

Int. Cl. C¹², A61K

Nº 418.575

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX (U.S.A.) INC

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, PALO ALTO,

California, 94304, USA.

ENUNCIADO: " UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN

COMPUESTO SELECCIONADO DEL GRUPO DE

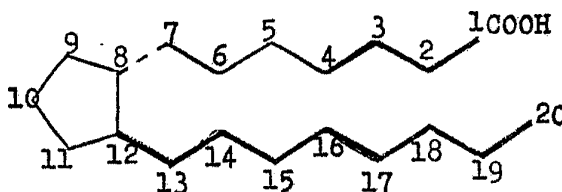
ANTIMEROS Y MEZCLAS RACEMICAS DE LOS MISMOS"

Prioridad: Patentes estadounidenses nº 287.333 del 8-9-1972; y
nº 379.127 del 13-7-1973

1 La presente invención se refiere a ciertos
nuevos derivados de prostaglandinas, a un proceso para la
producción de las mismas y a ciertos nuevos intermediarios
obtenidos por este proceso.

5 En un aspecto mas, la presente invención se
refiere a derivados antiméricos y racémicos del ácido prosta-
10 ta-13-trans-enoico y a derivados del ácido 5-cis-13-trans-
 dienoico que tienen un grupo difluorometileno (difluoroci-
 clopropilo) unido en las posiciones C-11,12 y funciones
 oxigenadas en las posiciones C-p y C-15 de la molécula,
 que pueden estar ademas sustituidos en C-15 por un grupo
 metilo o etilo, asi como los C-20-nor y bis-nor derivados
 y ciertos C-20-alkilo derivados de los mismos, conteniendo
 el grupo alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, inclusive,
15 procesos para la producción de dichos compuestos y nuevos
 y útiles intermediarios obtenidos por estos medios. Tam-
 bién están incluidos los ésteres metílicos de la función á-
 cido carboxílico y sales farmacéuticamente aceptables de
 los mismos.

20 Las prostaglandinas son un grupo de ácidos
 grasos hidroxilados de cadena de 20 átomos de carbono re-
 lacionados químicamente, que tienen el esqueleto básico del
 ácido prostanoico.



1

Acido Prostaglicico

5

10

15

Las prostaglandinas que tienen un grupo cetónico en la posición C-9 son conocidas como de la serie PGE, aquellas que tienen un grupo oxhidrilo en lugar del grupo cetónico se conocen como de la serie PGF y se designan, además, por un sufijo α o β para indicar la configuración del grupo oxhidrilo en dicha posición. Los compuestos naturales son los compuestos 9 α -hidroxi sustituidos. Pueden contener diferentes grados de insaturación en la molécula, particularmente en las posiciones C-5, C-13 y C-17, la insaturación se indica también por un sufijo. Para una revisión sobre prostaglandinas y la definición de prostaglandinas primarias, vease, por ejemplo, S. Bergström, Recent Progress in Hormone Research 22, pp. 153-175 (1966) y Science 157, pag. 382 (1967) del mismo autor.

20

25

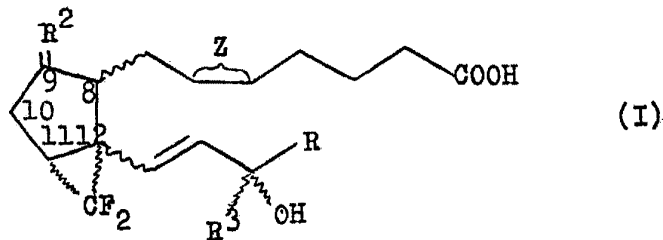
Las prostaglandinas se encuentran ampliamente distribuidas en los tejidos de mamíferos y se han aislado de fuentes naturales en muy pequeñas cantidades. Además, se han preparado, por síntesis químicas, diversas prostaglandinas naturales, vease, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), J. Am. Chem.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

30

Debido a la importante gama de propiedades biológicas y farmacológicas que presenta esta familia de compuestos, sobre dichos compuestos se ha centrado un gran interés, lo mismo que sobre la preparación de análogos de tales compuestos; consecuentemente, hemos descubierto procesos e intermediarios para preparar prostaglandinas modi-

1 ficadas y derivados de las mismas.

Los nuevos derivados de prostaglandinas de la presente invención pueden representarse por la fórmula generica siguiente:



que comprende mezclas racémicas y compuestos antiéméricos en donde R representa un grupo alquilo de cadena abierta de 3 a 9 átomos de carbono, inclusive;

15 R^2 representa un grupo ceto o el agrupamiento $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---H} \end{matrix}$ y

$\begin{matrix} | \\ \text{---H} \end{matrix}$; R^3 representa hidrógeno, metilo o etilo;

Z representa un enlace sencillo o un doble enlace cis; y la línea ondulada (ζ) indica la configuración α o β o mezclas de las mismas, previendo que

20 a) cuando la cadena lateral unida a la posición C-12 es β el grupo difluorometileno en las posiciones C-11,12 es solamente 11α , 12α ; y cuando la cadena lateral unida a la posición C-12 es α , el grupo difluorometileno en las posiciones C-11,12 es solamente 11β , 12β ; y

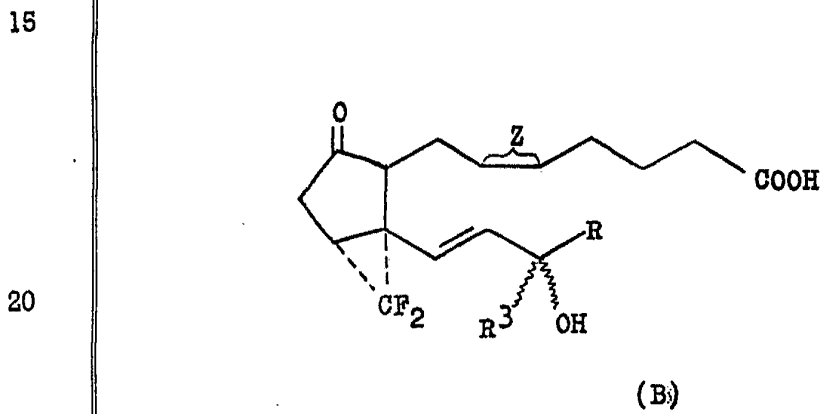
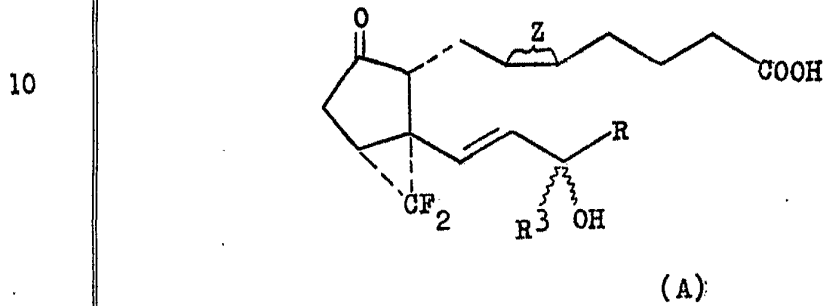
25 b) cuando R^3 es α , el grupo oxhidrilo, unido al mismo carbono que R^3 , es β ; y cuando R^3 es β , el grupo oxhidrilo, unido al mismo carbono que R^3 es α ;


y las sales farmacéuticamente aceptables o ésteres metílicos de los mismos.

30

1 Los compuestos antiméricos comprendidos por
la fórmula (I) anterior pueden representarse con más deta-
lle como sigue:

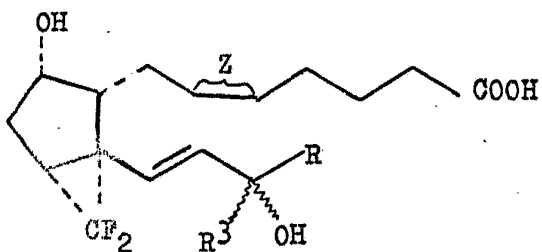
5 Los compuestos antiméricos en donde R^2 es ce-
to y la eadena lateral unida a la posición C-12 es β , pue-
den representarse por las fórmulas subgenéricas:



25 Los compuestos antiméricos en donde R^2
es  H y la cadena lateral unida a la posición C-12 es
 β , pueden representarse por las fórmulas subgenéricas:

30

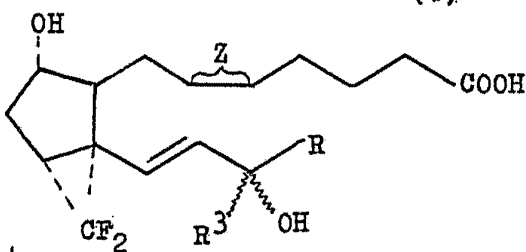
1



5

(C)

10

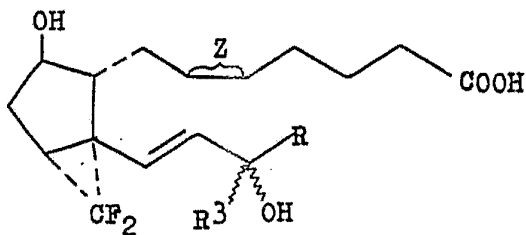


(D)

15

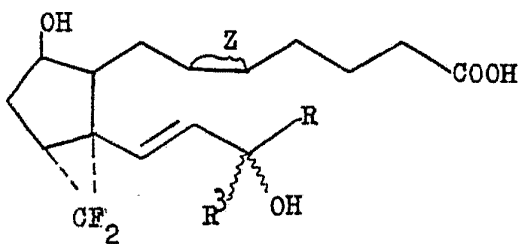
Los compuestos antiméricos en donde R^2 es $\begin{array}{l} \text{OH} \\ | \\ \text{----- H} \end{array}$ y la cadena lateral unida a la posición C-12 es β pueden representarse por las fórmulas subgenéricas:

20



(E)

25



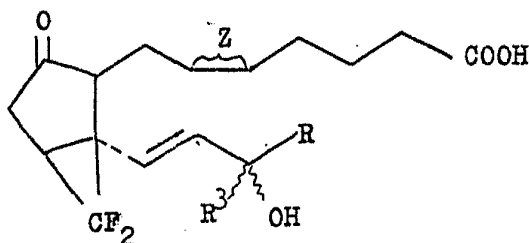
(F)

30

1

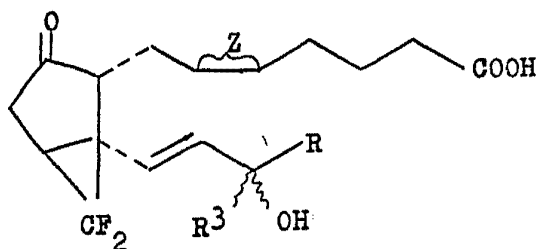
Los compuestos antiméricos en donde R^2 es ceto y la cadena lateral unida a la posición C-12 es α pueden representarse por las fórmulas subgenéricas:

5



(G)

10



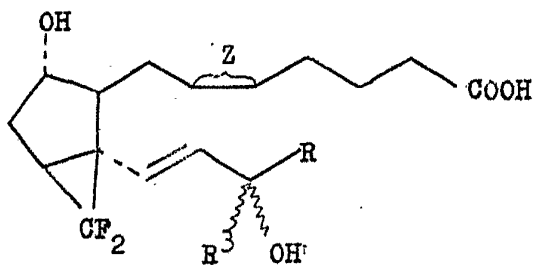
(H)

15

20

Los compuestos antiméricos en donde R^2 es $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -H \end{array}$ y la cadena lateral unida a la posición C-12 es α , pueden representarse por las fórmulas subgenéricas:

25

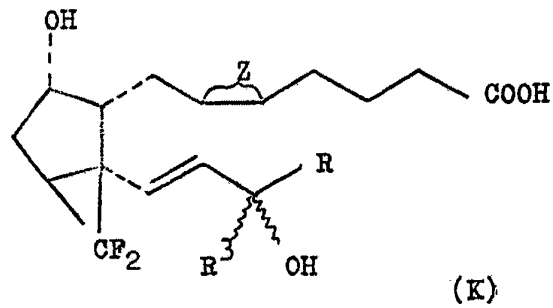


(J)

30

1

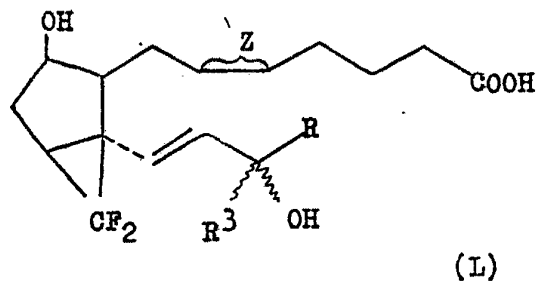
5



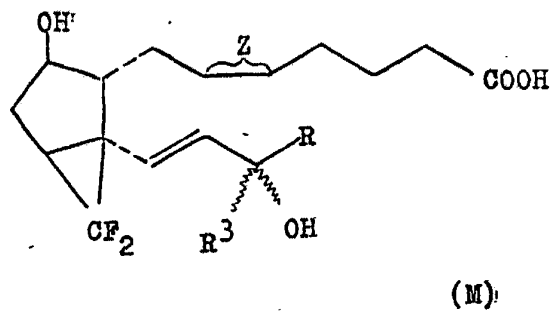
10

Los compuestos antiméricos en donde R^2 es $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{---H} \end{matrix}$ y la cadena lateral unida a la posición C-12 es α , pueden representarse por las fórmulas subgenéricas:

15



20



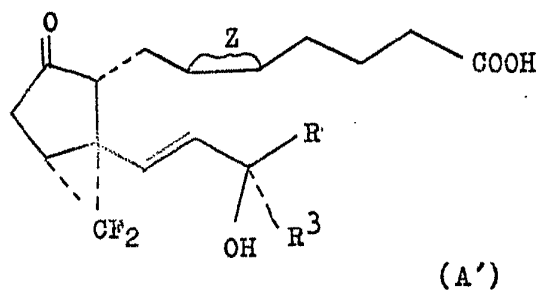
25

30

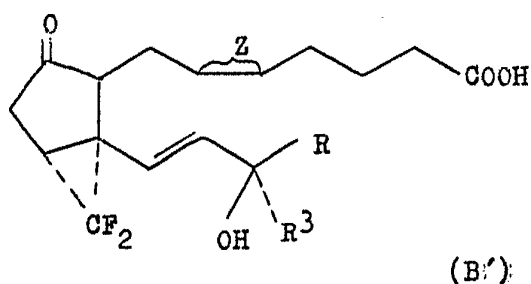
A su vez, los compuestos antiméricos de fórmulas (A) y (B), en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es β , pueden representarse por las fórmulas:

1

5



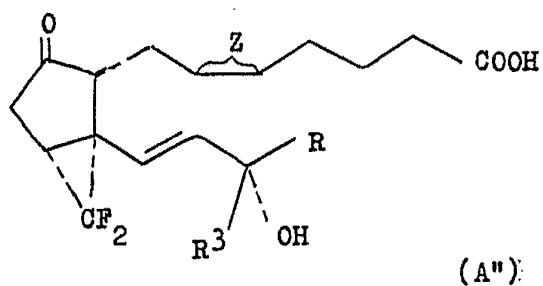
10



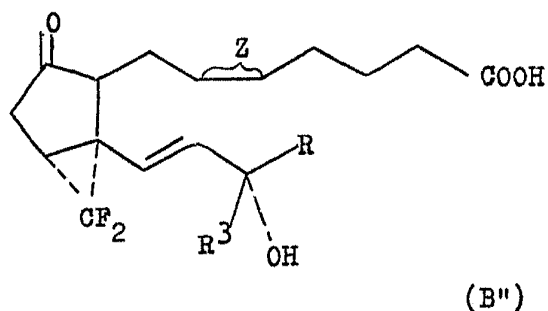
15

y aquellos en donde R^3 es β y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es α , pueden representarse por las fórmulas:

20



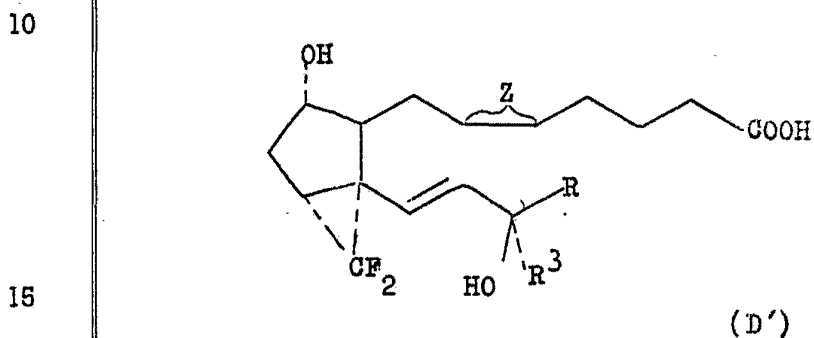
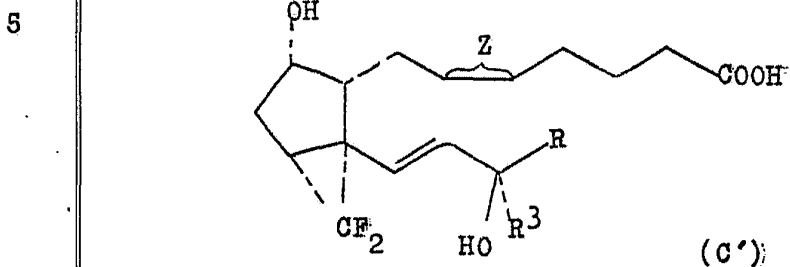
25



