299

25. Preparación de 2-(6-carbetoxi-5-oxahexil)-1-metoximino-2-ciclopenteno

En una solución enfriada con hielo de 4,833 g (0,0266 mol) de 2-(4-hidroxipentan)-1-metoximino-2-ciclopenteno en 50 ml de tetrahidrofurano seco bajo nitró

30.



- geno se agregan 16,7 ml de 1,6 molar de litio de n-butilo en hexano, gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 0,5 horas y luego se agrega gota a gota 4,85 g (0,029 mol) de bromoacetato de etilo. La
5. mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y luego se somete a reflujo durante 1,5 horas. La reacción se enfría y se vierte en agua y se extrae varias veces con éter. Los extractos de éter se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio, y se concentran. El residuo se coloca en
10. una columna de alúmina, utilizándose cloroformo como solvente de lavado. Los lavados combinados se concentran hasta sequedad para dar 4,903 g de producto como un aceite amarillo.
15. EJEMPLO 300  
Preparación de 2-(6-carboxi-5-oxahexil)-2-ciclopenteno  
na
- De la manera descrita en el ejemplo 38, tratamiento de 2-(6-carboxi-5-oxahexil)-1-metoximino-2-ciclopenteno con acetona y ácido clorhídrico 2N a reflujo da
20. compuesto en cuestión como un aceite amarillo.
- EJEMPLO 301  
Preparación de 2-(6-carboxi-5-oxahexil)-2-ciclopenteno  
na
25. De la manera descrita en el ejemplo 39, tratamiento de 2-(6-carboxi-5-oxahexil)-2-ciclopentenona con ácido p-toluensulfónico en etanol producen el producto en cuestión, como un aceite amarillo pálido.
- EJEMPLO 302  
30. Preparación de 2-(4-p-toluensulfoniloxibutil)-1-metoxi-

404882



- 130 -

mino-2-ciclopenteno

5. De la manera descrita en el ejemplo 34, tratamiento de 2-(4-hidroxibutil)-1-metoximino-2-ciclopenteno con cloruro de p-tolueno sulfonilo en piridina da el producto en cuestión con un aceite amarillo pálido; IR (película): 1600, 1190, 1050, 885  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 303

Preparación de 2-(6-carbetoxi-5-tialhexil)-1-metoximino-2-ciclopenteno

10. A una mezcla agitada de 1,465 g (0,0348 mol) de hidruro de sodio (57,2 % de aceite mineral) en 50 ml de dimetoxietano, bajo nitrógeno, se agregan lentamente 4,8 g (0,0347 mol) de etil-2-mercaptoacetato. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agrega gota a gota una solución de 7,8 g (0,0231 mol) de 2-(4-p-toluensulfoniloxibutil)-1-metoximino-2-ciclopenteno en 30 ml de dimetoxietano se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría y se vierte en ácido clorhídrico diluido frío luego se extrae con éter. Los extractos de éter combinados se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para dar 7,6 g del producto en cuestión como un aceite amarillo.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 304

Preparación de 2-(6-carboxi-5-tiahexil)-2-ciclopenteno

25. En la manera descrita en el ejemplo 38, tratamiento de 2-(6-carbetoxi-5-tiahexil)-1-metoximino-2-ciclopenteno con acetona y ácido clorhídrico 2N a reflujo da
- 30.



el producto en cuestión con un aceite amarillo.

EJEMPLO 305

Preparación de 2-(6-carbetoxi-5-tiahexil)-2-ciclopentenona

5. En la manera descrita en el ejemplo 39, tratamiento de 2-(6-carboxi-5-tiahexil)-2-ciclopentenona con ácido p-toluensulfónico en etanol da éster en cuestión como un aceite amarillo.

EJEMPLO 306

10. Preparación de etil 9-oxo-3,3-dimetil-13-trans-prostenoato

15. En la manera descrita en el ejemplo 44, tratamiento de 2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)ciclopent-2-en-1-ona con el reactivo preparado a partir de 1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo provee el producto en cuestión como un aceite amarillo.

EJEMPLO 307

Preparación de etil 9-oxo-3-tia-13-trans-prostenoato

20. De la manera descrita en el ejemplo 44, tratamiento de 2-(6-carbetoxi-5-tiahexil)-2-ciclopentenona con el reactivo preparado a partir de 1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo da el 3-tiaprostenoato en cuestión como un aceite amarillo.

EJEMPLO 308

25. Preparación de etil 3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoato

30. De la misma manera que la preparación del compuesto del ejemplo 44, se prepara etil 3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoato mediante la adición de 2-(6-carbetoxi-5-oxa-hexil)-2-ciclopentenona al reactivo preparado a partir de 1-octino, hidruro de diisobutilaluminio y litio de

404882

- 132 -



metilo.

EJEMPLOS 309-320

De la manera del ejemplo 44, tratamiento de los ésteres de gem-dimetil, oxa, y tia ciclopentenona de los ejemplos 289, 301 y 305, respectivamente, con el complejo de alanato obtenido a partir de los alquinos indicados en la tabla XXIII siguiente, hidruro de diisobutilaluminio y litio de metilo, es productor de los 3,3-dimetil, 3-oxa, ó 3-tiaprostenoatos de la tabla.

TABLA XXIII

<u>Ejem plo</u>	<u>ciclopentenona de partida</u>	<u>alquilo de partida</u>	<u>Producto</u>
309	2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)-ciclopent-2-en-1-ona	8-cloro-1-octino	etil 20-cloro-3,3-dimetil-9-oxo-13-trans-prostenoato
310	2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)-ciclopent-2-en-1-ona (ejemplo 289)	5-cloro-1-pentino	etil 20-cloro-3,3-dimetil-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato
311	2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)-ciclopent-2-en-1-ona (ejemplo 289)	cis-5-octen-1-ino	etil 3,3-dimetil-9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoato
312	2-(6-carbetoxi-5,5-dimetilhexil)-ciclopent-2-en-1-ona (ejemplo 289)	1-nonino	etil 3,3,20-trimetil-9-oxo-13-trans-prostenoato
313	2-(6-carbetoxi-5-oxahexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 294)	8-cloro-1-octino	etil 20-cloro-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoato
314	2-(6-carbetoxi-5-oxahexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 294)	5-cloro-1-pentino	etil 20-cloro-3-oxa-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato
315	2-(6-carbetoxi-5-oxahexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 294)	cis-5-octen-1-ino	etil 3-oxa-9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoato



TABLA XXIII (Continuación)

Ejemplo	ciclopentenona de partida	alquino de partida	Producto
316.	2-(6-carbetoxi-5-oxa hexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 294)	1-nonino	etil 20-metil-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoato
317	2-(6-carbetoxi-5-tia hexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 298)	8-cloro-1-octino	etil 20-cloro-9-oxo-3-tia-13-trans-prostenoato
318	2-(6-carbetoxi-5-tia hexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 298)	5-cloro-1-pentino	etil 20-cloro-9-oxo-3-tia-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoato
319	2-(6-carbetoxi-5-tia hexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 298)	cis-5-octen-1-ino	etil 9-oxo-3-tia-13-trans-17-cis-prostadienoato
320	2-(6-carbetoxi-5-tia hexil)-2-ciclopentenona (ejemplo 298)	1-hexino	etil 9-oxo-3-tia-19,20-dinor-13-trans-prostenoato

EJEMPLO 321

Preparación de 2-(carbetoximetil)-3-(1-trans-octenil)-1,1-dioxolano-ciclopentano

- Una mezcla de 10,142 g (0,0362 mol) de 2-(carbetoximetil)-3-(1-octenil)ciclopentanona (etil 9-oxo-3,4-5,6,7-pentanor-13-trans-prostenoato (Ejemplo 63), 3,49 g (0,0562 mol) de etilen glicol, 0,344 g de monohidrato de ácido p-toluensulfónico, y 30 ml de benceno se somete a reflujo durante 4,5 horas con eliminación azeotrópica de agua. La mezcla se enfría, se coloca en una columna de 130 g de Florisil<sup>(R)</sup> en benceno y el cetal se leviga con benceno. El filtrado se evapora para proporcionar 9,53 g de un aceite incoloro.

EJEMPLO 322

15. Preparación de 2-(formilmetil)-3-(1-trans-octenil)-1,1-dioxolano-ciclopentano



5. A una solución de 1,00 g (0,00308 mol) de 2-(carbetoximetil)-3-(1-trans-octenil)-1,1-dioxolano-ciclopentano en 5 ml de heptano a  $-78^{\circ}\text{C}$  y bajo nitrógeno se agrega gota a gota 2,60 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio al 25 % en hexano. La solución resultante se agita a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 horas y luego se vierte en ácido clorhídrico diluido frío. La fase orgánica se lava con salmuera saturada, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se evapora para proporcionar 0,863 g de un aceite incoloro.
10. IR 2695, 1723, 1045,  $970\text{ cm}^{-1}$ .

#### EJEMPLO 323

#### Preparación de 2-(6-carboxi-2-cis-hexenil)-3-(1-trans-octenil)-1,1-dioxolano ciclopentano

15. Una mezcla de 0,194 g (0,007952 mol) de hidruro de sodio (libre de aceite mineral) y 5,5 ml de dimetilsulfóxido se calienta a  $70^{\circ}\text{C}$  hasta que cesa la evolución de gas bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfría por debajo de temperatura ambiente y se trata con una solución de 1,400 g (0,00316 mol) de bromuro de 4-carboxibutiltrifenil fosfonio [E.J. Corey y otros J. AM. Chem. Soc. 91, 5675 (1969)] en 6 ml de dimetilsulfóxido.
20. A la solución colorada resultante se agrega 0,738 g (0,00263 mol) de 2-(formilmetil)-3-(1-trans-octenil)-1,1-dioxolano ciclopentano en 2 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,25 horas. La mezcla se vierte en agua helada, se agrega solución de hidróxido de sodio hasta un pH 12, y los materiales neutros se extraen con éter de dietilo. La fase básica se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter de dietilo. La fase orgánica
- 25.
- 30.



- ca lava con agua y salmuera saturada, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se evapora hasta una masa semicristalina. Esta última se tritura con hexano caliente, los sólidos se separan por filtración, y el filtrado se evapora para proporcionar un aceite. IR: 1705, 1040, 970, 722  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 324

Preparación de ácido 9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoico

10. Una solución de 0,726 g de 2-(6-carboxi-2-cis-hexenil)-3-(1-trans-octenil)-1,1-dioxolano ciclopentano y 19 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 30 ml de acetona se agita a temperatura ambiente durante 66 horas. El material volátil se elimina en vacío y el residuo se hace pasar a través de una columna de gel de sílice en cloroformo recogiendo aquellas fracciones que contienen el producto. El solvente se evapora para proporcionar el producto en cuestión como un aceite. IR: 1740, 1705, 970, 722  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 325

Preparación de etil 9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoato

20. Mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 264, se esterifica ácido 9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoico con alcohol etílico para obtener este etil éster en cuestión.

EJEMPLOS 326-337

25. Tratamiento de los 9-oxo-13-trans-prostenoato ésteres de la siguiente Tabla con borohidruro de sodio en etanol mediante el método descrito en el Ejemplo 162 es productor de los 9-hidroxi-(mezcla de  $\alpha$  y  $\beta$  epímeros)-prostenoatos de la siguiente Tabla.

404882

- 136 -



TABLA XXIV

Ejem plo	9-oxoprote noato de par tida del ejemplo	Producto
326	299	etil 9-hidroxi-3,3-dimetil-13-trans- -prostenoato
327	302	etil 9-hidroxi-20-cloro-3,3-dimetil- 13-trans-prostenoato
328	304	etil 9-hidroxi-3,3-dimetil-13-trans- 17-cis-prostadienoato
329	305	etil 9-hidroxi-3,3,20-trimetil-13- trans-prostenoato
330	301	etil 9-hidroxi-3-oxa-13-trans-proste noato
331	306	etil 20-cloro-9-hidroxi-3-oxa-13- trans-prostenoato
332	308	etil 9-hidroxi-3-oxa-13-trans-17-cis -prostadienoato
333	309	etil 9-hidroxi-20-metil-3-oxa-13- trans-prostenoato
334	300	etil 9-hidroxi-3-tia-13-trans-proste noato
335	312	etil 9-hidroxi-3-tia-13-trans-17-cis -prostadienoato
336	313	etil 9-hidroxi-3-tia-19,20-dinor-13- trans-prostenoato
337	318	etil 9-hidroxi-5-cis-13-trans-prosta dienoato

EJEMPLOS 338-364

Saponificación de los ésteres de la siguiente Tabla mediante el procedimiento del Ejemplo 177 es productor de los ácidos carboxílicos de esta Tabla.



TABLA XXV

Ejemplo	éster de par tida del ejem plo	Producto
338	299	ácido 3,3-dimetil-9-oxo-13-trans-prostenoico
339	300	ácido 9-oxo-3-tia-13-trans-prostenoico
340	301	ácido 9-oxo-3-oxa-13-trans-prostenoico
341	302	ácido 20-cloro-3,3-dimetil-9-oxo-13-trans-prostenoico
342	303	ácido 20-cloro-3,3-dimetil-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoico
343	304	ácido 3,3-dimetil-9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoico
344	305	ácido 3,3,20-trimetil-9-oxo-13-trans-prostenoico
345	306	ácido 20-cloro-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoico
346	307	ácido 20-cloro-3-oxa-9-oxo-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoico
347	308	ácido 3-oxa-9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoico
348	309	ácido 20-metil-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoico
349	310	ácido 20-cloro-9-oxo-3-tia-13-trans-prostenoico
350	311	ácido 20-cloro-9-oxo-3-tia-17,18,19-trinor-13-trans-prostenoico
351	312	ácido 9-oxo-3-tia-13-trans-17-cis-prostadienoico
352	313	ácido 9-oxo-3-tia-19,20-dinor-13-trans-prostenoico
353	319	ácido 9-hidroxi-3,3-dimetil-13-trans-prostenoico
354	320	ácido 9-hidroxi-20-cloro-3,3-dimetil-13-trans-prostenoico

404882

- 138 -



TABLA XXV (Continuación)

Ejem plo	éster de par tida del ejem plo	Producto
355	321	ácido 9-hidroxi-3,3-dimetil-13-trans-17-cis-prostadienoico
356	322	ácido 9-hidroxi-3,3,20-trimetil-13-trans-prostenoico
357	323	ácido 9-hidroxi-3-oxa-13-trans-prostenoico
358	324	ácido 20-cloro-9-hidroxi-3-oxa-13-trans-prostenoico
359	325	ácido 9-hidroxi-3-oxa-13-trans-17-cis-prostadienoico
360	326	ácido 9-hidroxi-20-metil-3-oxa-13-trans-prostenoico
361	327	ácido 9-hidroxi-3-tia-13-trans-prostenoico
362	328	ácido 9-hidroxi-3-tia-13-trans-17-cis-prostadienoico
363	329	ácido 9-hidroxi-3-tia-19,20-dinor-13-trans-prostenoico
364	330	ácido 9-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadienoico

## EJEMPLO 365

Preparación de cloruro de 9-oxo-13-trans-prostenoilo y 9-oxo-13-trans-prostenamida

- Una solución de 5,00 g de ácido 9-oxo-13-trans-
5. -prostenoico y 2,67 g de cloruro de tionilo en 15 ml de cloroformo se calienta a reflujo hasta que cesa la evolución de gas. La solución resultante, que contiene cloruro de 9-oxo-13-trans-prostenoilo, se enfría, se vierte en amoniaco frío, y se agita durante 0,5 hora.
10. La mezcla se extrae en cloroformo, la fase orgánica se



- lava con bicarbonato de sodio diluido, agua, y salmuer saturada, se seca, y el solvente se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un aceite, IR  $1739\text{ cm}^{-1}$  (cetona carbonilo),  $1664\text{ cm}^{-1}$  (amida carbonilo),  $969\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 5.

EJEMPLO 366

Preparación de cloruro de 9-oxo-13-trans-prostenoilo y N-(3-dimetilaminopropil)-9-oxo-13-trans-prostenamida

10. Una solución de 8 g de ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico y 2,58 ml de cloruro de ticonilo en 40 ml de cloroformo que contiene 8 gotas de dimetilformamida se calienta a reflujo hasta que cesa la evolución de gas.
15. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en éter. La solución resultante se agrega lentamente a 7,65 g de 3-dimetilaminopropilamina en 600 ml de éter y se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con bicarbonato de sodio diluido, agua y salmuera saturada, se seca, y el solvente se evapora. El exceso de 3-dimetilaminopropilamina se separa por destilación calentando bajo elevado vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre Florisil<sup>R</sup> para proporcionar un aceite, IR  $1745\text{ cm}^{-1}$  (cetona carbonilo),  $1660\text{ cm}^{-1}$  (amida carbonilo),  $969\text{ cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 20.
- 25.

EJEMPLO 367

- Preparación de 4-7- $\left[ (2\text{-trans-octenil})\text{-}5\text{-oxociclopentil} \right]$ -heptanoil-morfolina (morfolin amida de ácido
- 30.

404882



- 140 -

9-oxo-13-trans-prostenoico

5. Una solución de 3 g de ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico y 1,6 ml de cloruro de tionilo en 15 ml de cloroformo que contiene 4 gotas de dimetilformamida se calienta a reflujo hasta que cesa la evolución de gas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en éter. La solución resultante se agrega lentamente a 2 g de morfolina en 30 ml de éter y se agita durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con ácido clorhídrico al 10 %, bicarbonato de sodio diluido y salmuer
10. ra saturada, se seca, y el solvente se evapora. El residuo se purifica por cromatografía sobre Florisil<sup>R</sup> para proporcionar un aceite, IR 1749  $\text{cm}^{-1}$  (cetona carbonilo), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (amida carbonilo), 969  $\text{cm}^{-1}$  (grupo vinilo trans).
- 15.