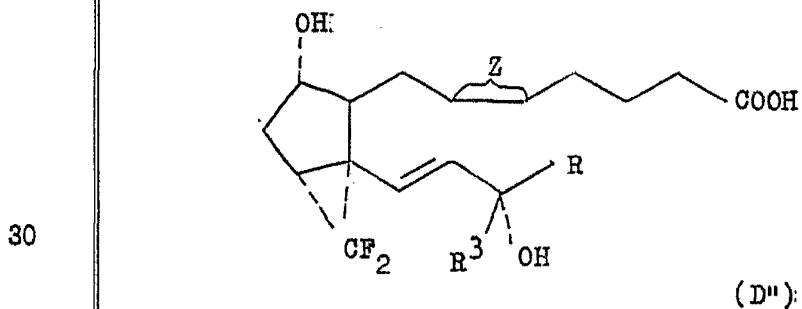
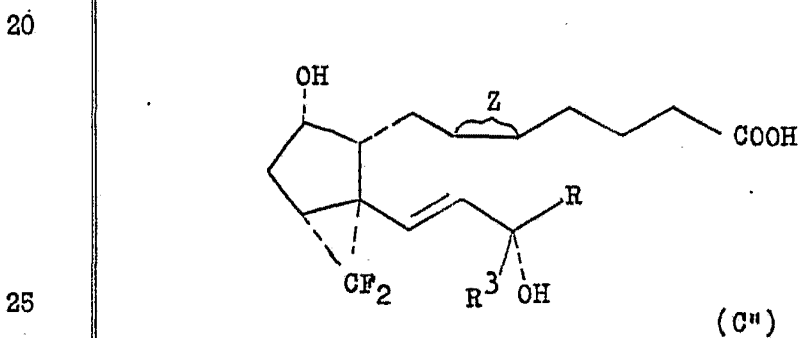
30

Los compuestos antiméricos de fórmulas (C)

1 y (D), en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es β , pueden representarse por las fórmulas:



15 y aquellos en donde R^3 es β y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es α , pueden representarse por las fórmulas:

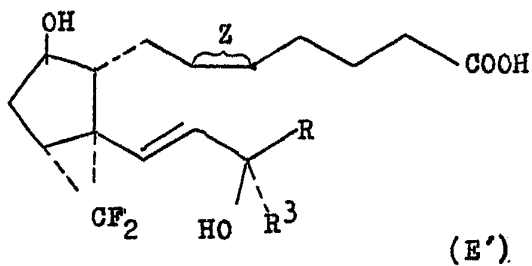


30

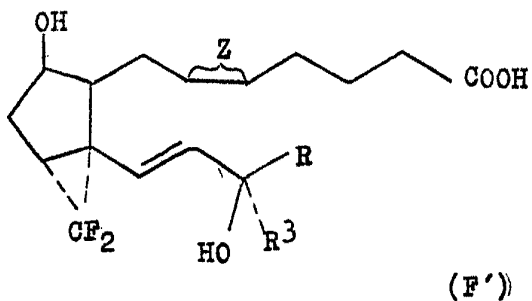
1

Los compuestos antiméricos de fórmulas (E) y (F), en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es β , pueden representarse por las fórmulas:

5



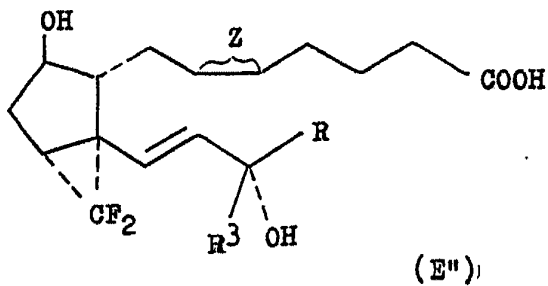
10



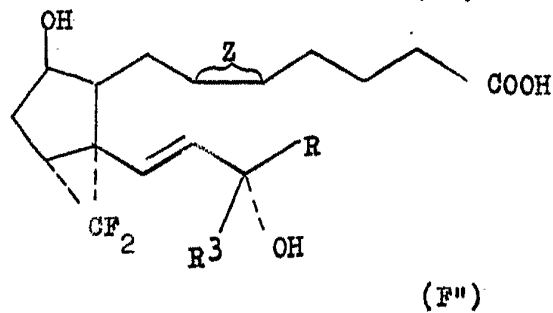
15

y aquellos en donde R^3 es β y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es α , pueden representarse por las fórmulas:

20



25

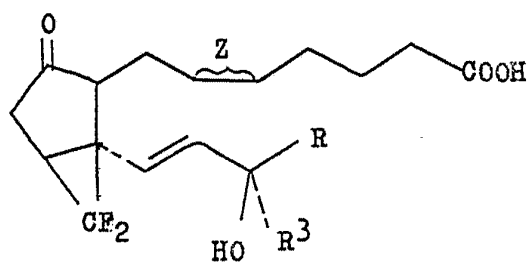


30

1

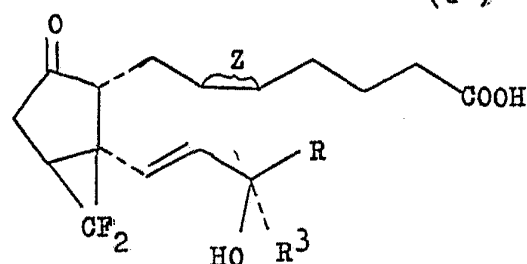
Los compuestos antiméricos de fórmulas (G) y (H), en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo, unido al átomo de carbono que R^3 , es β , pueden representarse por las fórmulas:

5



10

(G')

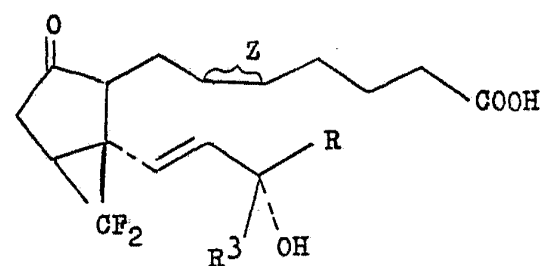


15

(H')

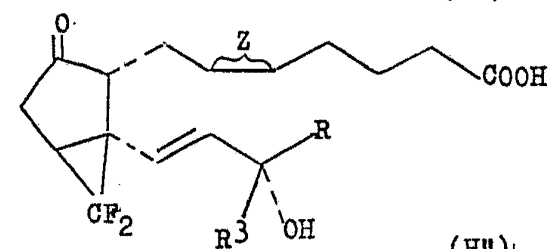
y aquellos en donde R^3 es β y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 es α , pueden representarse por las fórmulas:

20



25

(G'')



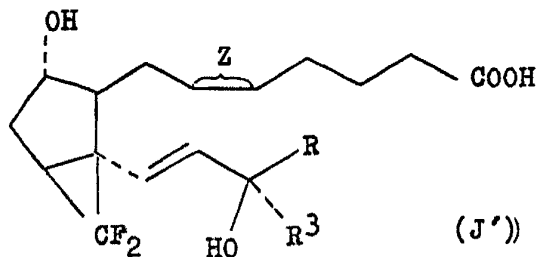
30

(H'')

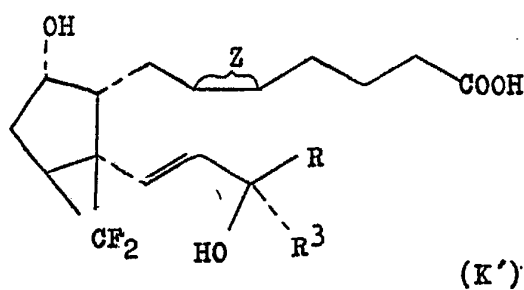
1

Los compuestos antiméricos de fórmulas (J) y (K), en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es β , pueden representarse por las fórmulas:

5



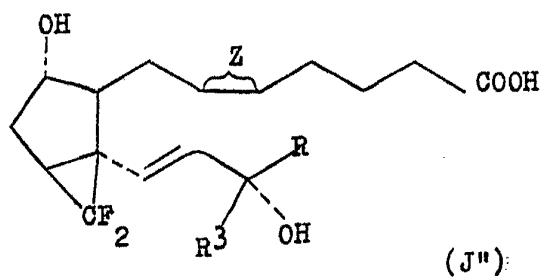
10



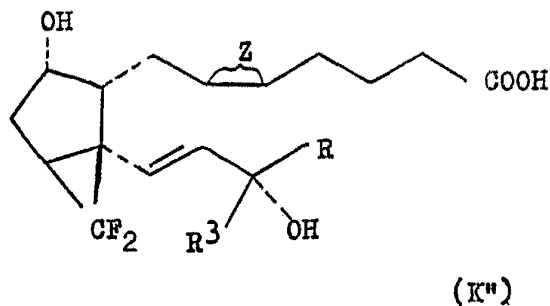
15

y aquellos en donde R^3 es β y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es α , pueden representarse por las fórmulas:

20



25

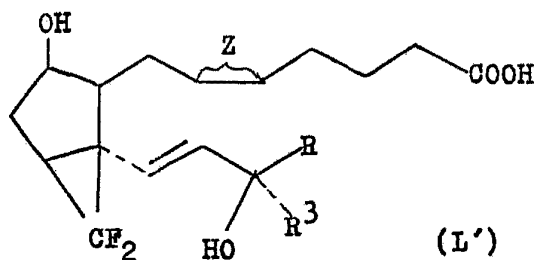


30

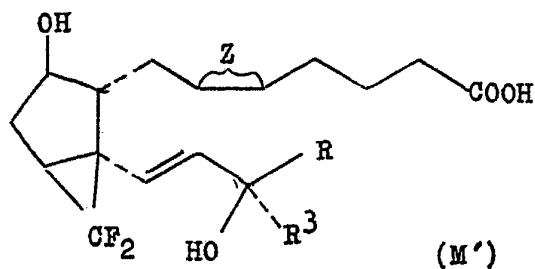
1

Los compuestos antiméricos de fórmulas (L) y (M), en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es β , pueden representarse por las fórmulas:

5



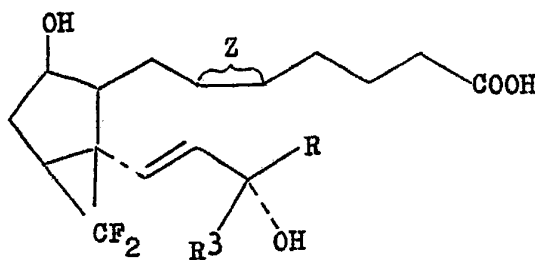
10



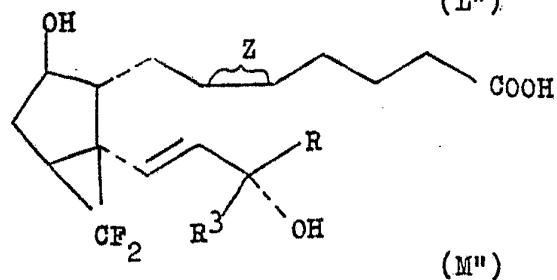
15

y aquellos en donde R^3 es β y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es α , pueden representarse por las fórmulas:

20



25



30

1 Las mezclas racémicas comprendidas por
la fórmula (I) anterior son mezclas en igual proporción
de los compuestos siguientes:

5 (A') y (G'')
(B') y (H'')
(C') y (L'')
(D') y (M'')
(E') y (J'')
(F') y (K'')
10 (G') y (A'')
(H') y (B'')
(J') y (E'')
(K') y (F'')
(L') y (C'') y
(M') y (D'')

15 Las líneas punteadas en las fórmulas
anteriores y en las fórmulas posteriores indican que los
sustituyentes están en la configuración α , es decir, por
debajo del plano del anillo de ciclopentano.

20 Los compuestos de fórmulas (A), (C) y
(E) poseen la cadena lateral en C-8 en configuración α
y la cadena lateral en C-12 en configuración β , por lo tanto,
las cadenas laterales son trans con respecto al núcleo
de ciclopentano, como en las prostaglandinas naturales.
Los compuestos de fórmulas (G), (J) y (L) tienen también
las cadenas laterales en configuración trans, sin embargo,
25 la cadena lateral en C-8 es β , y la cadena lateral en
C-12 es α , es decir, son opuestos a la configuración de
las prostaglandinas naturales. Las cadenas laterales en
los compuestos de fórmulas (B), (D) y (F) son (β, β)
cis, mientras que las cadenas laterales en los compuestos
de fórmulas (H), (K) y (M) son (α, α) cis con respecto
30 al núcleo de ciclopentano.

1 Los dobles enlaces en los compuestos de la
presente invención tienen la misma configuración que en
las prostaglandinas naturales de las series E₁ o E₂ o
F_{1α} o F_{2α}; es decir, el doble enlace en C-5,6 está en con-
5 figuración cis y el doble enlace en C-13,14 está en con-
figuración trans.

Quando los compuestos de la presente in-
vención son mezclas racémicas, se producen partiendo de
racematos, en tanto que, cuando los compuestos de la inven-
ción son antímeros individuales, los compuestos se obtienen
10 preferiblemente partiendo del antímero individual apropia-
do.

El uso del símbolo "R" o "S" que precede
a un sustituyente designa la estereoquímica absoluta de
aquel sustituyente de acuerdo con las reglas Cahn-Ingold-
Prelog (ver Cahn y col., Angew. Chem. Inter. Edit., Vol.
15 5, p. 385 (1966), errata p. 511; Cahn y col. Angew. Chem.,
Vol. 78, p. 413 (1966); Cahn e Ingold, J. Chem. Soc. (Lon-
don), 1951, p. 612; Cahn y col. Experientia, Vol. 12, p.
81 (1956); Cahn. J. Chem. Educ., Vol. 41, p. 116 (1964).
Debido a la inter-relación del sustituyente designado con
20 los otros sustituyentes en el compuesto que tiene prefijos
α o β, la designación de la configuración absoluta
de un sustituyente fija la configuración absoluta de to-
dos los sustituyentes del compuesto y así la configuración
absoluta del compuesto como un conjunto.

Los compuestos preferidos de la presente
25 invención son aquellos en los que la cadena lateral unida
a la posición C-12 tienen la misma estructura de conjunto
de las prostaglandinas naturales, es decir, los compuestos
en donde R es el grupo n-pentilo.

El sistema de numeración y la nomenclatu-
30 ra estereoquímica usada aquí para los compuestos de la pre-

1. sente invención es el aceptado para la numeración y nomen-
clatura de estereoquímica [ver Progress in the Chemistry
of Fats and Other Lipids, Vol. IX, Part 2, pags. 233-236
5 (1968) Pergamon Press, New York, y J. Lipids Research,
Vol. 10, pags. 316 a 319 (1969)]. La configuración α o β
de las cadenas laterales se ha indicado solamente en los
casos donde una o ambas cadenas laterales están unidas al
anillo de diclopentano en configuración opuesta a la con-
figuración de prostaglandinas naturales, es decir, cuando
10 la cadena lateral carboxílica en C-8 está en configura-
ción β y/o la cadena lateral del alquilo en C-12 está
en configuración α .

El término "sales farmacéuticamente acep-
tables" se refiere a aquellas sales que no afectan signi-
ficativamente de forma adversa las propiedades farmacoló-
gicas del compuesto principal. Las sales farmacéuticamente
15 aceptables adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de me-
tales, tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, alumi-
nio y semejantes, así como también las sales de aminas
orgánicas, tales como amonio, dietilamina, β - (dimetilami-
no) etanol, lisina, arginina, cafeína, procaína, N-etil-
20 piperidina y las semejantes.