EJEMPLOS 368 - 449

20. En la manera descrita en los Ejemplos 365, 366 ó 367, tratamiento del ácido prostenoico apropiado con cloruro de tionilo es productor del correspondiente cloruro de ácido prostenoico, que al tratarse adicionalmente con la amina indicada en la Tabla XXVI que sigue, proporciona la correspondiente amina de ácido prostenoico de la Tabla.



TABLA XXVI

Ejem plo	Acido prote noico de partida del ejemplo	Amina Amina	Producto amida de ácido prostenoico
368	178	dimetil ami na	N,N-dimetil-9-oxo-13- <u>trans</u> -proste- namida
369	200	di- <u>n</u> -butil- amina	N,N-di- <u>n</u> -butil-9-oxo-20-propil-5,6, 7-trinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
370	181	di- <u>n</u> -octil amina	N,N-di- <u>n</u> -octil-9-oxo-18,19,20-tri- nor-13- <u>trans</u> -prostenamida
371	226	di- <u>isobutil</u> amina	N,N-di- <u>isobutil</u> -20-cloro-9-oxo-7a, 10a- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
372	178	metil amina	N-metil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamida
373	230	<u>n</u> -butil ami na	N- <u>n</u> -butil-9-oxo-18-tia-3,4,5,6,7- pentanor-13- <u>trans</u> -prostenamida
374	263	<u>n</u> -nonil ami na	N- <u>n</u> -nonil-18-oxa-9-oxo-7a,10a- <u>bis</u> - -homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
375	192	<u>isopropil</u> amina	N- <u>isopropil</u> -9-oxo-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienamida
376	217	$\Delta^3$ -pirroli dina	$\Delta^3$ -pirrolidin amida de ácido 20-clo ro-9-oxo-5,6,7,17,18,19-hexanor-10a- homo-13- <u>trans</u> -prostenoico
377	178	pirrolidina	pirrolidin amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico
378	205	piperidina	piperidin amida de ácido 20-butil-9 -oxo-7a,7b- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> -proste noico
379	222	$\Delta^3$ -piperi- dina	$\Delta^3$ -piperidin amida de ácido 20-clo ro-9-oxo-7-nor-10a-homo-13- <u>trans</u> - -prostenoico
380	213	hexametil- enimina (ho mopiperidi- na)	Hexametilenimina amida de ácido 9- oxo-5,6,7-trinor-10a-homo-13- <u>trans</u> - 17- <u>cis</u> -prostadienoico
381	178	3-azobici- clo[3,2,2]- nonano	3-azabicyclo[3,2,2]-nonil amida de ácido 9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico
382	196	3-azaspiro- [5,5]nonano	3-azaespiro [5,5]nonil amida de áci do 9-oxo-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> -prostenoico

404882



TABLA XXVI (Continuación)

Ejem plo	Acido prote noico de partida del ejemplo	Amina Amina	Producto amida de ácido prostenoico
383	231	4-fenil-pi peridina	4'-fenilpiperidin amida de ácido 9- oxo-18-tia-7a, 7b-bis-homo-13-trans- prostenico
384	201	dialil ami- na	N,N-dialil-9-oxo-5,6,7,18,19,20-he- xanor-13-trans-prostenamida
385	206	alil metil amina	N-alil-N-metil-15-metil-9-oxo-7a, 7b-bis-homo-17,18,19,20-tetranor-13- trans-prostenamida
386	220	dipropargil amina	N,N-dipropargil-9-oxo-20-propil-7- nor-10a,homo-13-trans-prostenamida
387	260	ciclohexil amina	N-ciclohexil-18-oxa-9-oxo-13-trans- prostenamida
388	208	diciclohe- xil amina	N,N-diciclohexil-20-butil-9-oxo-10a -homo-13-trans-prostenamida
389	189	anilina	N-fenil-9-oxo-13-trans-17- <u>ois</u> -pros- tadienamida
390	203	N-metil-ani lina	N-metil-N-fenil-9-oxo-7a,7b-bis-ho- mo-13-trans-prostenamida
391	178	m-trifluor- metil-anili na	N-(m-trifluormetil-fenil)-9-oxo-13- trans-prostenamida
392	186	p-dimetilami no-anilina	N-(p-dimetilamino-fenil)-17-metil- 9-oxo-19,20-dinor-13-trans-proste- namida
393	204	o-cloroani- lina	N-(o-clorofenil)-20-cloro-9-oxo-7a, 7b-bis-homo-17,18,19-trinor-13-trans prostenamida
394	219	m-toluidina	N-(m-metilfenil)-9-oxo-7-nor-10a-ho- mo-13-trans-prostenamida
395	221	bencil ami- na	N-bencil-17-metil-9-oxo-7,19,20-tri nor-10a-homo-13-trans-prostenamida
396	234	dibencil amina	N,N-dibencil-9-oxo-18-tia-7a,10a- bis-homo-13-trans-prostenamida
397	178	3-amino- piridina	N-(piridil-3)-9-oxo-13-trans-proste namida



TABLA XXVI (Continuación)

404882

Ejem- plo	Acido prote- noico de par- tida del ejemplo	Amina Amina	Producto amida de ácido proste- noico
398	190	di(3-hidroxi- propil)amina	N,N-di(3-hidroxi- propil)-20-clo- ro-9-oxo-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
399	199	3-hidroxi- propilamina	N-(3-hidroxi- propil)-9-oxo-5,6,7- trinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
400	178	2-hidroxi- etilamina	N-(2-hidroxi- etil)-9-oxo-13- <u>trans</u> - prostenamida
401	200	di(2-hidroxi- etil)-amina	N,N-di(2-hidroxi- etil)-9-oxo-20- propil-5,6,7-trinor-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
402	194	2-metoxi- etilamina	N-(2-metoxi- etil)-17-metil-9-oxo- 6,7,19,20-tetranor-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
403	263	2-amino-5-di- etilamino pen- tano	N-(5-di- etilamino-pentil-2)-18- oxo-9-oxo-7a,10a- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
404	177	1-(2-amino- etil)-piperi- dina	N-[2-(piperidil-1)-etil]-7-20-bu- til-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamida
405	179	1-(2-amino- etil)pirroli- dina	N-[2-(pirrolidinil-1)-etil]-7-9- oxo-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
406	189	1-(2-amino- etil)morfoli- na	N-[2-(morfolinil-1)-etil]-7-9-oxo- 13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienamida
407	182	2-(2-amino- etil)piridina	N-[2-(piridil-2)-etil]-7-15-metil- 9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13- <u>trans</u> -prostenamida
408	178	2-dimetil- aminoetil amina	N-(2-dimetil- aminoetil)-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamida
409	193	2-di-n-butil- aminoetil ami- na	N-(2-di-n-butil- aminoetil)-20- cloro-9-oxo-6,7,17,18,19-penta- nor-13- <u>trans</u> -prostenamida
410	211	3-di- etilamino- propil ami- na	N-(3-di- etilamino-propil)-9-oxo- 18,19,20-trinor-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
411	220	metil (2-di- metilamino- etil)amina	N-metil-N-(2-di- metilaminoetil)- 9-oxo-20-propil-7-nor-10a-homo- 13- <u>trans</u> -prostenamida



TABLA XXVI (Continuación)

404882

Ejemplo	Acido prostenoico de par tida del ejemplo	Amina	Producto amida de ácido prostenoico
412	234	1-(3-metilaminopropil)piperidina	N-metil-N-[3-(piperidil-1)-propil]-9-oxo-18-tia-7a, 10a-bis-homo-13-trans-prostenamida
413	178	4-metilpiperazina	4-metilpiperazil amida de ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico
414	178	4-fenilpiperazina	4-fenilpiperazil amida de ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico
415	178	1-(2-aminoetil)piperidina	N-[2-(1-piperidil)-etil]-9-oxo-13-trans-prostenamida
416	178	metil (2-dimetilaminoetil)amina	N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-9-oxo-13-trans-prostenamida
417	178	2-dietilaminoetilamina	N-(2-dietilaminoetil)-9-oxo-13-trans-prostenamida
418	207	3-dimetilaminopropil amina	N-(3-dimetilaminopropil)-9-oxo-10a-homo-13-trans-prostenamida
419	178	1-(2-aminoetil)pirrolidina	N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-9-oxo-13-trans-prostenamida
420	178	1-aminoadamantano	N-(adamantil-1)-9-oxo-13-trans-prostenamida
421	340	dimetilamina	N,N-dimetil-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenamida
422	340	3-dietilaminopropil amina	N-(3-dietilaminopropil)-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenamida
423	340	4-metilpiperazina	4-metilpiperazin amida de ácido 3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoico
424	339	4-metilpiperazina	4-metilpiperazin amida de ácido 9-oxo-3-tia-13-trans-prostenoico
425	338	pirrolidina	pirrolidin amida de ácido 9-oxo-3,3-dimetil-13-trans-prostenoico



TABLA XXVI (Continuación)

404882

Ejem plo	Acido prote- noico de par tida del ejemplo	Amina Amina	Producto amida de ácido prostenoico
426	338	amoniacó	9-oxo-3,3-dimetil-13- <u>trans</u> -proste- namida
427	342	propilami- na	N-propil-20-cloro-9-oxo-3,3-dime- til-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
428	341	1-amino- adamantano	N-(1-adamantil)-20-cloro-3,3-dime- til-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamido
429	343	1-(2-ami- noetil)pi- rrolidina	N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-3,3- dimetil-9-oxo-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -pros- tadienamida
430	344	$\Delta^3$ -piperi- dina	$\Delta^3$ -piperidin amida de ácido 3,3, 20-trimetil-9-oxo-13- <u>trans</u> -proste- noico
431	345	<u>n</u> -octilami- na	N-octil-20-cloro-3-oxa-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamida
432	346	di- <u>i</u> sopro- pil amina	N,N-diisopropil-20-cloro-3-oxa-9- oxo-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
433	347	3-dimetil- aminopro- pil amina	N-(3-dimetilaminopropil)-3-oxa-9- oxo-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienamida
434	348	amoniacó	20-metil-3-oxa-9-oxo-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
435	349	morfolina	morfolin amida de ácido 20-cloro-9- oxo-3-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico
436	350	metil(2-di- metilamino- etil)-amina	N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-20- cloro-9-oxo-3-tia-17,18,19-trinor- 13- <u>trans</u> -prostenamida
437	351	<u>p</u> -cloroani- lina	N-( <u>p</u> -clorofenil)-9-oxo-3-tia-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienamida
438	352	3-aminopi- ridina	N-(piridil-3)-9-oxo-3-tia-19,20- dinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
439	159	amoniacó	2-etil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenamida
440	159	4-metilpi- perazina	4-metilpiperazin amida de ácido 2-etil-9-oxo-13- <u>trans</u> -prostenoico



TABLA XXVI (Continuación)

404882

Ejemplo	Acido prostenoico de partida del ejemplo	Amina	Producto amida de ácido prostenoico
441	160	3-azabicyclo [3,2,2]-nonano	3-azabicyclo [3,2,2]-nonil amida de ácido 2-etil-9-oxo-13-trans-17-cis-prostadienoico
442	161	dibencil amina	N,N-dibencil-2-etil-9-oxo-20-cloro-13-trans-prostenamida
443	161	metil amina	N-metil-2-etil-9-oxo-20-cloro-13-trans-prostenamida
444	324	3-dimetilaminopropil amina	N-(3-dimetilaminopropil)-9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienamida
445	324	3-azaespiro [5,5]undecan (4,4-espirociclohexilpiperidina)	4,4-espirociclohexilpiperidina amida de ácido 9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoico
446	324	di-n-propil amina	N,N-di-n-propil-9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienamida
447	324	p-fluorani-lina	N-(p-fluorfenil)-9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienamida
448	338	3-azabicyclo [3,2,2]-nonano	3-azabicyclo [3,2,2]-nonil amida de ácido 9-oxo-3,3-dimetil-13-trans-prostenoico
449	339	3-azabicyclo [3,2,2]-nonano	3-azabicyclo [3,2,2]-nonil amida de ácido 9-oxo-3-tia-13-trans-prostenoico

EJEMPLOS 450 - 473

Mediante el procedimiento del Ejemplo 366, con la sustitución de 3-dimetilaminopropilamina con la hidrazina apropiada, los ácidos prostenoicos de la Tabla XXVII que sigue, se convierten a los correspondientes productos de hidrazida de la Tabla



TABLA XXVII

404882

<u>Ejem plo</u>	<u>Acidos Proste noicos de Par tida del Ejem plo</u>	<u>Reactivo de hidrazina</u>	<u>Producto de Hidrazida de Acido Prostenico</u>
450	178	hidrazina	N-amino-9-oxo-13-trans-proste- namida
451	178	1,1-dimetil hidrazina	N-(dimetilamino)-9-oxo-13-trans -prostenamida
452	178	1,1-dietil hidrazina	N-(dietilamino)-9-oxo-13-trans- -prostenamida
453	200	1-aminopipe ridina	N-(1-piperidil)-9-oxo-20-propil- 5,6,7-trinor-13-trans-prostena- mida
454	224	1-aminohexa- metilenimina	N-(1-hexametilenimino)-9-oxo-19, 20-dinor-7a,10a-bis-homo-13- trans-prostenamida
455	206	1-aminomorfo lina	N-(1-morfolinil)-15-metil-9-oxo- 7a,7b-bis-homo-17,18,19,20-tetra nor-13-trans-prostenamida
456	178	1-amino-4- metilpiperaza- zina	N-(4-metilpiperazino)-9-oxo-13- trans-prostenamida
457	178	fenilhidra- zina	N-anilino-9-oxo-13-trans-pros- tenamida
458	228	hidrazina	N-amino-9-oxo-18-tia-13-trans- -prostenamida
459	263	1,1-dimetil hidrazina	N-(dimetilamino)-18-oxa-9-oxo- 7a,10a-bis-homo-13-trans-proste- namida
460	324	1,1-dietil- hidrazina	N-(dietilamino)-9-oxo-5-cis-13- trans-prostadienamida
461	324	1,1-diisopro pil hidrazi- na	N-(diisopropilamino)-9-oxo-5- cis-13-trans-prostadienamida
462	324	1-amino-pipe ridina	N-(1-piperidil)-9-oxo-5-cis-13- trans-prostadienamida
463	338	1,1-dimetil- hidrazino	N-(dimetilamino)-3,3-dimetil-9- oxo-13-trans-prostenamida
464	341	hidrazina	N-amino-20-cloro-3,3-dimetil-9- oxo-13-trans-prostenamida



TABLA XXVII (Continuación)

404882

Ejemplo	Acidos Prostenoicos de Par-tida del Ejemplo	Reactivo de hidrazina	Producto de Hidrazida de ácido Prostenoico
465	344	fenilhidrazina	N-anilino-3,3,20-trimetil-9-oxo-13-trans-prostenamida
466	339	1-amino-hexametilenimino	N-(1-hexametilenimino)-9-oxo-3-tia-13-trans-prostenamida
467	350	1,1-dibutilhidrazina	N-(di-n-butilamino)-20-cloro-9-oxo-3-tia-17,18,19-trinor-13-trans-prostenamida
468	340	1,1-dimetilhidrazina	N-(dimetilamino)-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenamida
469	347	1-amino-4-etilpiperazina	N-(4-etilpiperazino-1)-3-oxa-9-oxo-13-trans-17-cis-prosta-dienamida
470	348	1-amino-piperidina	N-(piperidino-1)-20-metil-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenamida
471	159	1,1-dimetilhidrazina	N-(dimetilamina)-2-etil-9-oxo-13-trans-prostenamida
472	161	hidrazina	N-amino-20-cloro-2-etil-9-oxo-13-trans-prostenamida
473	160	1,1-dimetilhidrazina	N-(dimetilamino)-2-etil-9-oxo-13-trans-17-cis-prostenamida

EJEMPLO 474

Preparación de N-(3-dimetilaminopropil)-9-( $\alpha$  - y  $\beta$ )-hidroxi-13-trans-prostenamida

5. A una solución agitada de 3 g de N-(dimetilaminopropil)-9-oxo-13-trans-prostenamida en 100 ml de alcohol absoluto se agregan 137 mg de borohidruro de sodio. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 72 horas, luego se vierte en 300 ml de solución de cloruro de sodio saturada. La mezcla se extrae varias veces con éter, y los extractos combinados se la-
- 10.



- van hasta neutralidad con solución de cloruro de sodio saturada, se secan con sulfato de magnesio anhidro, y se llevan hasta sequedad para proporcionar 2,9 g (97 %) de N-(3-dimetilaminopropil)-9-( $\alpha$  - y  $\beta$  -)-hidroxi-13-trans-prostenamida.
- 5.

EJEMPLOS 475 - 560

- Reducción con borohidruro de sodio en etanol de las apropiadas ceto-amidas mediante el procedimiento del Ejemplo 474 es productor de alcohol-amidas (obtenidas como mezclas de  $9\alpha$  - y  $9\beta$  -epímeros) de la Tabla XXVIII que sigue.
- 10.