Los compuestos antiméricos individuales
de la presente invención, excepto aquellos que están ade-
más sustituidos en C-15 por un grupo metilo o etilo pueden
obtenerse por un proceso ilustrado por el esquema siguien-
te:

25

30

1

5

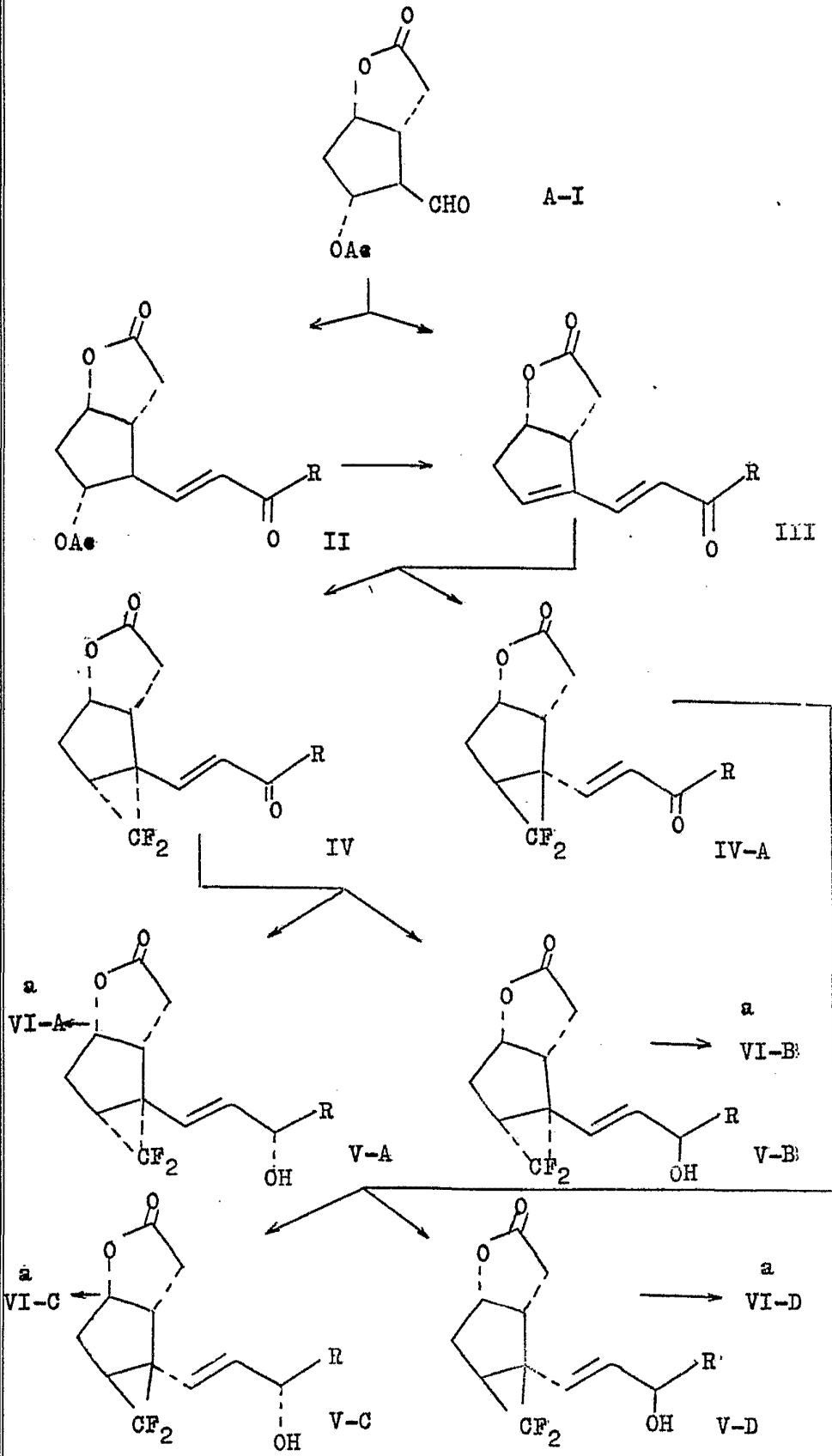
10

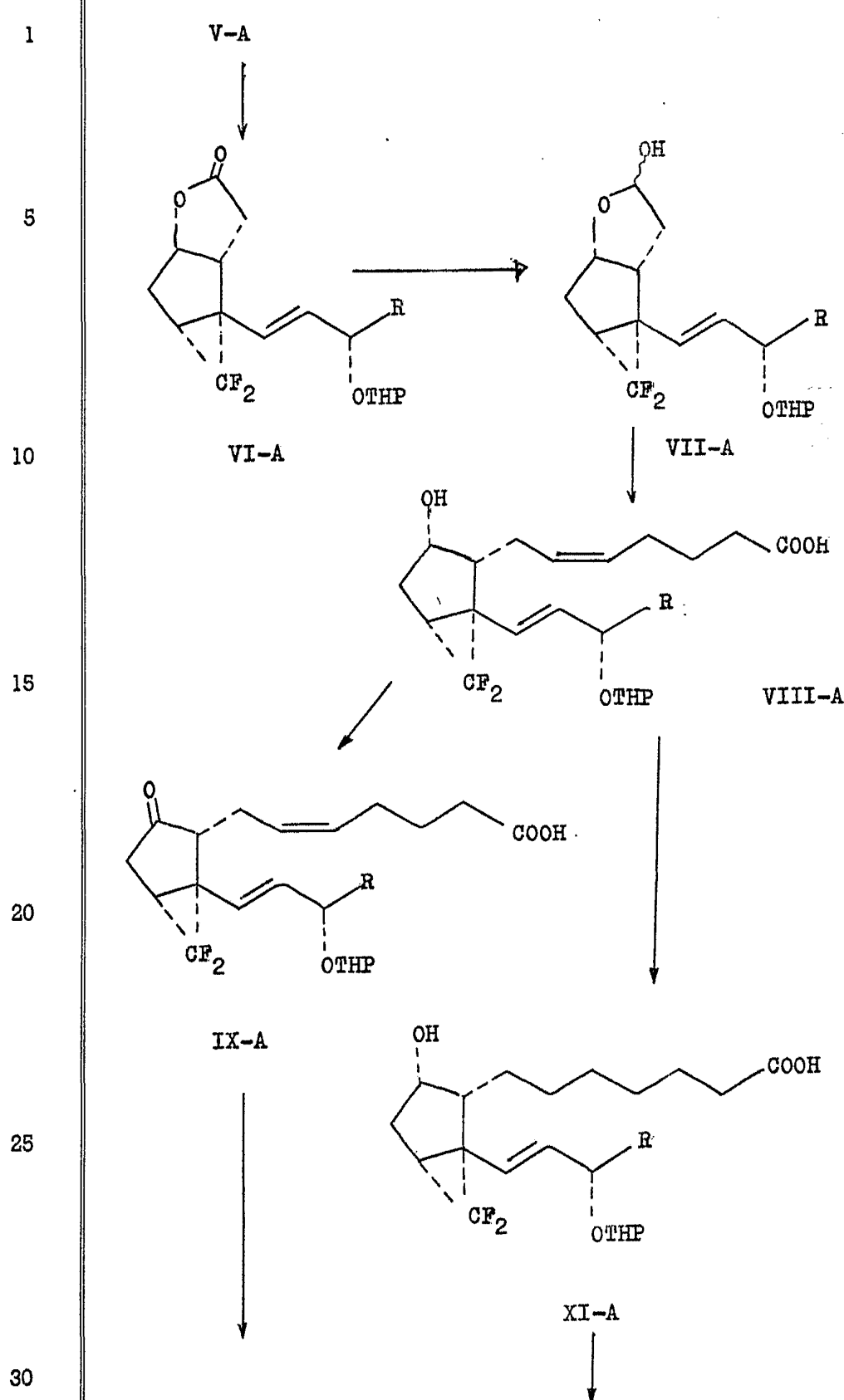
15

20

25

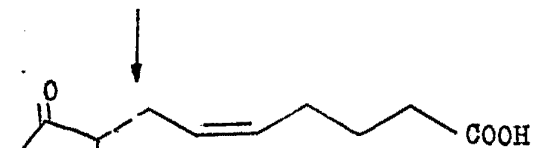
30



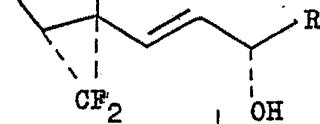


1

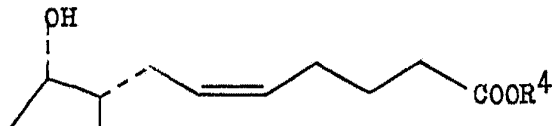
IX-A



5

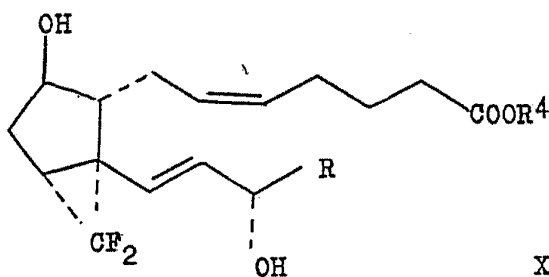


X-A



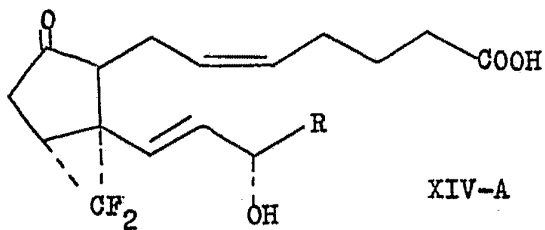
XII-A

10



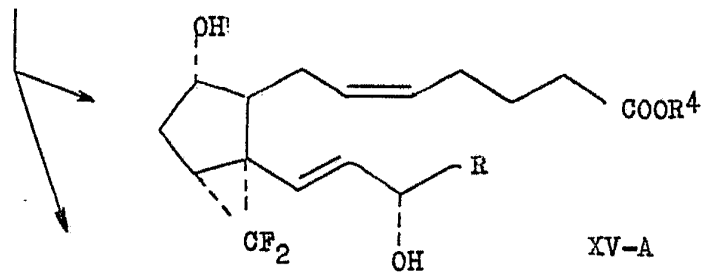
XIII-A

15



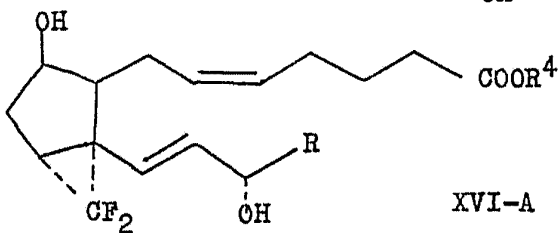
XIV-A

20



XV-A

25



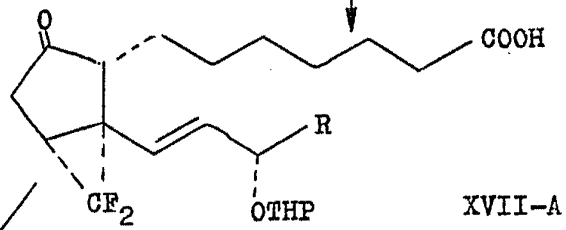
XVI-A

30

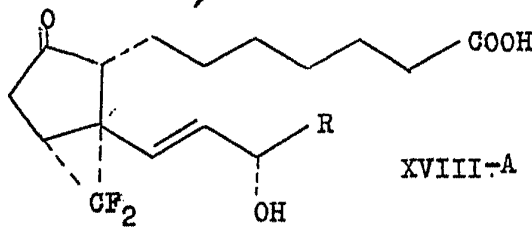
1

XI-A

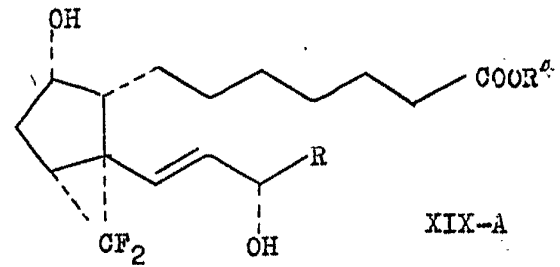
5



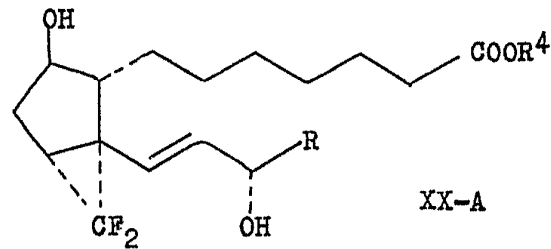
10



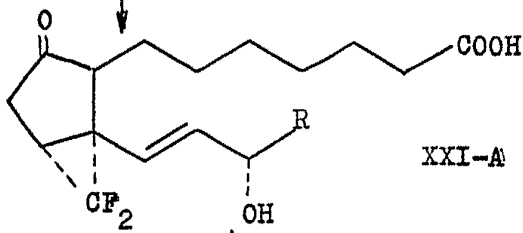
15



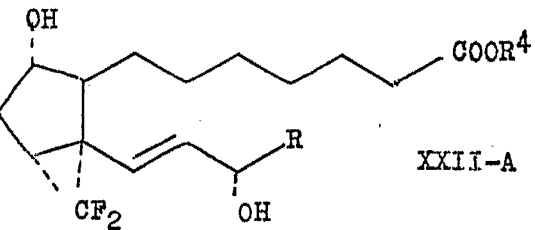
20



25

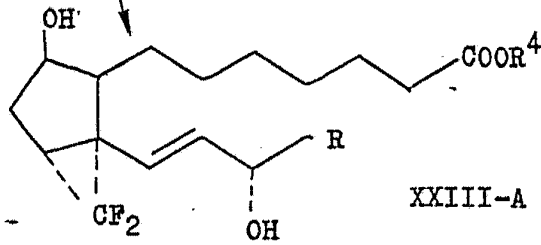


30



1

XXI-A

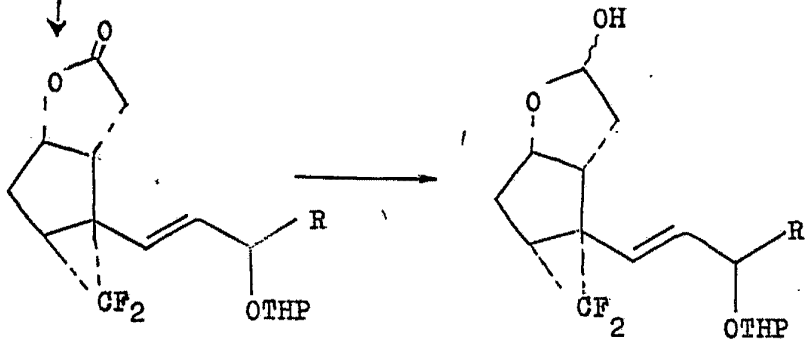


5

XXIII-A

10

V-B

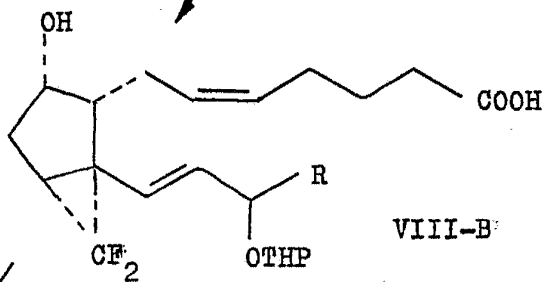


15

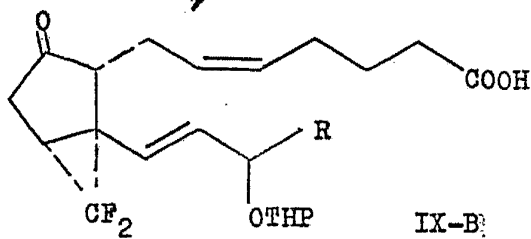
VI-B

VII-B

20



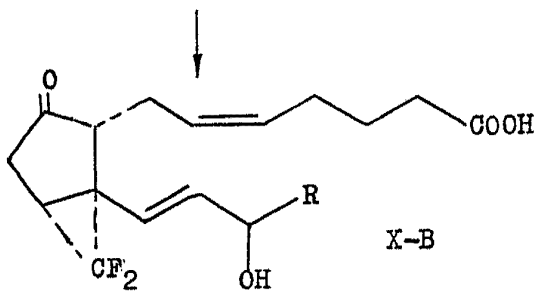
25



30

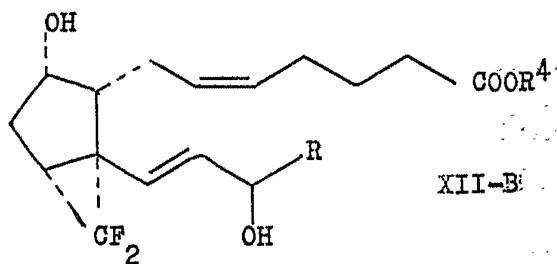
1

IX-B



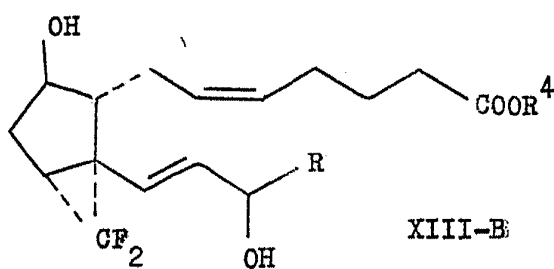
5

X-B



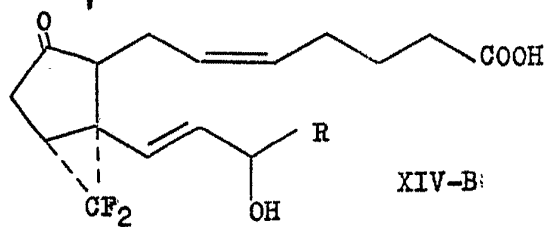
10

XII-B



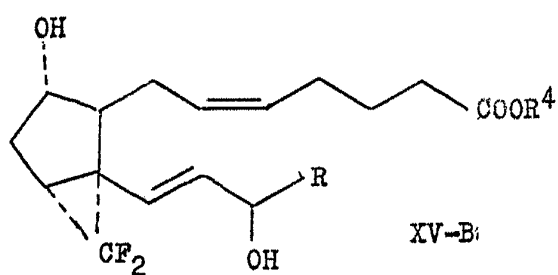
15

XIII-B



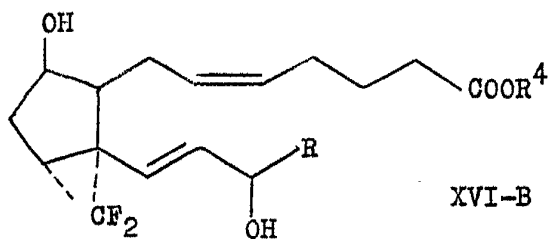
20

XIV-B



25

XV-B



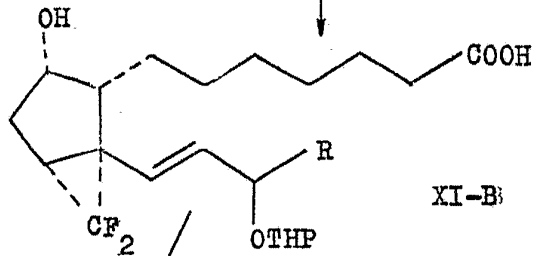
30

XVI-B

1

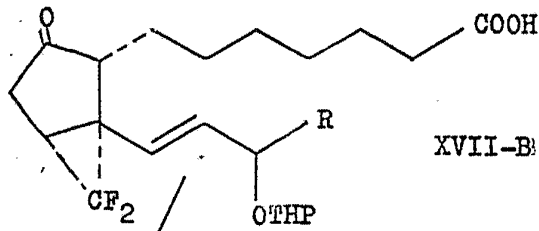
VIII-B

5



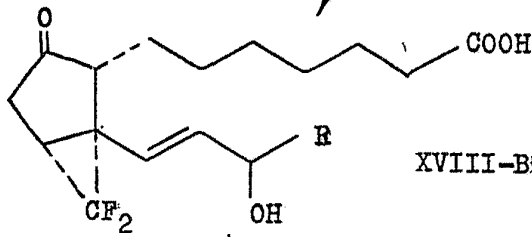
XI-B

10



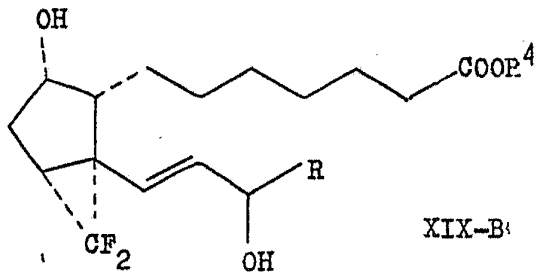
XVII-B

15



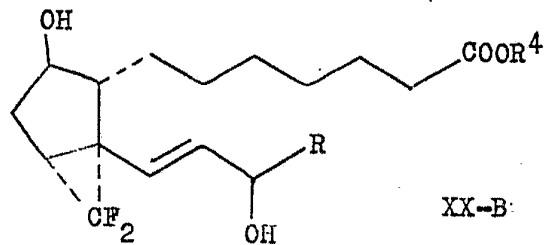
XVIII-B

20



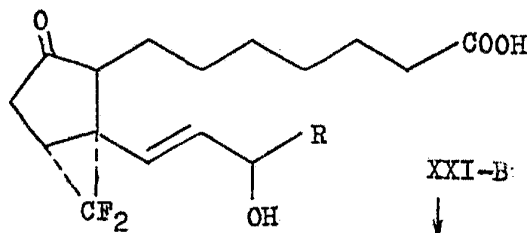
XIX-B

25



XX-B

30



XXI-B

1

XXI-B

5

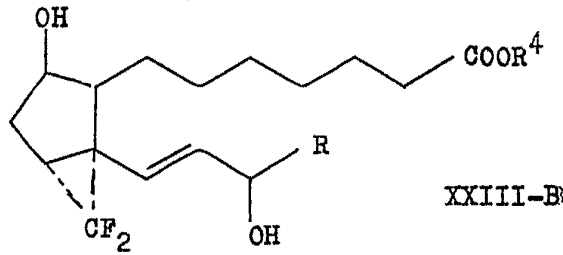
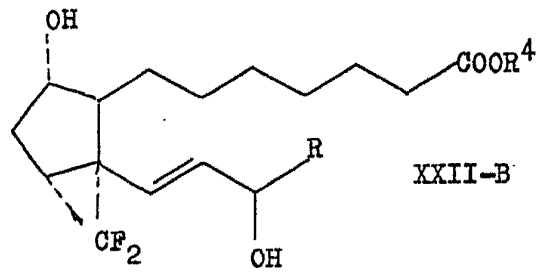
10

15

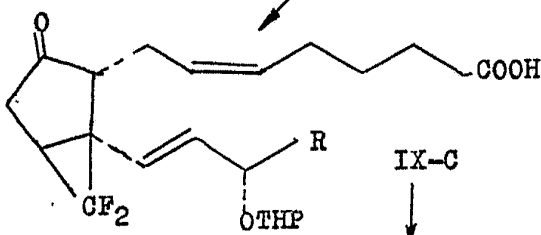
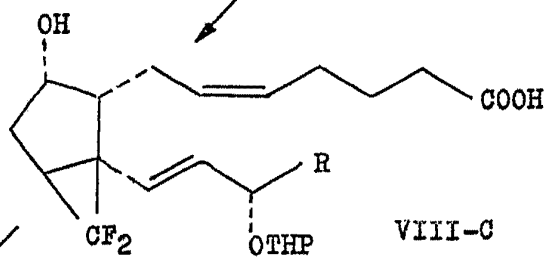
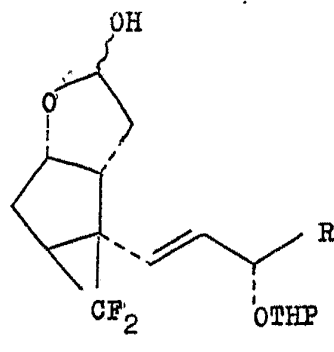
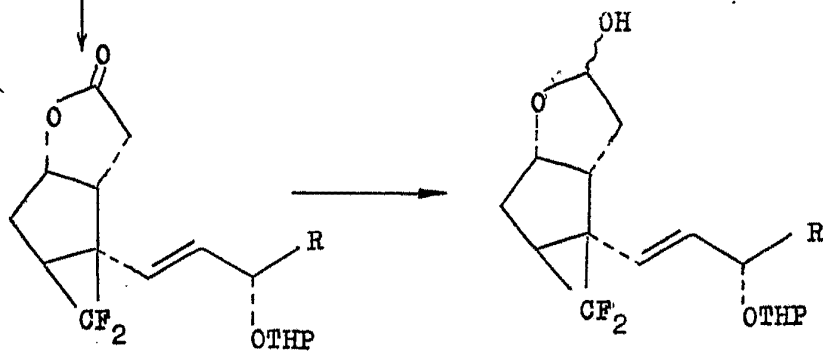
20

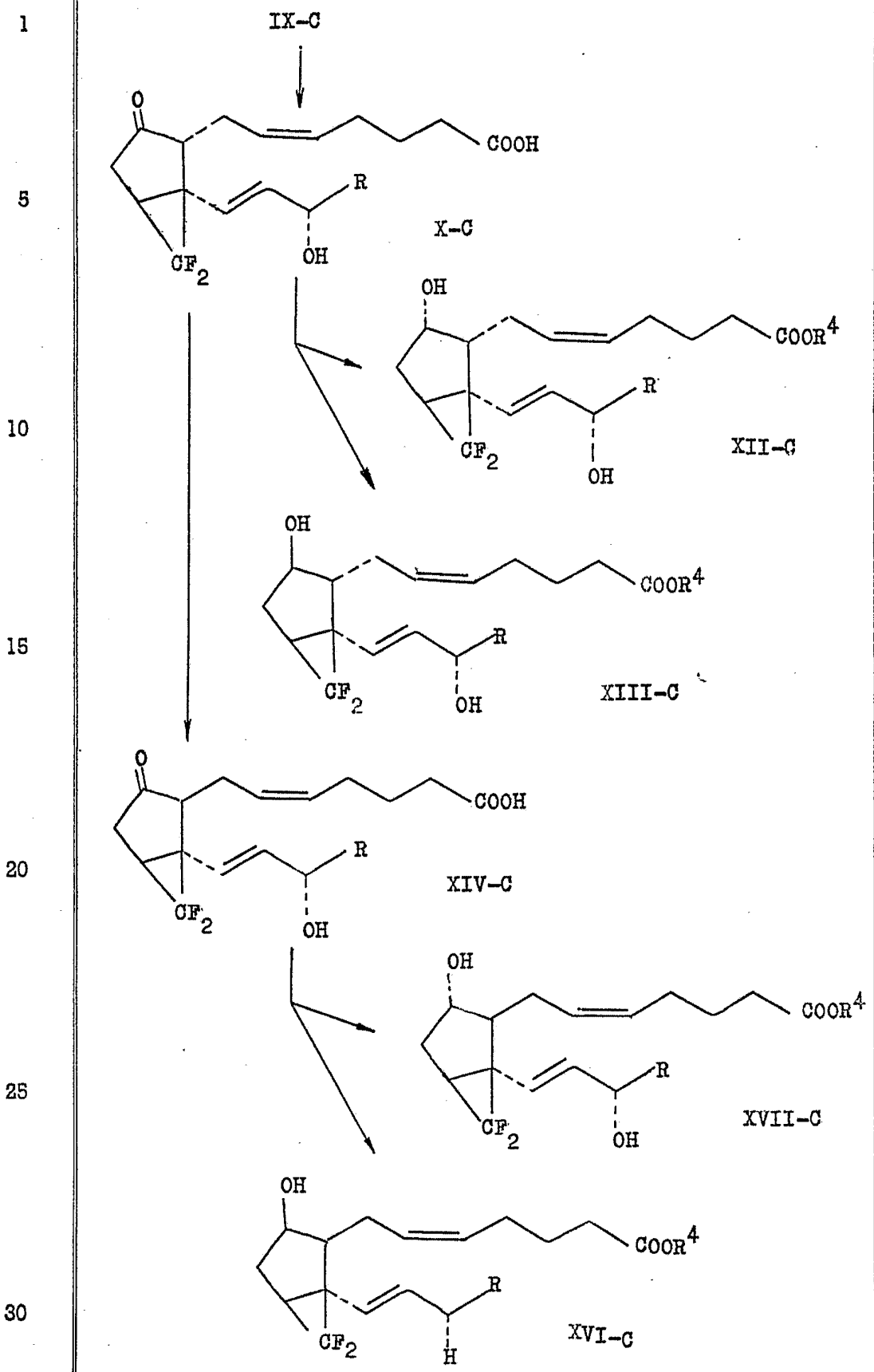
25

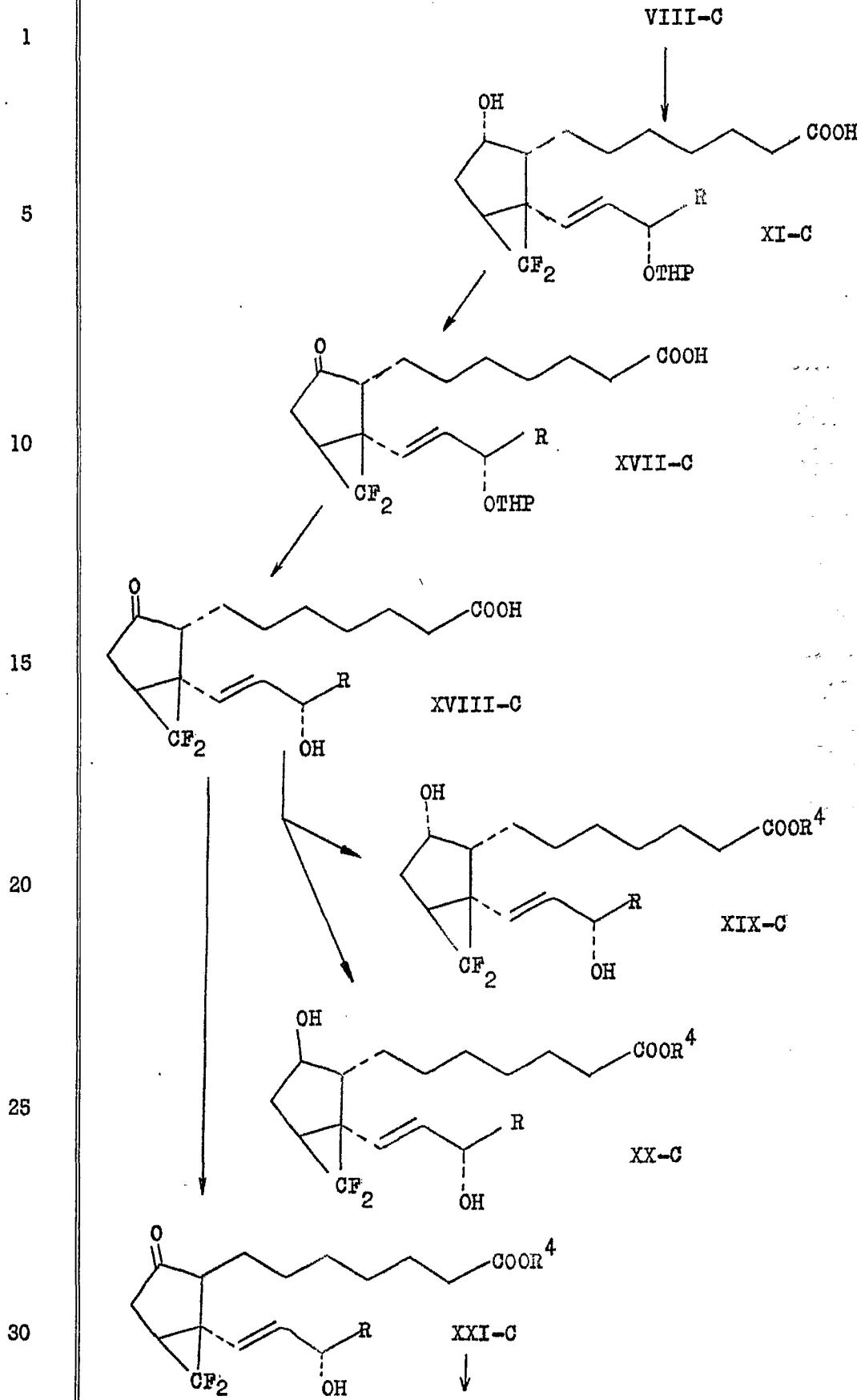
30



V-C







1

5

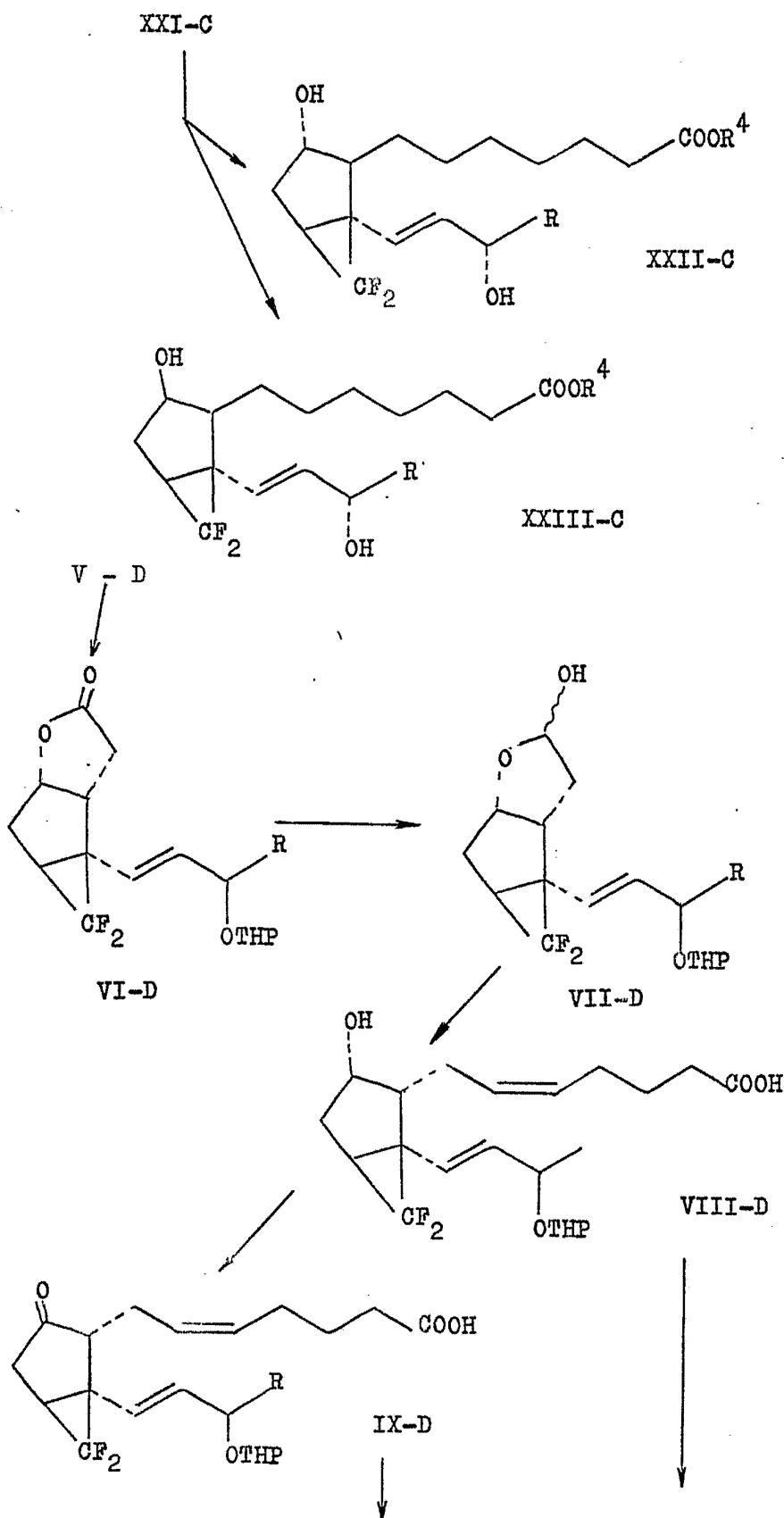
10

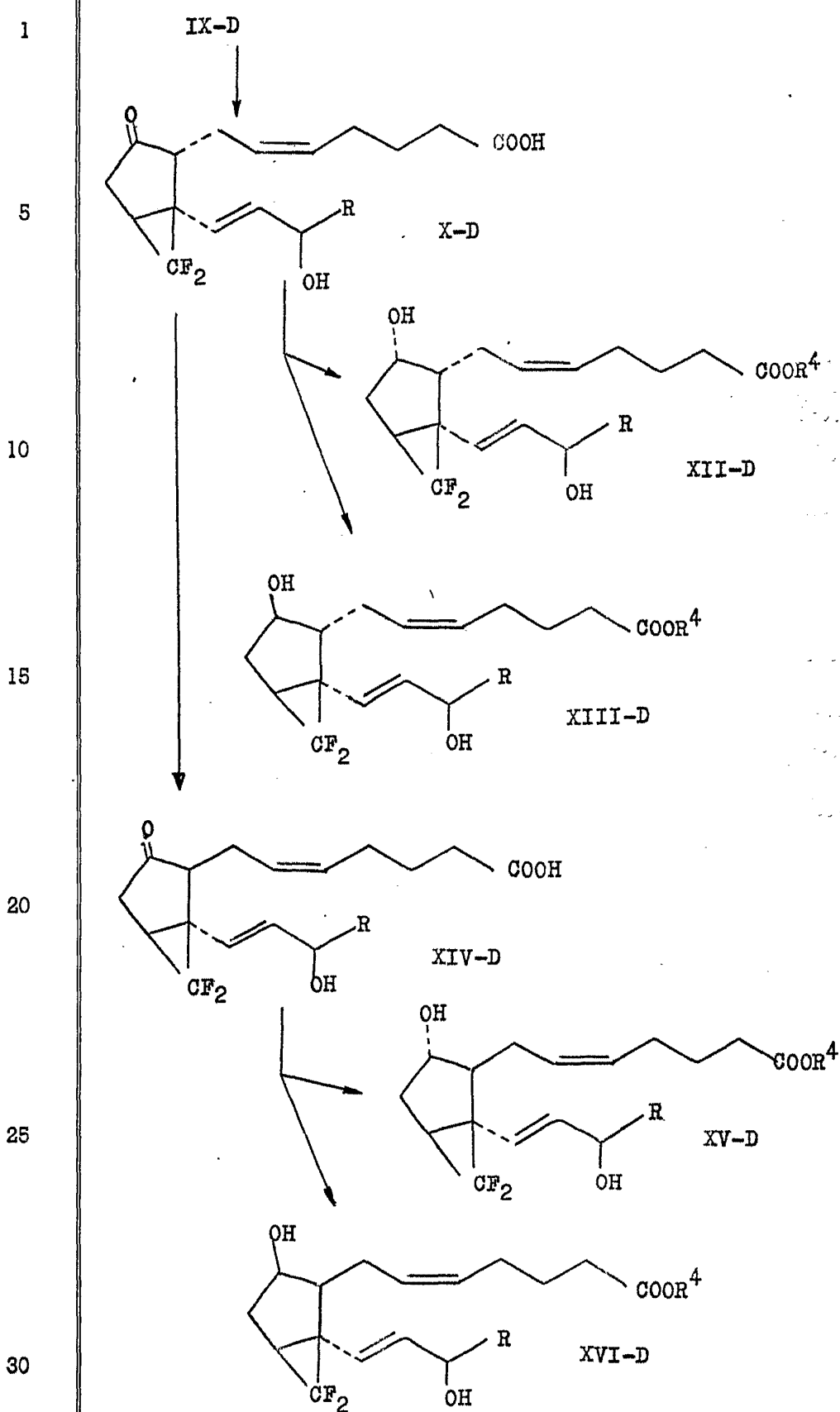
15

20

25

30





1

5

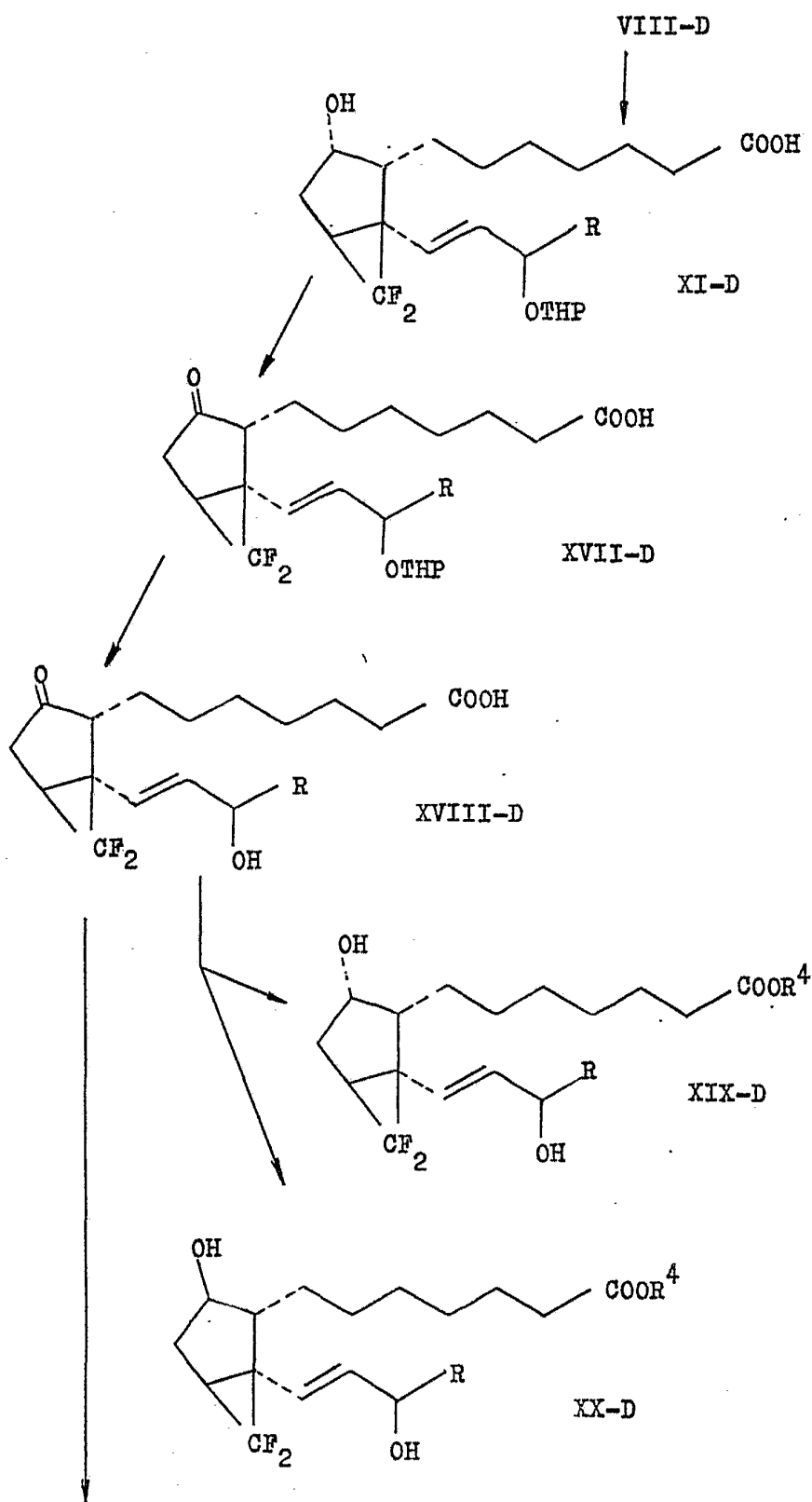
10

15

20

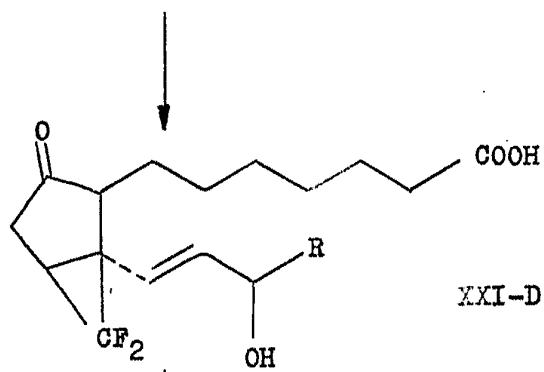
25

30

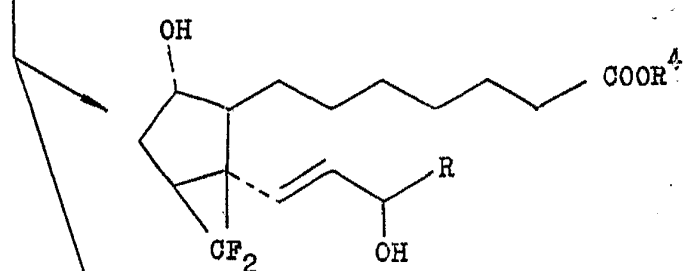


1
5
10
15
20
25
30

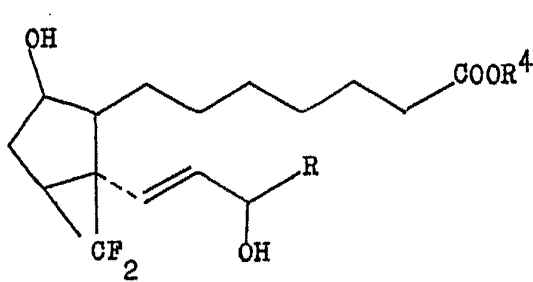
XVIII-D



XXI-D



XXII-D



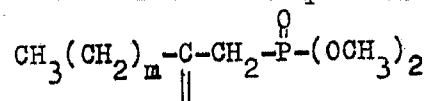
XXIII-D

1 donde R tiene el significado indicado anteriormente:

R⁴ representa hidrógeno o metilo;

THP es tetrahidropiraniilo y Ac es acetilo.

5 Al practicar el proceso ilustrado anteriormente el compuesto de partida, particularmente la 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α-hidroxi-4'α-acetoxi-5'β-formilciclopent-1'α-il) acético, representada por la fórmula A-I se trata con el anión sódico de dimetil 2-oxo-n-alkilfosfonato de la fórmula



10 en donde m es un entero de 2 a 8, en disolución de dimetoxietano para producir una mezcla de la trans enona y dienona lactonas de fórmulas II y III, respectivamente, las cuales se separan por técnicas convencionales. Además el tratamiento de los compuestos II con ácido o base, produce los compuestos 15 III, incrementando así el rendimiento de los últimos compuestos. Esta alquilación implica una reacción de Wittig modificada. Los procedimientos para la reacción de Wittig son bien conocidos, ver, por ejemplo, S. Trippet y col. Adv. in Organic Chemistry, Vol. 1, págs. 83-102, S. Trippet Quarterly Reviews 20 Vol. 17, págs. 400-440. El anión de sodio de un dimetil 2-oxo-n-alkilfosfonato se prepara de acuerdo con el método descrito por E.J. Corey y col., J. Am. Chem. Soc. 88, 5654 (1966)

25 a partir de dimetil-α-litiometanfosfonato y un éter de metilo o etilo de un ácido n-alcanoico conteniendo de 4 a 9 átomos de carbono, v.g. n-butanoato de etilo, n-hexanoato de metilo, n-octanoato de metilo y n-nonanoato de etilo. La reacción se efectúa preferiblemente bajo una atmósfera inerte, es decir, bajo la atmósfera de nitrógeno o argón a temperaturas de 0°C a 40°C, aproximadamente, preferiblemente a temperatura ambiente o una temperatura

30

1 inferior a ella, usando por lo menos un equivalente molar
del reactivo por mol del aldehído y preferiblemente de
5 1,2 a 2 moles. Esta reacción se lleva a cabo típicamente
durante un periodo de 1 a 4 horas, aproximadamente, depen-