TABLA XXVIII

<u>Ejem</u> <u>plo</u>	<u>9-oxo-proste</u> <u>namida de</u> <u>partida del</u> <u>ejemplo</u>	<u>Producto</u>
475	368	N,N-dimetil-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
476	369	N,N-di-n-butyl-9-hidroxi-20-propil-5,6,7-trinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
477	370	N,N-di-n-octil-9-hidroxi-18,19,20-trinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
478	371	N,N-di-isobutil-20-cloro-9-hidroxi-7a,10a-bis-homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
479	372	N-metil-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
480	373	N-n-butyl-9-hidroxi-18-tia-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> -prostenamida
481	374	N-n-nonil-18-oxa-9-hidroxi-7a,10a-bis-homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
482	375	N-isopropil-9-hidroxi-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -17-cis-prostadienamida
483	376	$\Delta^3$ -pirrolidin amida de ácido 20-cloro-9-hidroxi-5,6,7,17,18,19-hexanor-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenoico



TABLA XXVIII (Continuación)

Ejem plo	9-oxo-proste namida de partida del ejemplo	Producto
484	377	pirrolidin amida de ácido 9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenoico
485	378	piperidina amida de ácido 20-butil-9-hidroxi-7a,7b- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> -prostenoico
486	379	$\Delta^3$ -piperidin amida de ácido 20-clo-ro-9-hidroxi-7-nor-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenoico
487	380	hexametilenimin amida de ácido 9-hi-droxi-5,6,7-trinor-10a-homo-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienoico
488	381	3-azabicyclo[3,2,2]nonil amida de á-cido 9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenoico
489	382	3-azaspiro[5,5]nonil amida de ácido 9-hidroxi-3,4,5,6,7-pentanor-13- <u>trans</u> -prostenoico
490	383	4'-fenilpiperidin amida de ácido 9-hidroxi-18-tia-7a,7b- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> -prostenoico
491	384	N,N-dialil-9-hidroxi-5,6,7,18,19,20-hexanor-13- <u>trans</u> -prostenamida
492	385	N-alil-N-metil-15-metil-9-hidroxi-7a,7b- <u>bis</u> -homo-17,18,19,20-tetranor-13- <u>trans</u> -prostenamida
493	386	N,N-dipropargil-9-hidroxi-20-propil-7-nor-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
494	387	N-ciclohexil-18-oxa-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
495	388	N,N-diciclohexil-20-butil-9-hidroxi-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
496	389	N-fenil-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienamida
497	390	N-metil-N-fenil-9-hidroxi-7a,7b- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> -prostenamida



TABLE XXVIII (Continuation)

404882

Ejemplo	9-oxo-prostenamida de partida del ejemplo	Producto
498	391	N-( <u>m</u> -trifluormetilfenil)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
499	392	N-( <u>p</u> -dimetilaminofenil)-17-metil-9-hidroxi-19,20-dinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
500	393	N-( <u>o</u> -clorofenil)-20-cloro-9-hidroxi-7a,7b- <u>bis</u> -homo-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
501	394	N-( <u>m</u> -metilfenil)-9-hidroxi-7-nor-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
502	395	N-bencil-17-metil-9-hidroxi-7,19,20-trinor-10a-homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
503	396	N,N-dibencil-9-hidroxi-18-tia-7a,10a- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
504	397	N-(piridil-3)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
505	398	N,N-di(3-hidroxipropil)-20-cloro-9-hidroxi-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
506	399	N-(3-hidroxipropil)-9-hidroxi-5,6,7-trinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
507	400	N-(2-hidroxietil)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
508	401	N,N-di(2-hidroxietil)-9-hidroxi-20-propil-5,6,7-trinor-13- <u>trans</u> -prostenamida
509	402	N-(2-metoxietil)-17-metil-9-hidroxi-6,7,19,20-tetranor-13- <u>trans</u> -prostenamida
510	403	N-(5-dietilaminopentil-2)-18-oxa-9-hidroxi-7a,10a- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
511	404	N- $\sqrt{2}$ -(piperidil-1)etil-7-20-butyl-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
512	405	N- $\sqrt{2}$ -(pirrolidinil-1)etil-7-9-hidroxi-6,7-dinor-13- <u>trans</u> -prostenamida



TABLA XXVIII (Continuación)

Ejem plo	9-oxo-pros- tenamida de partida del ejemplo	Producto
513	406	N- $\sphericalangle$ 2-(morfolinil-1)etil-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienamida
514	407	N- $\sphericalangle$ 2-(piridil-2)etil-7-15-metil-9-hi- droxi-17, 18, 19, 20-tetranor-13- <u>trans</u> - -prostenamida
515	408	N-(2-dimetilaminoetil)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
516	409	N-(2-di-n-butilaminoetil)-20-cloro-9- hidroxi-6, 7, 17, 18, 19-pentanor-13- <u>trans</u> - -prostenamida
517	410	N-(3-dietilaminopropil)-9-hidroxi-18, 19, 20-trinor-10a-homo-13- <u>trans</u> -proste- namida
518	411	N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-9-hi- droxi-20-propil-7-nor-10a-homo-13- <u>trans</u> - -prostenamida
519	412	N-metil-N- $\sphericalangle$ 3-(piperidil-1)propil-7-9- hidroxi-18-tia-7a, 10a- <u>bis</u> -homo-13- <u>trans</u> - -prostenamida
520	413	4-metilpiperazil amida de ácido 9-hi- droxi-13- <u>trans</u> -prostenoico
521	414	4-fenilpiperazil amida de ácido 9-hi- droxi-13- <u>trans</u> -prostenoico
522	415	N- $\sphericalangle$ 2-(1-piperidil)etil)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
523	416	N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-9-hidro- xi-13- <u>trans</u> -prostenamida
524	417	N-(2-dietilaminoetil)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
525	366	N-(3-dimetilaminopropil)-9-hidroxi-10a- homo-13- <u>trans</u> -prostenamida
526	419	N- $\sphericalangle$ 2-(1-pirrolidinil)etil-7-9-hidro- xi-13- <u>trans</u> -prostenamida

404882



TABLA XXVIIJ (Continuación)

404882

Ejem plo	9-oxo-pros- tenamida de partida del ejemplo	Producto
527	420	N-(adamantil-1)-9-hidroxi-13- <u>trans</u> - -prostenamida
528	421	N,N-dimetil-3-oxa-9-hidroxi-13- <u>trans</u> - -prostenamida
529	422	N-(3-dietilaminopropil)-3-oxa-9-hi- droxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
530	423	4-metilpiperazin amida de ácido 3-oxa -9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenoico
531	424	4-metilpiperazin amida de ácido 9-hi- droxi-3-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico
532	425	pirrolidin amida de ácido 9-hidroxi- 3,3-dimetil-13- <u>trans</u> -prostenoico
533	426	9-hidroxi-3,3-dimetil-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
534	427	N-propil-20-cloro-9-hidroxi-3,3-dime- til-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -proste- namida
535	428	N-(1-adamantil)-20-cloro-3,3-di-me- til-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
536	429	N- $\sphericalangle$ 2-(1-pirrolidinil)etil-7-3,3-di- metil-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -pros- tadienamida
537	430	$\Delta^3$ -piperidin amida de ácido 3,3,20- tri-metil-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -proste- noico
538	431	N-octil-20-cloro-3-oxa-9-hidroxi-13- <u>trans</u> -prostenamida
539	432	N,N-diisopropil-20-cloro-3-oxa-9-hi- droxi-17,18,19-trinor-13- <u>trans</u> -pros- tenamida
540	433	N-(3-dimetilaminopropil)-3-oxa-9-hi- droxi-13- <u>trans</u> -17- <u>cis</u> -prostadienamida
541	434	20-metil-3-oxa-9-hidroxi-13- <u>trans</u> - -prostenamida
542	435	morfolino amida de ácido 20-cloro-9- hidroxi-3-tia-13- <u>trans</u> -prostenoico



TABLA XXVIII (Continuación)

Ejemplo	9-oxo-prostenamida de partida del ejemplo	404882 Producto
543	436	N-metil-N-(2-dimetilaminoetil)-20-cloro-9-hidroxi-3-tia-17,18,19-trinor-13-trans-prostenamida
544	437	N-(p-clorofenil)-9-hidroxi-3-tia-13-trans-17-cis-prostadienamida
545	438	N-(piridil-3)-9-hidroxi-3-tia-19,20-dinor-13-trans-prostenamida
546	439	2-etil-9-hidroxi-13-trans-prostenamida
547	440	4-metilpiperazin amida de ácido 9-hidroxi-13-trans-prostenoico
548	441	3-azabicyclo[3,2,2]nonil amida de ácido 2-etil-9-hidroxi-13-trans-17-cis-prostadienoico
549	442	N,N-dibencil-2-etil-9-hidroxi-20-cloro-13-trans-prostenamida
550	443	N-metil-2-etil-9-hidroxi-20-cloro-13-trans-prostenamida
551	444	N-(3-dimetilaminopropil)-9-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadienamida
552	445	4,4-espirociclohexilpiperidin amida de ácido 9-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadienoico
553	446	N,N-di-n-propil-9-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadienamida
554	447	N-(p-fluorfenil)-9-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadienamida
555	448	3-azabicyclo[3,2,2]nonil amida de ácido 9-hidroxi-3,3-dimetil-13-trans-prostenoico
556	449	3-azabicyclo[3,2,2]nonil amida de ácido 9-hidroxi-3-tia-13-trans-prostenoico
557	450	N-amino-9-hidroxi-13-trans-prostenamida
558	451	N-(dimetilamino)-9-hidroxi-13-trans-prostenamida



TABLA XXVIII (Continuación)

<u>Ejem plo</u>	<u>9-oxo-pros- tenamida de partida del ejemplo</u>	<u>Producto</u>
559	463	N-(dimetilamino)-9-hidroxi-3,3-dime- til-13- <u>trans</u> -prostenamida
560	470	N-(piperidino-1)-20-metil-3-oxa-9-hi- droxi-13- <u>trans</u> -prostenamida

404882

EJEMPLO 561

Preparación de ácido 9-oxo-13-trans-prosteno-hidroxiámico

- Una solución de 6,46 g (0,02 mol) de ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico (Ejemplo 178), 2,02 g (0,02 mol) de trietilamina en 135 ml de tetrahidrofurano seco se agrega gota a gota a una solución agitada y enfriada de 2,16 g de cloroformiato de etilo en 25 ml de tetrahidrofurano durante 45 minutos. La mezcla de reacción se agita durante otros 25 minutos y el cloruro de trietil amonio precipitado se filtra. Luego se agrega al filtrado una solución de hidroxilamina (preparada para adquirir 1,4 g (0,02 mol) de clorhidrato de hidroxilamina y 0,8 g (0,02 mol) de hidróxido de sodio) en metanol y la mezcla resultante se concentra hasta aproximadamente una décima parte de su volumen inicial. El residuo se destila con éter y se filtra a través de celite (tierra de diatomeas) y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía por adsorción sobre gel de sílice para dar 4,053 g de aceite amarillo pálido.

20.

EJEMPLO 562

Preparación de 4,4'-bis(dimetilamino)-N- { 7-trans-2-(1-octenil)-5-oxociclopentil } 7-heptanol } carbanilida



404882

- Una solución de 5,02 g de ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico (Ejemplo 111) en 110 ml de éter se agrega a 4,426 g de bis-(2-dimetilaminofenil)carbodiimida disuelta en 180 ml de éter. La mezcla se somete a reflujo durante 4 horas, y luego el volumen se reduce a 100 ml por evaporación. Luego de permanecer 5 horas a 25°C y durante la noche a -10°C, el producto precipitado se recoge por filtración en vacío y se seca para dar 8,9 g de sólido, m.p. 70°-85°C. El material se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y recristalización en metanol para dar cristales blancos, m.p. 76°-85°C.

EJEMPLO 563

Preparación de 3'-piridil 9-oxo-13-trans prostenoato

- Acido 9-oxo-13-trans-prostenoico se convierte en cloruro de 9-oxo-13-trans-prostenoilo por tratamiento con cloruro de tionilo. Una solución de benceno de cloruro de 9-oxo-13-trans-prostenoilo (24,8 mol) se agrega lentamente a un pequeño exceso de 3-hidroxipiridina (26 moles) en 100 ml de benceno que contiene 5 ml de trietilemina. La mezcla se agita magnéticamente y se somete a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtra y se lleva hasta sequedad y el residuo se disuelve en éter y se lava sucesivamente con solución salina, solución de bicarbonato de sodio diluido se seca y se lleva hasta sequedad. El aceite se purifica por cromatografía por adsorción sobre una columna de magnesio-gel de sílice y se leviga con benceno para dar un aceite amarillo oscuro.

- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe ha-

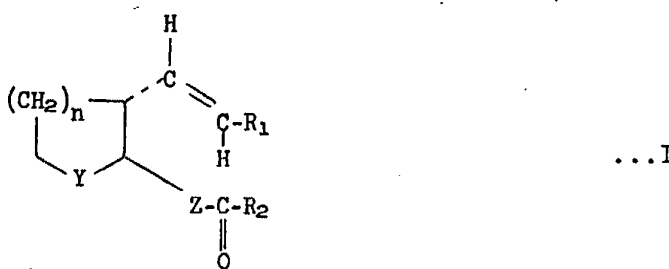


- 157 - 404882

cerse constar que las disposiciones anteriormente in-  
dicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle  
en cuanto no alteren su principio fundamental. También  
se hace constar que el invento corresponde a tres Soli

5. citudes de Patente, presentadas en Norteamérica, con  
fechas y números siguientes: 14 de julio de 1971, nº  
162.711; 14 de julio de 1971, nº 162.712, y 16 de di-  
ciembre de 1971, nº 208.951, acogiéndose por lo tanto  
a los beneficios que conceden los Convenios Internacio-  
nales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del  
referido invento y por lo que se solicita Patente de In-  
vención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PA-  
RA PREPARAR DERIVADOS DE ESTERES DEL ACIDO 9-OXO-13-  
TRANS-PROSTENOICO; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.

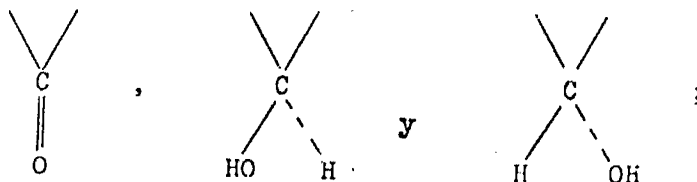
15. 1ª.- Procedimiento para preparar derivados de  
ésteres del ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico, de fórmu-  
la:



donde n es un entero de 1 a 2, inclusive; Y es un ra-  
dical bivalente seleccionado del grupo que consiste en  
aquellos de las fórmulas:

20.

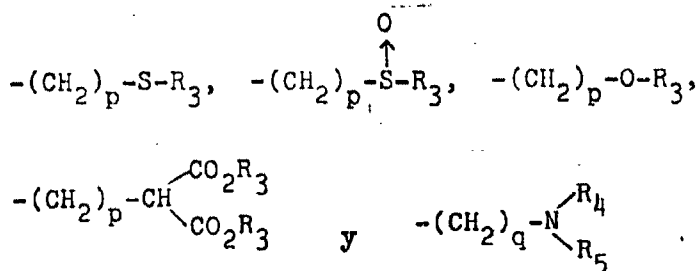
Rg



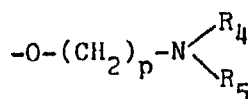


404882

- $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alqueno de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo omega-haloalquilo de cadena recta que tiene 3 a 6 átomos de carbono, un grupo omega-mercaptoalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo omega-carboxialquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y porciones de las fórmulas:



- donde p es un entero de 2 a 4, inclusive, q es un entero de 3 a 6, inclusive,  $R_3$  es un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono,  $R_4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior,  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, y  $R_4$  y  $R_5$  tomados juntamente, con el N(hidrógeno) se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, y piperidino y morfolino;  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidróxi, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, piridoxi 2,2,2-tricloroetoxi, una porción de la fórmula:

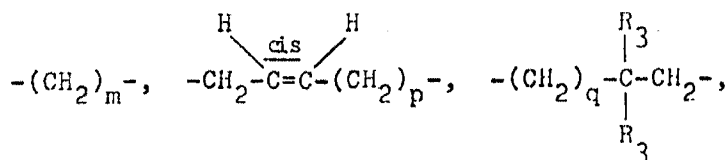


*Reg*



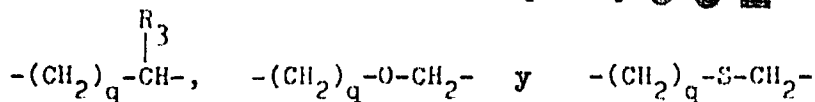
- donde p, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente; y una porción de la fórmula: N  $\begin{matrix} \text{R}_6 \\ \text{R}_7 \end{matrix}$  donde R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, ciclohexilo, fenilalquilo inferior, y omega-hidroxi alquilo inferior, y R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, omega-di-(alquilo inferior) amino alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, ciclohexilo, fenilo, trifluorometilfenilo, di-(alquilo inferior) aminofenilo, clorofenilo, alquilo inferior-fenilo, piridilo, fenilalquilo inferior, piridil, alquilo inferior, omega-hidroxi alquilo inferior, omega-alcoxi alquilo inferior, omega-di-(alquilo inferior) amino alquilo inferior, omega-piperidino alquilo inferior, omega-pirrolidino alquilo inferior, omega-morfolino alquilo inferior, amino, di-(alquilo inferior) amino, N-piperidilo, N-hexametilenimino, N-morfolino, N-anilino y 4-alquilo inferior-1-piperazino, y R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> tomados juntamente con el N-(itrógeno asociado se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino, morfolino, hexametilenimino, 4-fenil piperidino, 4-alquilo inferior-1-piperazino, 4-fenilpiperazino, 3-pirrolidilo,  $\Delta^3$ -piperidino, 3-azabicyclo [3,2,2]nonilo; N,N'-bis-di(alquilo inferior)aminofenilureido y 4,4-espirociclohexilpiperidilo; y Z es un radical divalente seleccionado del grupo que consiste en aquellos de las fórmulas

30.