diendo de la temperatura y concentración de la mezcla reac-
cionante. En las condiciones preferidas, la reacción se
efectúa a temperatura ambiente durante 2 horas, aproxima-
damente. El producto de reacción puede recuperarse de la
mezcla reaccionante por neutralización, a pH 7, del exce-
so de base, con ácido acético, seguido de evaporación del
10 disolvente al alto vacío, a baja temperatura o por adición
de agua y extracción del producto con un disolvente adecuado
no miscible con agua, v.g., cloruro de metileno, éter die-
tílico y los semejantes, seguido de evaporación del disol-
vente. Los compuestos II y III se separan por técnicas con-
vencionales, tales como cromatografía sobre gel de sílice
15 o cromatografía en placa fina (t.l.c.).

En el paso clave de nuestro proceso, la
dienona 1'R-antimérica de fórmula III se trata con difluoro
carbeno en un disolvente orgánico adecuado dando como re-
sultado la adición de un grupo difluorociclopropilo sobre
20 el doble enlace más alejado de un grupo ceto, es decir,
el doble enlace del anillo, produciendo, por lo tanto,
una mezcla de los dos compuestos epiméricos difluorometileno
1'-S-antiméricos de fórmulas IV y IV-A, en las que el gru-
po difluorociclopropilo fusionado está en configuraciones
 α o β , respectivamente. La cadena lateral en el com-
25 puesto de fórmula IV está en configuración β , es decir,
tiene la configuración requerida de las prostaglandinas
naturales, mientras que el compuesto de fórmula IV-A tiene
la cadena lateral unida en configuración α . Estos com-
puestos se separan fácilmente por técnicas convencionales,
30 conocidas por los expertos en la materia.

1 En las representaciones preferidas, la
reacción se efectúa bajo condiciones anhidras, usando clo-
rodifluoroacetato como fuente del difluorocarbena a una
temperatura superior a la de descomposición de la sal; usan-
do un disolvente inerte no acuoso de suficiente polaridad
5 para disolver la sal del haloácido. Los disolventes ade-
cuados incluyen dimetoxietano, dimetiléter del dietilen-
glicol (diglime), dimetiléter del trietilenglicol, y los
semejantes. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a
temperaturas dentro de los límites de 80° a 180°C, aproxi-
madamente, y preferentemente a la temperatura de ebulli-
10 ción del disolvente usado, durante un periodo de tiempo de
5 minutos a 1 hora, aproximadamente. El curso de la reac-
ción puede controlarse por cromatografía en placa fina o
por determinación del espectro U.V.