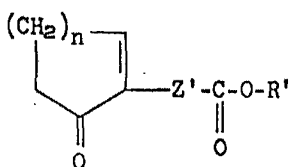




404882

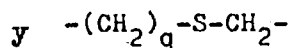
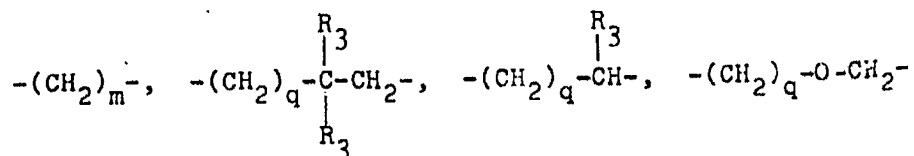


5. donde m es un entero de 1 a 8, inclusive, y p, q y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente; y las sales catiónicas; son farmacéuticamente aceptables del mismo cuando R<sub>1</sub> es un grupo omega-carboxialquilo y cuando R<sub>2</sub> es hidroxilo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo cuando R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> contiene 1 ó más átomos básicos de nitrógeno, caracterizado porque comprende (a) poner en contacto un compuesto de la fórmula:

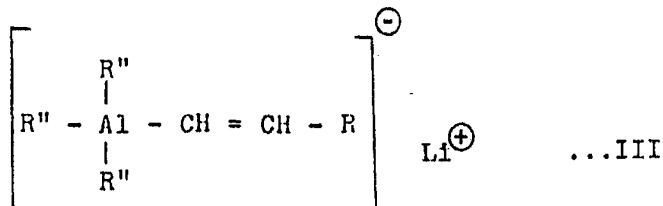


...II

10. donde n es un entero de 1 a 2 inclusive, R' es un grupo alquilo, y Z' es un radical bivalente de las fórmulas:



en donde m, p, q y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente con un reactivo de la fórmula:

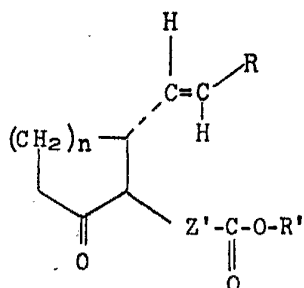


*Be*



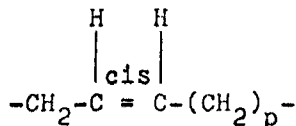
404882

- en donde R" es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, y R se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alqueno de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo omega-cloroalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; y un solvente inerte o hidrolizar el producto de alanato-elonato así formado y recuperar un producto de la fórmula:
- 5.
- 10.



...IV

donde n, Z', R y R' son como se han definido anteriormente; y (b) cuando Z' es  $-(CH_2)_1-$  si se desea, convertir Z' a una porción de la fórmula:



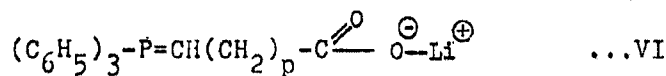
...V

15. donde p es como se ha definido anteriormente, haciendo reaccionar los productos de la fórmula IV con etilenglicol para proveer el derivado de 9,9-etilendioxi, seguido por conversión por hidruro de la función éster a un aldehído y tratando dicho producto con un reactivo
20. de la fórmula:

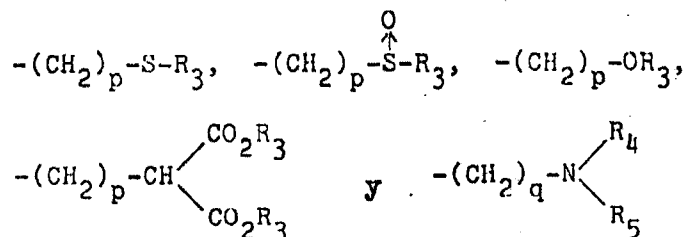
Bej



404882



5. donde p es como se ha definido anteriormente, e hidrolizando la citada función bloqueadora de 9,9-etilendioxi; y (c) si se desea, convertir el producto precedentemente descrito en la fórmula IV, en donde Z' se reemplaza por Z, a un producto donde R incluye un grupo omega-alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo omega-mercapto alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos, un grupo omega-carboxialquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y porciones de la fórmula:
- 10.

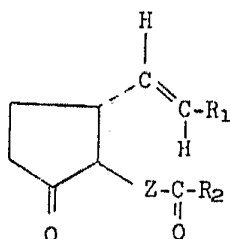


15. donde p, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y q son como se han definido anteriormente; y (d) si se desea hidrolizar los ésteres a los correspondientes ácidos carboxílicos; y (e) si se desea convertir los ácidos carboxílicos así formados o los ésteres precursores a los compuestos de fórmula I donde R<sub>2</sub> es como se ha definido en la fórmula I excepto que no es hidroxilo, y (f) si se desea, transformar las diversas 9-cetona a los correspondientes derivados 9α y/o 9β -hidroxi de las mismas; (g) y si se desea, formar
20. las sales catiónicas o aniónicas farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos preparados solos.

*Handwritten signature or initials.*

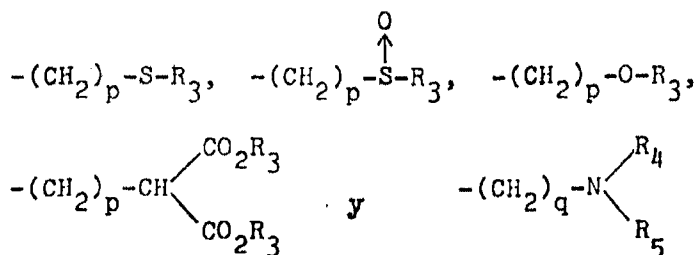


2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de la fórmula:



...VII

5. donde R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alqueno de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo mercaptoalquilo de cadena recta que tiene 3 a 6 átomos de carbono,
10. un grupo omega-mercapto alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo omega-carboxialquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y porciones de las fórmulas

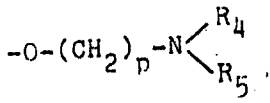


15. donde p es un entero de 2 a 4 inclusive, q es un entero de 3 a 6 inclusive, R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, R<sub>5</sub> se seleccio

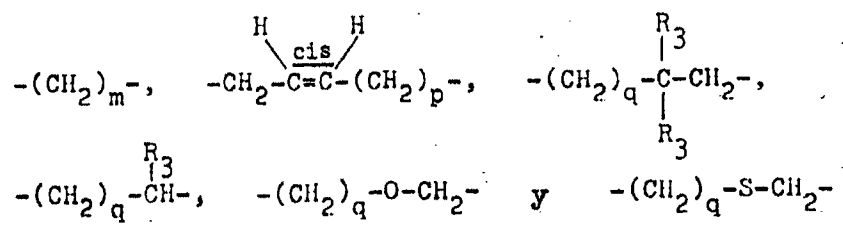
*Res*



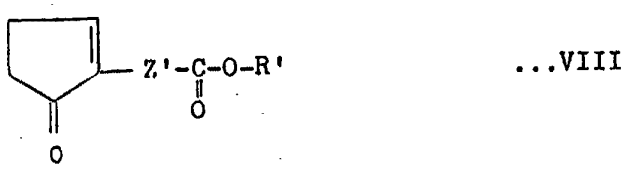
na del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, juntamente, con el N(itrógeno) se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino y morfolino; R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, piridoxi, 2,2,2-tricloroetoxi y una porción de la fórmula:



donde p, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente; y z es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste en aquellos de las fórmulas:



donde m es un entero de 1 a 8, inclusive, y p, q y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente; y las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables del mismo en donde R<sub>1</sub> es un grupo omega-carboxialquilo y/o cuando R<sub>2</sub> es hidroxilo; (a) se pone en contacto un compuesto de la fórmula:



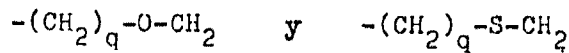
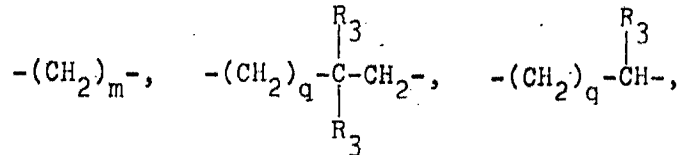
*Bg*

donde R' es un grupo alquilo y Z' es un radical bivalen-

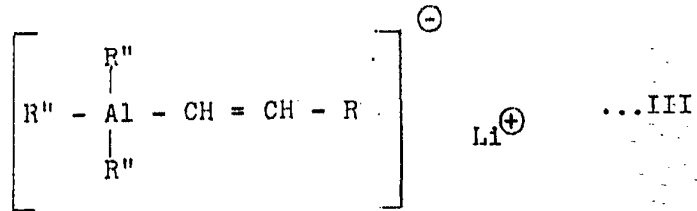


te de las fórmulas:

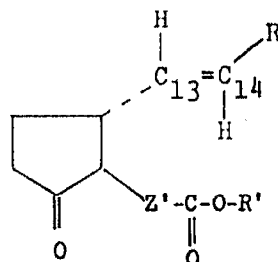
404882



donde m, p, q y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente con un reactivo de la fórmula:



5. donde R'' es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, y R se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alqueno de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo omega-cloroalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; en un solvente inerte e hidrolizar el aducto de alanato-elonato así formado, recuperar un producto de la fórmula:



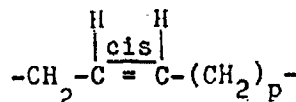
...IX

*Bg*

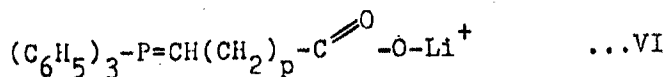


404882

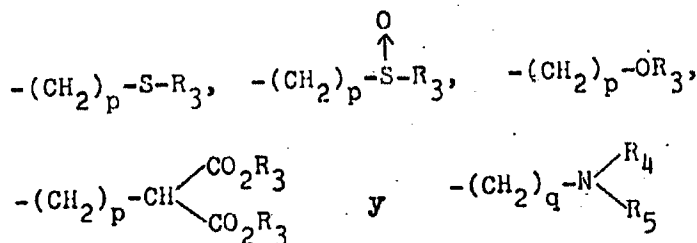
donde Z', R y R' son como se han definido anteriormente; y (b) cuando Z' es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-, si se desea, se convierte Z' a una porción de la fórmula:



5. donde p es como se ha definido anteriormente, haciendo reaccionar el producto de fórmula IX con etilenglicol para proveer derivado 9,9-etilendioxi, seguido por conversión por hidruro de la función éster a un aldehído y tratando dicho producto con un reactivo de la fórmula:



10. (c) si se desea, se convierte el producto descrito precedentemente de fórmula IX, en donde Z' se reemplaza por Z, a un producto donde R incluye un grupo omega-haloalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos, un grupo omega-mercaptoalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo omega-carboxialquilo de cadena recta; que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y por
15. ciones de la fórmula:



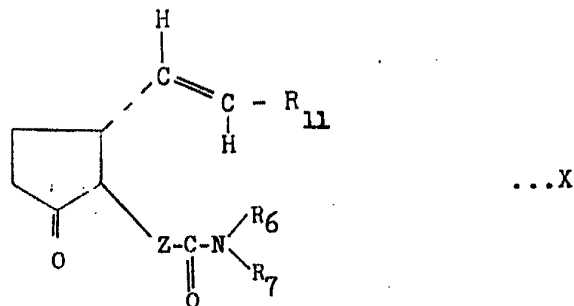
Rg



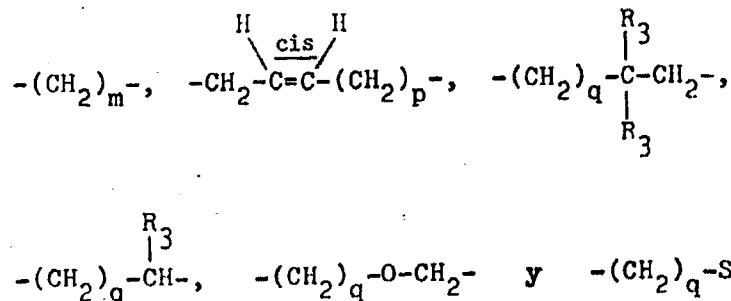
404882

donde p, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y q son como se ha definido anteriormente; y (d) si se desea, se hidrolizan los ésteres a los correspondientes ácidos; y (e) si se desea, se convierten los ácidos carboxílicos así formados o los ésteres precursores a los compuestos de fórmula VII donde R<sub>2</sub> es como se ha definido en la fórmula VII excepto que no es hidroxilo (f) si se desea, se forman las sales de adición de ácido no tóxicas de los compuestos preparados solos.

10. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar un compuesto de la fórmula:



donde Z es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste en aquellos de las fórmulas:



15. donde m es un entero de 1 a 8 inclusive, y p es un entero de 2 a 4 inclusive, q es un entero de 2 a 6 inclusive, R<sub>3</sub> es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de

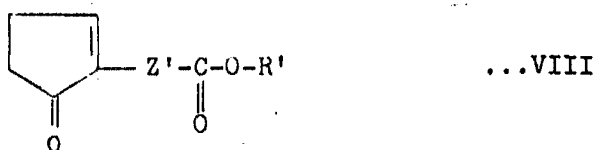
kg



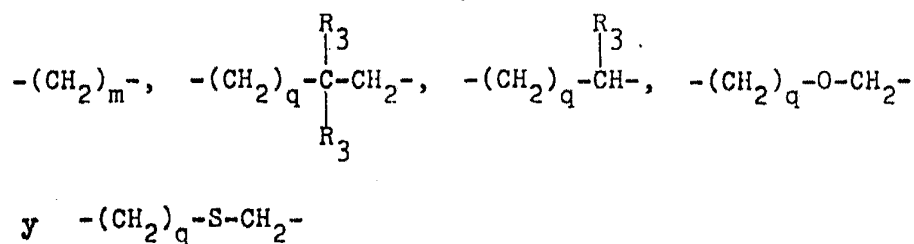
- carbono, y donde  $R_{11}$  se selecciona del grupo que consiste en grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, un grupo alqueno de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo omega-haloalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y porciones de las fórmulas:



- en donde p y  $R_3$  son como se han definido anteriormente; y las sales aniónicas farmacéuticamente aceptables del mismo cuando  $R_6$  y/o  $R_7$  contiene un átomo básico de nitrógeno; (a) se pone en contacto un compuesto de la fórmula:

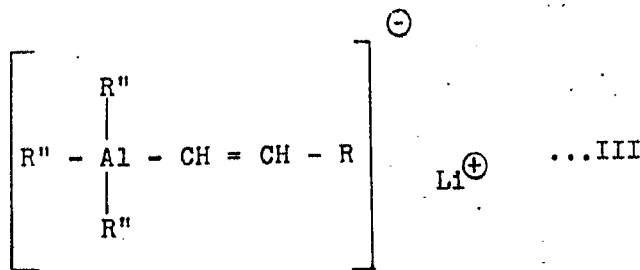


en donde  $R'$  es un grupo alquilo y  $Z'$  es un radical bivalente de las fórmulas:

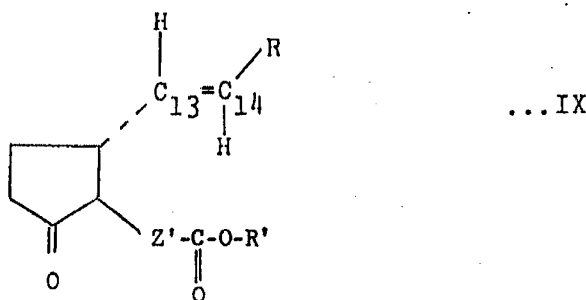


15. donde m, p, q y  $R_3$  son como se han definido anteriormente con un reactivo de la fórmula:

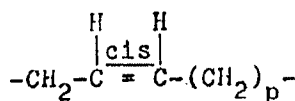
*R<sub>3</sub>*



5. donde R'' es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, y R se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena recta que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene un grupo metilo ramificado, fenilo de cadena recta que tiene 3 a 6 átomos de carbono, y un grupo omega-cloroalquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; y un solvente inerte e hidrolizar el aducto alanato-enolato así formado y recuperar un producto de la fórmula:
- 10.



donde Z', R y R' son como se han definido anteriormente; y (b) cuando Z' es  $-(\text{CH}_2)_1-$  si se desea, se convierte Z' a una porción de la fórmula:

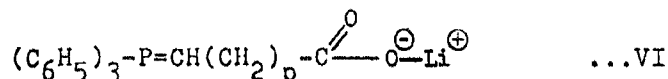


15. *Rg*

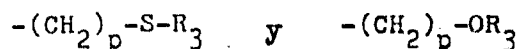
donde p es como se define anteriormente, haciendo reac-



cionar el producto de la fórmula IX con etilenglicol para proveer derivados 9,9-etilendioxi, seguido por conversión por hidruro de la función éster a un aldehído y tratando dicho producto con un reactivo de la fórmula:

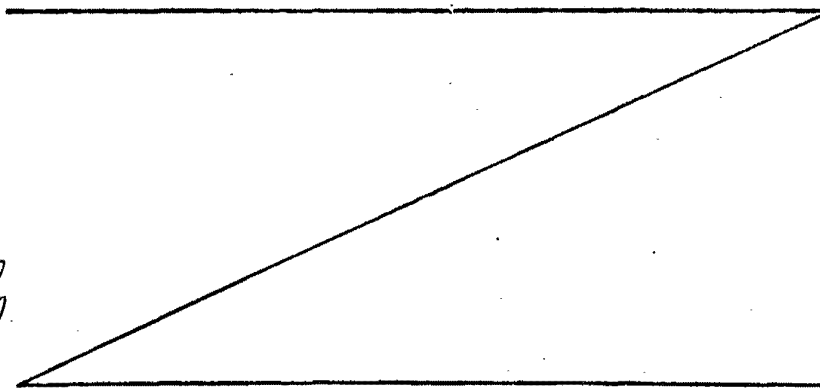


5. donde p es como se ha definido anteriormente, e hidrolizando la citada función bloqueadora de 9,9-etilendioxi; y (c) si se desea, se convierte el producto descrito precedentemente de fórmula IX, en donde Z' se reemplaza por Z, a un producto donde R incluye un grupo omega-alquilo de cadena recta que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, y porciones de las fórmulas:
- 10.



- donde p, y R<sub>3</sub> son como se han definido anteriormente; y (d) se hidrolizan los ésteres a los correspondientes ácidos carboxílicos; y (e) se convierten los ésteres carboxílicos de los ácidos carboxílicos así formados a los compuestos de fórmula X; y (f) si se desea, se forman las sales no tóxicas aniónicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos preparados solos.
- 15.

Re



404882

29 ENE 1975



- 171 -

4.- Procedimiento para preparar derivados de ésteres del ácido 9-oxo-13-trans-prostenoico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 171 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 29 ENE. 1975

AMERICAN CYANAMID COMPANY

J. GOMEZ ACEBO Y MOUET

p. p. Firmador L. Gaeta Fernández