15 Alternativamente, esta adición del di-
fluorociclopropilo puede efectuarse con otros reactivos
conocidos para generar difluorocarbonos, tales como fenil
(trifluorometil) mercurio y trimetil(trifluorometil) esta-
ño en presencia de yoduro de sodio en un disolvente hidro-
carbonato aromático al punto o cerca del punto de ebulli-
20 ción del disolvente usado durante un periodo de tiempo del
orden de 2 a 18 horas, aproximadamente.

25 Los compuestos de difluorometileno anti-
méricos 1'S de fórmulas IV y IV-A pueden separarse por téc-
nicas convencionales, tales como cristalización fracciona-
da, cromatografía en columna o cromatografía en placa fina.
Los compuestos individuales se someten, a su vez, separada-
mente, a la secuencia de reacciones anterior para obtener
los antimeros de difluorometileno-prostaglandinas de la in-
vención.

30 Por lo tanto, el grupo ceto de las lac-
tonas enona antiméricas 1'S de fórmulas IV ó IV-A pueden re-

1 ducirse selectivamente con una disolución de borohidru-
de zinc en un disolvente de eter, por ejemplo, dimetoxi-
etano, para dar una mezcla del compuesto α -hidroxi y el
isómero β del mismo (V-A y V-B y V-C y V-D, respectivamen-
5 te). La reacción se efectua a temperaturas dentro de los
límites de 5° a 20°C, aproximadamente, durante un periodo
que va desde 15 minutos a 3 horas, aproximadamente, usan-
do preferentemente un exceso de borohidru-
ro de zinc. La
disolución reactiva de borohidru-
ro de zinc puede prepararse
partiendo de cloruro de zinc recientemente fundido y
10 borohidru-
ro de sodio en dimetoxietano.

Los compuestos α - y β -hidroxi isóme-
ros pueden separarse por cromatografía convencional sobre
gel de sílice o por cromatografía de placa fina.

Alternativamente, el paso de reducción
puede llevarse a cabo por tratamiento con un ión de boro-
15 hidru-
ro (preparado convenientemente por reacción de un de-
rivado de trialkilborano a partir de un limoneno racémi-
co o (+), t-hexilborano y t-butil litio) en presencia
de hexametilfosforamida, de -130°C a -100°C, aproxima-
damente, preferentemente a -120°C. El producto predominante de
este tratamiento es el α -alcohol y se obtienen cantidades
20 pequeñas o insignificantes del isómero β .

Un compuesto α -hidroxi antimérico l'S
de fórmula V-A puede esterificarse con dihidropropirano en
cloruro de metileno, en presencia de cantidades catalíti-
cas de un catalizador ácido (v.g., ácido p-toluensulfóni-
co), bajo condiciones anhidras, para producir los derivados
25 tetrahidropirani-
loxi de fórmula VI-A. Tipicamente, la reac-
ción se lleva a cabo a, aproximadamente, la temperatura
ambiente, durante 15 minutos, aproximadamente, usando más
o menos tres equivalentes molares de dihidropirano en un
disolvente orgánico inerte, v.g. usando cloruro de metile-
30

1 no como disolvente. Un exceso mas grande de dihidropirano
o periodos mas prolongados de reaccion producen polimeriza
cion de este reactivo.

5 El producto se puede aislar agregando
unas pocas gotas de piridina a la mezcla reaccionante, se-
guida de extraccion convencional y evaporacion del extrac-
to organico.

10 El lactol isomero 1'S de formula VII-A
se puede preparar por reduccion de la lactona de formula
VI-A con, aproximadamente, de 1,1 a 3 equivalentes molares
de hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente organi-
co inerte adecuado. La reduccion se efectua tipicamente de
-30°C a -70°C, aproximadamente, preferentemente a -60°C,
aproximadamente, durante un periodo de 10 a 30 minutos.
aproximadamente, usando preferentemente 2 equivalentes mo-
lares, aproximadamente, del hidruro de diisobutilaluminio.
15 Los disolventes organicos inertes adecuados para esta reac-
cion incluyen, por ejemplo, los hidrocarburos aromaticos,
tales como tolueno o xileno.

20 El producto se puede aislar de la mez-
cla reaccionante por procedimientos de separacion conven-
cionales y se pueden usar para el paso siguiente con o sin
separacion de los isomeros.

25 El derivado del acido 8S-11 α , 12 α -
difluorometilenprostadienoico de formula VIII-A puede pre-
pararse por condensacion del 8S-lactol crudo VII-A con el
reactivo de Wittig derivado del acido 5-trifenilfosfonio-
pentanoico y metilsulfinil-carbaniion sodico en disolucion
de sulfoxido de dimetilo.

30 Tipicamente, la reaccion se efectua
bajo condiciones anhidras durante 2 a 24 horas, aproxima-
damente, a temperaturas en los limites de 15° a 50°C, aproxi-
madamente. La reaccion se lleva a cabo preferentemente ba-

1 jo una atmósfera inerte, v.g., bajo atmósfera de argón o
nitrógeno. Se usa, típicamente, el ácido trifenilfosfonio-
pentanoico en una cantidad que varia de 2 a 5 moles, apro-
ximadamente, por mol del lactol de partida VII-A y la can-
5 tidad de metilsulfinilcarbanión sódico varia entre 2 y 10
moles, aproximadamente. En las representaciones preferi-
das se usan 2,5 equivalentes molares del reactivo ácido y
5 equivalentes molares del reactivo de carbanión por mol
de lactol. El producto se obtiene en forma de sal sódica
soluble en agua, que puede convertirse en el ácido libre
10 por acidificación con ácido oxálico u otro ácido débil a
pH 2, seguido por extracción y evaporación convencionales.
Preferiblemente el derivado de prostaglandina VIII-A se
purifica adicionalmente por cromatografía en placa fina.
El ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico se puede preparar
de acuerdo con el procedimiento descrito por R. Greenwald
15 y col., en J. Org. Chem., 28, pag. 1128 (1963), a partir
del ácido 5-bromopentanoico y trifenilfosfina en acetoni-
trilo. El metilsulfinil carbanión sódico se puede obtener
a partir del hidruro de sodio y sulfóxido de dimetilo, agi-
tando la mezcla a 75°C, aproximadamente, hasta que cesa la
20 evolución del gas. Generalmente, es preferible preparar
estos reactivos justamente antes de la reacción con el lac-
tol de fórmula VII-A.

Los compuestos de ácido 8R-prostadienoico
de fórmula IX-A se pueden preparar por oxidación del co-
rrespondiente compuesto 8S-9 α -hidroxilado de fórmula
25 VIII-A con reactivo de Jones, Collins o con ácido crómi-
co acuoso en éter dietílico [H.C. Brown y col., J. Org.
Chem., 36, pag. 387 (1971)]. Este producto puede, a su
vez, hidrolizarse bajo condiciones ácidas suaves, por ejem-
plo, por tratamiento con un ácido débil (v.g., ácido acéti-
co, ácido oxálico, ácido tártrico y los semejantes), en
30

1 presencia de agua, para dar el 8R-compuesto de fórmula
X-A. Preferiblemente, el material de partida de fórmula
IX-A se disuelve primero en un disolvente orgánico inerte
5 miscible con agua (v.g., tetrahidrofurano, dioxano, etc.)
antes del tratamiento con el ácido débil. Esta hidrólisis
se efectua preferentemente usando ácido acético acuoso, a
una temperatura dentro de los límites de 0° a 50°C, apro-
ximadamente, durante 4 a 10 horas, aproximadamente. La con-
centración preferida del ácido acético acuoso es la de
10 65% peso/peso, sin embargo, pueden usarse también, por su-
puesto, otras concentraciones.

Los compuestos 8S-monoin saturados de
fórmula XI-A se pueden preparar convenientemente por re-
ducción selectiva del enlace de C-5(6)-olefina, en los com-
puestos dienoicos correspondientes de fórmula VIII-A. Es-
to se efectua convenientemente aplicando el procedimiento
15 descrito por Koch y col. en el Journal of Labelled Com-
pounds, Vol. VI, No. 4, pag. 395 (1970), con respecto a
la reducción selectiva de prostaglandinas PGE₂ para ob-
tener las prostaglandinas PGE₁ para los compuestos dienoí-
cos de fórmula VIII-A.

20 Por esterificación de un 8R-compuesto
de fórmula X-A con diazometano etereo, en forma convencio-
nal, seguido de reducción con borohidruro de sodio en un
alcohol alifático inferior, tal como metanol o etanol, a
aproximadamente, la temperatura ambiente, durante un perio-
do de tiempo de 30 minutos a una hora, aproximadamente, se
25 obtiene una mezcla de los 8S-9 α - y 9 β -hidroxi compues-
tos correspondientes (XII-A y XIII-A, R⁴ = Me), que son se-
parados por cromatografía sobre gel de sílice, obteniendo,
aproximadamente, cantidades iguales de cada isómero. El gru-
po alquil éster se hidroliza entonces por métodos químicos
o enzimáticos para dar los ácidos libres correspondientes
30

1 (XII-A y XIII-A, $R^4 = H$).

5 Cuando se efectua quimicamente esta hidrólisis, el compuesto éster metílico se disuelve en un alcohol ali-
fático inferior, tal como metanol o etanol y se trata con una
disolución acuosa de un carbonato de metal alcalino, v.g.,
10 carbonato de sodio o carbonato de potasio a una tempera-
tura superior a la temperatura ambiente, del orden de 30°
a 50°C., aproximadamente, preferentemente a 40°C, aproxima-
damente, durante un periodo de tiempo de 12 a 20 horas,
aproximadamente, preferentemente durante 16 horas, aproxi-
madamente, produciendo asi, después de la acidificación,
el compuesto del ácido 8 β -prostadienoico correspondiente
de fórmulas XII-A ó XIII-A ($R^4 = H$). Esta hidrólisis se
efectua preferiblemente bajo una atmósfera inerte, es de-
cir, bajo una atmósfera de nitrógeno o argón.

15 Alternativamente, el grupo metil éster se puede hidrolizar usando enzimas en disoluciones acuo-
sas. Para esta hidrólisis enzimática, es preferible usar
una lipasa pancreatica cruda disponible comercialmente
(Sigma Steapsin), sin embargo, pueden ser también prácti-
cos otros sistemas de enzimas que son conocidos como útiles
20 para la hidrólisis de compuestos inestables en condicio-
nes alcalinas o ácidas. Se pueden usar también otras lipa-
sas obtenibles de fuentes bacterianas, tales como la lipa-
sa purificada parcialmente obtenida del cultivo sobrena-
dante de Corynebacterium acnes, o una lipasa de aquellas
que se sabe que actuan sobre los ésteres de ácidos grasos
25 de cadena larga insolubles en agua [L.Sarda y col., Bio-
chem. Biophys. Acta., 23:264 (1957)] , o levadura de pan
[G.J. Sih y col., J.C.S. Chem. Comm., 240 (1972)] .

30 La hidrólisis del grupo metil éster con la lipasa pancreática cruda puede efectuarse en una disolu-
ción acuosa estabilizadora, conteniendo cloruro de sodio y

1 cloruro de calcio, a un pH neutro o casi neutro, a una
temperatura de entre 22° y 30°C, preferentemente a 25° a
27°C, aproximadamente, ajustando el pH de la mezcla reac-
cionante a 7,2-7,4 por adición, a intervalos, de, por ejem-
5 plo, una disolución diluida de hidróxido de sodio. El com-
puesto metil éster se disuelve en la disolución acuosa
de lipasa estabilizada preparada previamente por sonifica-
ción a 37°C, aproximadamente, usando de 0,5 ml. a 1 ml.,
aproximadamente de la disolución de lipasa por miligramo de
10 substrato. El grupo metil éster se hidroliza fácilmente
en un corto periodo de tiempo, del orden de cinco minutos
a una hora. El curso de la reacción se puede seguir por cro-
matografía en placa fina; cuando la hidrólisis se comple-
ta, se puede aislar el ácido libre de la mezcla reaccionan-
te por técnicas convencionales, tales como acidificación
15 con una disolución diluida de ácido, v.g., usando ácido
clorhídrico diluido, extracción con un disolvente no mis-
cible con agua, tal como éter dietílico, acetato de etilo,
cloroformo, cloruro de metileno y los semejantes, eva-
poración del disolvente y purificación del residuo por
cromatografía en columna, cromatografía en placa fina o
20 cromatografía de líquidos. Obteniéndose buenos resultados
en la separación del ácido de la lipasa por cromatografía
en columna sobre Florisil.

Alternativamente, los compuestos 8S-anti-
25 tíméricos de fórmulas XII-A y XIII-A se pueden obtener a
partir de los compuestos 8R-antiméricos de fórmula IX-A,
los cuales se esterifican con diazometano, los ésteres al-
quílicos se reducen con borohidruro de sodio para dar una
mezcla de los derivados 8S-9 α y 9 β -hidroxilados, que por
descomposición de la fracción de tetrahidropiranioloxi e
30 hidrólisis química o enzimática del grupo alquil éster pro-
duce los compuestos respectivos XII-A y XIII-A.

1 Los compuestos δR -antiméricos de fórmula
la X-A se pueden convertir en los correspondientes δS -an-
tímeros de fórmula XIV-A por tratamiento alcalino fuerte,
preferiblemente por tratamiento con un alcóxido de metal
5 alcalino, tal como metóxido de sodio o metóxido de potasio
en disolución de metanol. Esta reacción se efectúa bajo
atmósfera de nitrógeno o argón usando de, aproximadamente
1,1 a 4 equivalentes molares de alcóxido de metal alcalino
por mol de compuesto de partida, a temperatura ambiente,
durante un periodo de tiempo del orden de 10 minutos a 1
10 hora, seguido de tratamiento con un ácido mineral fuerte,
tal como ácido clorhídrico, para liberar el ácido prosta-
dienoico libre a partir de la sal alcalina formada duran-
te la reacción. En las representaciones preferidas, la
reacción se efectúa usando dos equivalentes molares del
alcóxido de metal alcalino por mol del compuesto X-A, duran-
15 te un periodo de tiempo de 25 minutos, aproximadamente.

Por esterificación de un compuesto
 δS -antimérico XIV-A con diazometano seguido de reducción
con borohidruro de sodio como se mencionó anteriormente con
respecto a la transformación del compuesto X-A en el XII-A
20 y XIII-A se obtienen los compuestos $\delta R-9\alpha$ y 9β -hidroxilados
correspondientes, de fórmulas XV-A y XVI-A, respectiva-
mente ($R^4 = Me$), los cuales se convierten en los ácidos li-
bres correspondientes (XV-A y XVI-A, $R^4 = H$) por métodos
de hidrólisis químico o enzimático.

Un compuesto monoinsaturado de fórmula
25 XI-A se puede convertir en el δR -11-ceto compuesto corres-
pondiente de fórmula XVII-A por oxidación con un reacti-
vo de oxidación, v.g., usando reactivo de Jones o de Co-
llins y después el grupo tetrahidropiranioloxi se escin-
de por tratamiento con, por ejemplo, ácido acético acuoso
30 al 65%, para dar un δR -compuesto de fórmula XVIII-A. Un

1 δ_R -compuesto antimérico de fórmula XVIII-A se puede esterifi-
ficar con diazometano etereo en forma convencional, y el
metil éster así obtenido se reduce con borohidruro de so-
dio en disolución de metanol para dar una mezcla del co-
5 rrespondiente compuesto δ_S -9 α y 9 β -hidroxilado de fór-
mulas XIX-A y XX-A, respectivamente ($R^4 = Me$), los cuales
se separan por cromatografía y los isómeros individuales
se hidrolizan por métodos químicos o enzimáticos, obtenien-
do así los ácidos prostenoicos libres (XIX-A y XX-A, $R^4 =$
H).

10 Los compuestos δ_R -antiméricos mono-
insaturados de fórmula XVIII-A se pueden convertir en los
 δ_S -antiméricos correspondientes de fórmula XXI-A por trata-
miento alcalino fuerte, es decir, por tratamiento con me-
tóxido de sodio o metóxido de potasio en disolución de me-
tanol seguido de acidificación como se describió anterior-
15 mente en forma detallada con respecto a la transformación
de los correspondientes compuestos diénicos (X-A en los
XIV-A). Por esterificación convencional de los compuestos
de fórmula XXI-A con diazometano etereo seguido de reduc-
ción del metil éster así obtenido con borohidruro de so-
dio en disolución de metanol se obtiene una mezcla de los
20 derivados δ_R -9 α - y 9 β -hidroxi correspondientes de fór-
mulas XXII-A y XXIII-A ($R^4 = Me$) que se separan por cromatografía y los isómeros individuales se hidrolizan por métodos químicos o enzimáticos, para dar los ácidos libres correspondientes (XXII-A y XXIII-A, $R^4 = H$).

25 Cuando las secuencias de reacciones
descrita anteriormente (V-A a XXIII-A) se lleva a cabo
usando el compuesto isomérico que tiene el grupo hidroxil
en configuración β como material de partida (V-B) se obtendrá
en todos y cada uno de los pasos del proceso el 15 β -deri-
30 vado sustituido correspondiente (numeración de prostaglan-

dinas) (VI-B a XXIII-B).

De forma analoga, cuando se parte de los compuestos antiméricos que tienen el grupo difluorometileno en orientación β y el grupo oxhidrilo en orientación α (V-C) se producirán en todos y cada uno de los pasos del proceso los compuestos antiméricos correspondientes (VI-C a XXIII-C). También, partiendo de los compuestos de fórmula V-D, se producirán en todos y cada uno de los pasos del proceso los compuestos antiméricos correspondientes (VI-D a XXIII-D).

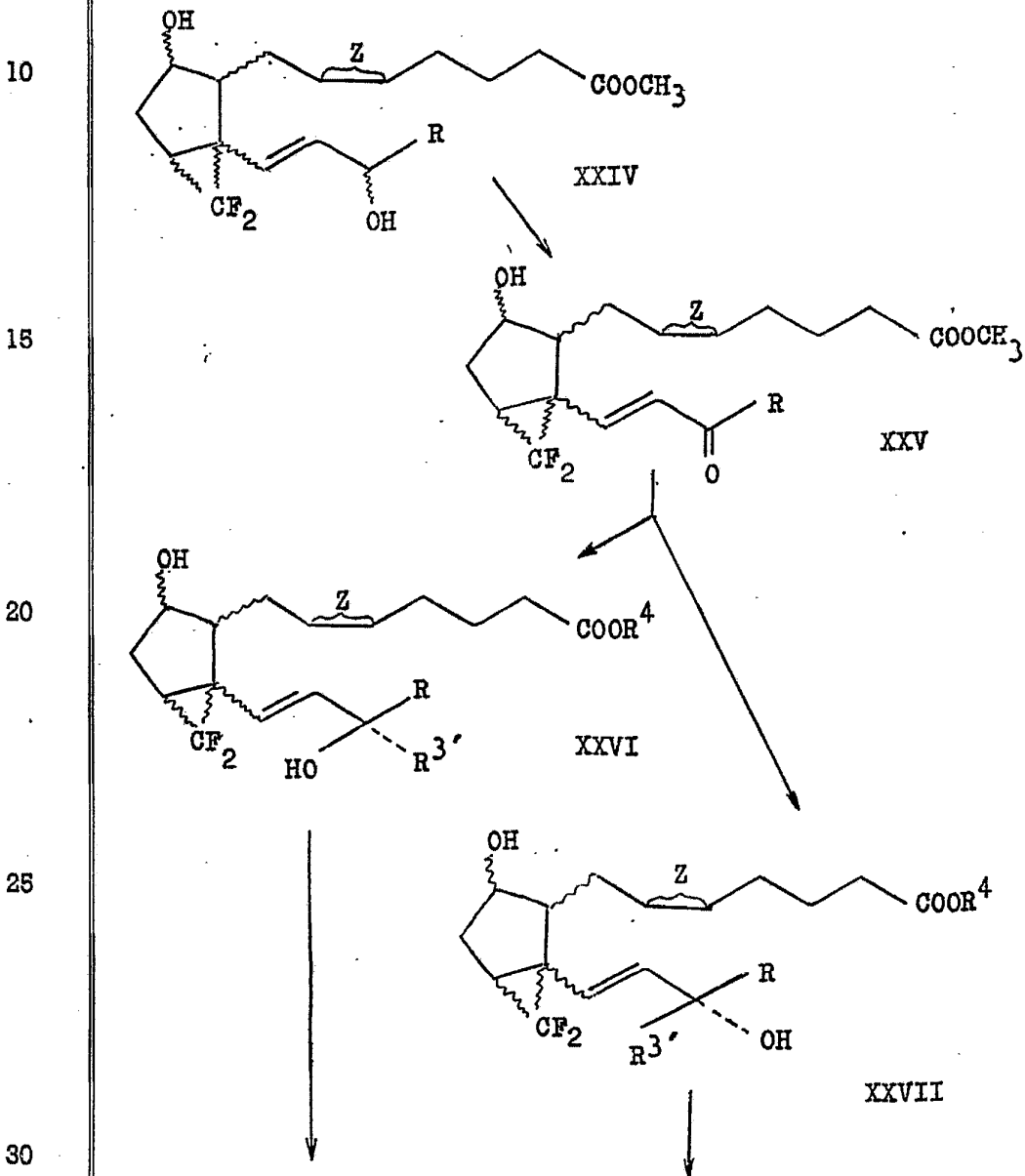
Por sustitución de una mezcla racémica de los compuestos de fórmula A-I correspondiente a los compuestos antiméricos individuales de fórmula A-I, ilustrada anteriormente, se obtendrán mezclas racémicas en todos y cada uno de los pasos del proceso. Por lo tanto, llevando a cabo el proceso usando como material de partida 1,2'-lactona del ácido (2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-5' β -formilciclopent-1' α -il)-acético racémico, se obtiene, por ejemplo, una mezcla racémica de los compuestos de fórmula X-A y sus compuestos antiméricos de fórmula XIV-D.

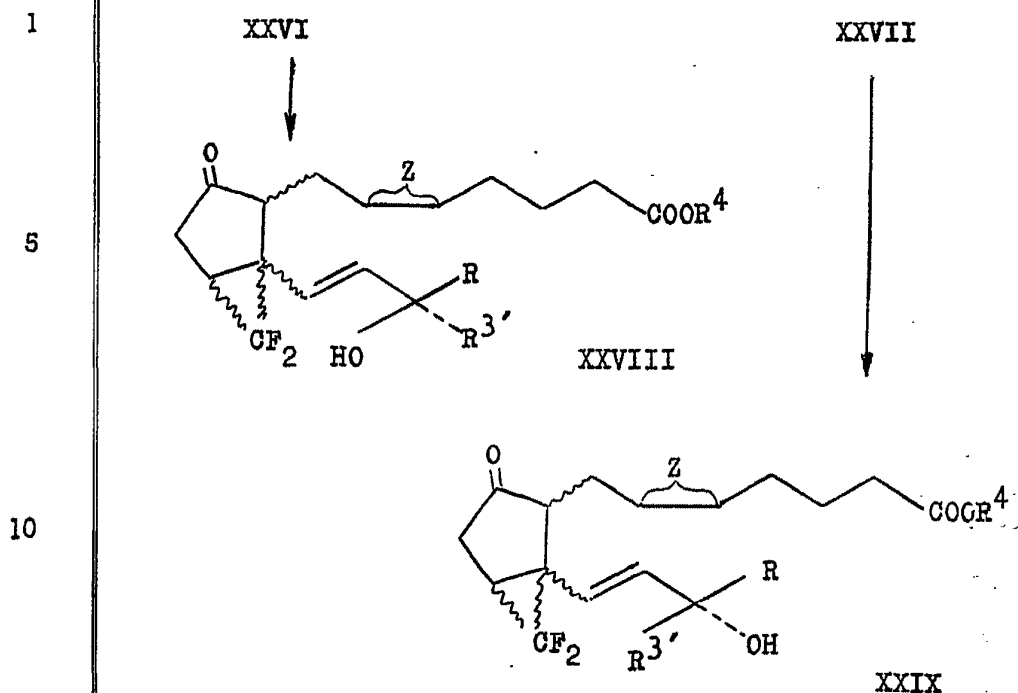
Otras mezclas racémicas que pueden tomarse en cuenta, además de los compuestos de fórmulas X-A y XIV-D, son , por ejemplo, los compuestos de fórmulas:

			X-B	y	XIV-C
XII-A	y	XVI-D	XII-B	y	XVI-C
XIII-A	y	XV-D	XIII-B	y	XV-C
XIV-A	y	X-D	XIV-B	y	X-C
XV-A	y	XIII-D	XV-B	y	XIII-C
XVI-A	y	XII-D	XVI-B	y	XII-C
XVIII-A	y	XXI-D	XVIII-B	y	XXI-C
XXI-A	y	XVIII-D	XXI-B	y	XVIII-C
XXII-A	y	XX-D	XXII-B	y	XX-C
XXIII-A	y	XIX-D	XXIII-B	y	XIX-C

1 XIX-A y XXIII-D XIX-B y XXIII-C
2 XX-A y XXII-D XX-B y XXII-C

5 Los compuestos de la presente invención sustituidos además por un grupo metilo o etilo en la
6 posición C-15 se pueden obtener por un proceso ilustrado por la secuencia de reacciones siguientes, en la que, para
7 evitar repetición indebida, cada fórmula cubre compuestos
8 antiméricos y también mezclas racémicas.





15 en donde R, R⁴ y Z y las líneas onduladas (ξ) tienen el significado indicado anteriormente y R^{3'} es metilo o etilo, previendo que cuando la cadena lateral unida a la posición C-12 es β , el grupo difluorometileno en C-11,12 está en configuración solamente α' y , cuando la cadena lateral unida a la posición C-12 es α , el grupo difluorometileno en C-11,12 está solamente en configuración β .

20 La fórmula XXIV es una composición de compuestos antiméricos de fórmulas:

25 XII-A, XIII-A, XV-A, XVI-A, XIX-A, XX-A, XXII-A, y XXIII-A; y XII-B, XIII-B, XV-B, XVI-B, XIX-B, XX-B, XXII-B, y XXIII-B; y XII-C, XIII-C, XV-C, XVI-C, XIX-C, XX-C, XXII-C, y XXIII-C; y XII-D, XIII-D, XV-D, XVI-D, XIX-D, XX-D, XXII-D y XXIII-D.

30 Cuando los compuestos de fórmula XXIV son mezclas racémicas, por ejemplo, una mezcla racémica de los compuestos de fórmulas XII-A y XVI-D mejor que un antímero individual, debe entenderse que las mezclas racémi-

1 cas de los compuestos de fórmulas XXV, XXVI, XXVII, XXVIII,
y XXIX, se obtienen por este medio.

5 Al practicar el proceso ilustrado
anteriormente, un compuesto de fórmula XXIV (antímero in-
dividual o forma racémica) se oxida selectivamente en C-
15 15 con un exceso de dióxido de manganeso o 2,3-dicloro-
5,6-diciano-1,4-benzoquinona en un disolvente orgánico
inerte adecuado, v.g., cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano y los semejantes, para producir el correspondiente 15-
ceto compuesto de fórmula XXV. Cuando se usa dióxido de
10 manganeso como reactivo, esta reacción se efectúa a tem-
peratura ambiente, durante un periodo de tiempo de 18 a
40 horas, aproximadamente, bajo agitación vigorosa, usan-
do preferiblemente cloroformo o tetrahidrofurano como di-
solventes. El agente de oxidación se agrega en porciones
a intervalos de 4-6 horas. Cuando se efectúa la oxidación
15 usando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona como
reactivo, la reacción se efectúa preferiblemente a 50°C,
usando particularmente dioxano como disolvente, durante un
periodo de tiempo del orden de 14 a 20 horas, preferente-
mente durante 18 horas, aproximadamente. En cualquier caso
20 el curso de la reacción se puede seguir por cromatografía
en capa fina o por determinación periódica del espectro
ultravioleta. Cuando la reacción se completa, el agente
de oxidación se separa por filtración y el producto de la
reacción se aísla por técnicas convencionales, tales como
evaporación del disolvente y purificación del residuo por
25 cromatografía en placa fina o cromatografía sobre Flori-
sil.

30 Por reacción de un compuesto de fórmu-
la XXV con metil o etil litio ó el correspondiente haluro
de alquilmagnesio, se obtiene una mezcla de los correspon-
dientes 15 α -alquil-15 β -hidroxi y 15 β -alquil-15 α -

1 hidroxí compuestos de fórmulas XXVI y XXVII, respectiva-
mente, en los que R^4 es metilo. En las representaciones
preferidas, la reacción se lleva a cabo usando preferible-
mente de 1,1 a 1,2 equivalentes molares del alquil litio,
5 o de 6 a 12 equivalentes molares del haluro de alquilmagne-
sio por equivalente molar del compuesto de partida, usando
éter o tetrahidrofurano como disolvente, a una temperatu-
ra comprendida entre -78°C a la temperatura ambiente, du-
rante un periodo de tiempo del orden de 2 a 10 horas y bajo
atmósfera de inerte, preferiblemente bajo atmósfera de
10 argón. La mezcla de los 15 α -hidroxí-15 β -alquil- y
15 β -hidroxí-15 α -alquilo compuestos así obtenidos se
separa por cromatografía en placa fina, y el grupo metil
éster en los compuestos XXVI y XXVII ($R^4 = \text{Me}$) se saponi-
fica a su vez preferentemente por métodos enzimáticos, para
15 dar los correspondientes ácidos 15 α -hidroxí-15 β -alquil-
y 15 β -hidroxí-15 α -alquil prostadienoicos o prostenoici-
cos (XXVI y XXVII, $R^4 = \text{H}$).

Los 9-ceto compuestos de fórmulas
XXVIII y XXIX ($R^4 = \text{H}$) se obtienen por oxidación de los
compuestos XXVI y XXVII ($R^4 = \text{Me}$ o H), respectivamente,
20 usando particularmente el complejo de trióxido de cromo-
dipiridina (reactivo de Collins) o un ácido crómico 8N en
disolvente de acetona (reactivo de Jones) seguido de hidró-
lisis enzimática del grupo metil éster, cuando esto se re-
quiere.

25 Las sales derivadas de los ácidos
prostadienoico y prostenoico de la presente invención (an-
tímeros individuales o mezclas racémicas) se pueden prepa-
rar tratando los ácidos libres correspondientes con, apro-
ximadamente, un equivalente molar de una base farmacéutica-
mente aceptable por equivalente molar de ácido libre. Las ba-
30 ses farmacéuticamente aceptables adecuadas, incluyen, por

1 ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidró-
xido de amonio, hidróxido de calcio, trimetilamina, trie-
tilamina, tripropilamina, β -(dimetilamino)etanol, β -(die-
tilamino)etanol, arginina, lisina, cafeína, procaina o las
5 semejantes. Típicamente, la reacción se efectúa en disolu-
ción acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgá-
nico inerte, miscible con agua, a una temperatura de 0°
a 30°C, aproximadamente, preferentemente a la temperatura
ambiente.

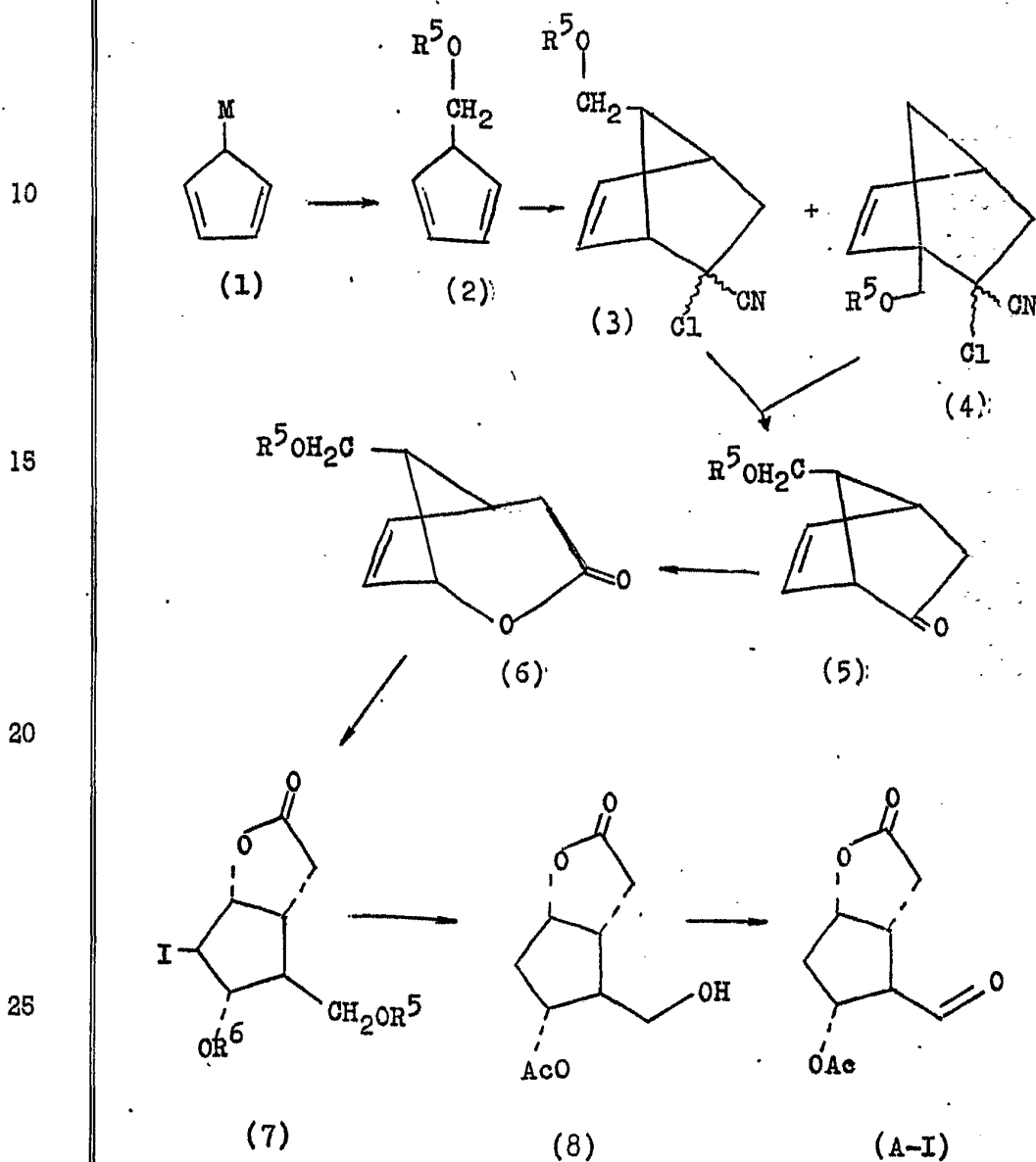
10 Los disolventes orgánicos miscibles
con agua, inertes típicos incluyen, metanol, etanol, iso-
propanol, butanol, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se
preparan sales de metales bivalentes, tales como sales de
calcio o sales de magnesio, el ácido libre de partida se
trata con, por lo menos, medio equivalente molar de la
base farmacéuticamente aceptable.

15 Al efectuar los procesos descritos
anteriormente es preferible, generalmente, separar o ais-
lar los productos respectivos de cada paso de la reacción
antes de su uso como materiales de partida en pasos poste-
riores. Los procedimientos de separación y aislamiento, no
20 limitantes, ilustrativos, pueden tenerse, tomando como re-
ferencia el ejemplo apropiado de los que aquí se tratan,
más adelante.

25 También, aún cuando los procesos an-
teriores se han descrito con fines de simplicidad con res-
pecto a los grupos de protección de tetrahidropirano y
acetato, se pueden usar, por supuesto, otros grupos de
protección de éter y éster adecuados convencionales.

30 Los materiales de partida usados en
el proceso descrito anteriormente, es decir, la 1,2'-lac-
tona del ácido 1'R-(2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-5' β -for-
milciclopent-1' α -il)acético, o su racemato, se preparan

1 de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, por E.
J. Corey y col. en J. Am. Chem. Soc., 91, pag. 5675 (1969);
5 J. Am. Chem. Soc., 92, pag. 397 (1970); J. Am. Chem. Soc.,
93, pags. 1489, 1490 y 1491 (1971) y las referencias allí
citadas, como se ilustra por la secuencia de reacciones
siguientes:



1 donde R⁵ representa metilo o bencilo;
R⁶ representa hidrógeno o acetilo; y
M representa sodio o talio.

5 Brevemente, este método comprende la
reacción del ciclopentadienilsodio o ciclopentadieniltalio (1), obtenido por reacción de ciclopentadieno con hidruro de sodio o sulfato de talio acuoso en presencia de hidróxido de potasio (E. J. Corey y col. J. Am. Chem. Soc. 93, 1489 (1971)) con un ligero exceso de éter clorometilmetílico o éter clorometilbencílico en tetrahidrofurano a,
10 aproximadamente, -55°C, para dar, respectivamente, el 5-metoximetil-1,3-ciclopentadieno(2, R⁵=metilo) ó 5-benciloximetil-1,3-ciclopentadieno(2, R⁵=bencilo) que se someten a la reacción de Diels-Alder con un exceso de 2-cloroacrilonitrilo (aproximadamente a 5 equivalentes molares) en presencia de fluorborato cúprico como catalizador, para
15 dar una mezcla de los endo-exo-cianonitrilos de fórmulas (3) y (4) (R⁵=metilo, bencilo, respectivamente). Esta mezcla de nitrilos estereoisómeros se trata con hidróxido de potasio en sulfóxido de dimetilo para dar las cetonas antibióclicas de fórmula (5), es decir, 7-sin-metoximetil-2-norbornen-5-ona (R⁵=metilo) ó 7-sin-benciloximetil-2-norbornen-5-ona (R⁵=bencilo), respectivamente, que por reacción con un ligero exceso molar de ácido m-cloropenbenzoico en cloruro de metileno y en presencia de bicarbonato de sodio da por resultado una oxidación selectiva del tipo
20 Baeyer-Villiger para formar la lactona correspondiente (6), a saber, 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-sin-metoximetilbiciclo-(3.2.1) octano, (R⁵ = metilo) y 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-sin-benciloximetilbiciclo (3.2.1) octano (R⁵ = bencilo). La saponificación de las lactonas anteriores de fórmula (6) con 2,5 equivalentes de hidróxido de sodio en metanol acuoso, seguido de neutralización con dióxido de carbono y tratamiento con
25
30

1 2,5 equivalentes de solución acuosa de triyoduro de potasio a 0°-5°C, produce las hidroxiodolactonas racémicas respectivas de fórmula (7). Los 1'R-antímeros de (7), a saber, la 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α,4'α-dihidroxi-3'β-yodo-5'β-benciloximetilciclopent-1'α-il)-acético (7, R⁵=bencilo, R⁶=H) y la 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α,4'α-dihidroxi-3'β-yodo-5'β-metoximetilciclopent-1'α-il)-acético (7, R⁵=metilo, R⁶=H) se obtienen como describieron E. J. Corey y col. en J. Am. Chem. Soc. 93, 1491 (1971) y en J. Am. Chem. Soc. 92, 397 (1970); respectivamente, por hidrólisis catalizada con base de la lactona correspondiente (6) al hidroxiaácido resolución del hidroxiaácido como la sal (+) de anfetamina para el compuesto de benciloximetilo o como la sal (-) de efedrina para el compuesto de metoximetilo seguido de yodolactonización del ácido 1'R-antimérico respectivo. Los compuestos racémicos de fórmula (7) o los 1'R-antímeros de los mismos se esterifican con anhídrido acético en piridina, bajo condiciones convencionales para dar los correspondientes compuestos acetoxi, (7, R⁶ = acetilo). El compuesto racémico o el 1'R-antímero se somete entonces a desyodación usando hidruro de tri-n-butilestaño en presencia de cantidades catalíticas de azobisisobutironitrilo en disolución de benceno y a continuación se escinde el grupo 5'β-benciloximetilo o 5'β-metoximetilo para producir el compuesto hidroximetilo (8) (forma racémica o 1'R-antímero).

25 El grupo benciloximetilo se escinde por hidrogenólisis en presencia de carbón de paladio y ácido perclórico como catalizadores, en un disolvente orgánico adecuado. El grupo metoximetilo se hidroliza por reacción con tribromuro de boro en cloruro de metileno a una temperatura comprendida entre -78°C y 0°C, aproximadamente.

30 La oxidación de un hidroximetil com-

1 puesto (8) (racémico o 1'R-antímero) con el complejo de
trióxido de cromodipiridina (preparado como describen J.C.
Collins y col. en Tetrahedron Letters, pag. 3363 (1968) en
solución de cloruro de metileno a 0°C, aproximadamente,
5 produce, respectivamente, el aldehído racémico o 1'R-anti-
mérico de fórmula A-I.

Los compuestos, ésteres y sales de esta
invención exhiben actividades biológicas del tipo de las
prostaglandinas y por lo tanto son útiles en el tratamiento
de mamíferos en que está indicado el uso de prostaglandi-
10 nas. Los compuestos, ésteres y sales de esta invención son
broncodilatadores y son así, útiles en el tratamiento de
espasmos bronquiales en mamíferos o dondequiera que se in-
diquen broncodilatadores fuertes. Estos compuestos son tam-
bien útiles para controlar o aliviar la hipertensión en ma-
15 míferos, y exhiben además actividad depresora en el siste-
ma nervioso central en mamíferos y son útiles como sedan-
tes. Además, los compuestos son útiles para inducir el par-
to en el embarazo y para inducir la menstruación o para co-
rregir o reducir anomalías menstruales.

Los compuestos y/o sales de la inven-
20 ción se pueden administrar en una gran variedad de formas de
dosificación, ya sea solos o en combinación con otros medi-
camentos farmacéuticamente compatibles, en forma de compo-
siciones farmacéuticamente adecuadas para administración
oral o parenteral o por inhalación en el caso de los bron-
codilatadores. Los compuestos se administran típicamente
25 como composiciones farmacéuticas que consisten, esencial-
mente, de los compuestos de la invención y/o sus sales, y
un vehículo farmacéutico. El vehículo farmacéutico puede
ser un material sólido, líquido o aerosol, en el cual se
disuelve, dispersa o suspende el compuesto y/o la sal, y
30 puede contener opcionalmente pequeñas cantidades de pre-

1 servantes y/o agentes reguladores del pH (buffers).

Preservantes adecuados que pueden usarse incluyen, por ejemplo, el alcohol bencílico y los semejantes. Agentes reguladores del pH adecuados incluyen, por ejemplo, acetato de sodio, fosfatos farmacéuticos, etc.

5 Las composiciones líquidas pueden ser, por ejemplo, en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes o elixires. Las composiciones sólidas pueden tomar la forma de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, y las semejantes, preferiblemente en forma de dosis unitarias para administración simple o dosis precisas. Vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, sacarina sódica, talco, bisulfito de sodio, etc. de calidad farmacéutica.

10 Para la administración por inhalación los compuestos y/o sales pueden administrarse por ejemplo, como un aerosol que comprende los compuestos o sales en un propelente inerte y un codisolvente (v.g., etanol) junto con preservantes opcionales y agentes reguladores del pH. Se puede tener una información general adicional con respecto a la administración de aerosoles por inhalación refiriéndose a las Patentes norteamericanas Nos. 2.868.691 y 3.095.355.

15 Los compuestos de esta invención se administran típicamente en dosis de, aproximadamente, 0,01 a 10 mg. por kilogramo de peso corporal. Por supuesto, la dosis efectiva precisa variará dependiendo del modo de administración, padecimiento tratado y paciente.

25 Una comprensión adicional de la invención puede tenerse a partir de las siguientes preparaciones y ejemplos, sin embargo, no intentan limitar su alcance. Además, cuando se usan antímeros individuales como materiales de partida se obtienen como productos compues-

30

1 tos antiméricos, mientras que cuando se usan mezclas ra-
cémicas como materiales de partida, los productos que se
obtienen son racematos. También, cuando se necesita, se re-
5 piten ejemplos para proporcionar materiales de partida pa-
ra ejemplos posteriores.

PREPARACION 1.

10 A. A una disolución agitada de 125 g. de
sulfato de talio y 50 g. de hidróxido de potasio en 750
ml. de agua se le agregan, 43 ml. de ciclopentadieno recién-
temente destilado, bajo una atmósfera de argón, y la mezcla
se agita vigorosamente durante 10 minutos; el precipitado
amarillo formado se filtra, se lava con agua helada, -
metanol y éter, para dar 132 g. de ciclopentadieniltalio
(1, M = talio').

15 B. Una mezcla de 216,28 g. de alcohol bencíli-
co, 61,44 g. de paraformaldehído, 481,6 g. de sulfato de
magnesio anhidro y 1200 ml. de cloruro de metileno se en-
fria a una temperatura de -50°C a -55°C en un baño de hie-
lo seco-acetonitrilo, y la disolución fría agitada se satu-
20 ra con gas de cloruro de hidrógeno anhidro. La mezcla de
reacción se mantiene a una temperatura comprendida entre
-50°C y -55°C, durante 10 minutos más y se elimina enton-
ces el exceso de cloruro de hidrógeno pasándole una corriente
de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se
filtra entonces y el material sólido se lava bien con penta-
25 no, y los filtrados combinados se evaporan a sequedad a
una temperatura inferior a 30°C, para producir un aceite
que se destila bajo presión reducida para dar el éter clo-
rometilbencílico.

30 C. Una suspensión de 132 g. de ciclopentadie-
niltalio en 200 ml. de éter anhidro se enfria a -20°C en

1 un baño de hielo seco-tetracloruro de carbono. A la mezcla
enfriada se le agregan bajo agitación y bajo atmósfera de
argón, durante un periodo de 15 minutos, 90 g. de éter clo-
rometilbencílico. La mezcla reaccionante se agita durante
5 3 1/2 horas a -20°C , se filtra entonces en un matraz de
filtración enfriado previamente a -78°C y el precipitado
sólido se lava con pentano frío (-78°C).

La disolución filtrada se agrega inmedia
tamente a una mezcla de 216 g. de α -cloroacrilonitrilo an-
hidro y 30 g. de fluoroborato cúprico anhidro, enfriada pre-
10 vamente a -78°C . La mezcla reaccionante se evapora a la
mitad de su volumen original a una temperatura no superior
a 0°C , y el concentrado se agita a 0°C , durante 48 horas.
La mezcla reaccionante se vierte entonces en 200 ml. de
una disolución saturada de cloruro de sodio y se extrae 3
15 veces con éter. Los extractos combinados se lavan con una
disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 200 ml.)
y una disolución saturada de cloruro de sodio (2 x 200 ml.)
se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo
presión reducida. El residuo resultante se purifica por
20 filtración a través de 100 g. de gel de sílice usando ben-
ceno como eluyente, obteniéndose así, el 2-cloro-2-ciano-
 Δ^5 -7-sin-benciloximetilbiciclo-(2.2.1) heptano puro [mez-
cla de (3) y (4), $\text{R}^5 = \text{bencilo}$].

PREPARACION 2

25 A una suspensión espesa, bien agitada, de
74,1 g. de ciclopentadieniltalio en 100 ml. de éter anhi-
dro enfriada de -20° a -22°C (temperatura interna) en un
baño de hielo seco-tetracloruro de carbono, bajo atmósfe-
ra de argón, se le agregan gota a gota, durante un periodo
30 de 15 minutos, 20,13 g. de éter clorometilmetílico, y la

1 suspensión se agita a una temperatura comprendida entre
-20° y -22°C, durante 7 horas. La mezcla reaccionante se
5 filtra entonces en un matraz pre-enfriado (-70°C, baño de
hielo seco-acetona) y el residuo de cloruro de talio se
lava con 3 porciones de 100 ml. de éter frío (-70°C). El
filtrado combinado se agrega, gota a gota, empleando un
embudo de separación provisto de enfriamiento con hielo
seco a una suspensión de 29,65 g. de tetrafluoroborato
cúprico en 87,5 g. de α -cloroacrilonitrilo anhidro mante-
nido a 0°C. Cuando la adición es completa se agita la mez-
10 cla en la obscuridad, a 0°C, durante 18 horas.

Se agregan entonces 100 ml. de una disolu-
ción saturada de cloruro de sodio y la mezcla de reacción
se extrae con éter. Los extractos etereos se lavan sucesi-
vamente con una disolución saturada de bicarbonato de so-
15 dio (2 x 100 ml.) y cloruro de sodio (2 x 100 ml.) y se se-
can sobre sulfato de magnesio. Por evaporación bajo presión
reducida a temperatura ambiente se obtiene el 2-cloro-2-
ciano- Δ^5 -7-sin-metoximetilbiciclo-(2.2.1)-heptano [mez-
cla de (3) y (4), R⁵ = Me] en forma de aceite claro, amari-
llo pálido.

20

PREPARACION 3.

A una disolución agitada de 100 g. de 2-
25 cloro-2-ciano- Δ^5 -7-sin-benciloximetilbiciclo-(2.2.1)-hep-
tano en 368 ml. de sulfóxido de dimetilo se le agrega, go-
ta a gota, durante un periodo de 15 minutos y bajo atmós-
fera de argón, una disolución caliente de 105,2 g. de hi-
dróxido de potasio en 52,6 ml. de agua. La mezcla reaccio-
nante se agita durante 28 horas a temperatura ambiente, se
diluye a 2 veces su volumen con agua helada y se extrae
30 varias veces con éter. El extracto orgánico combinado se

1 lava dos veces con una disolución saturada de carbonato de
sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta se-
quedad. El residuo se purifica por destilación a alto va-
cío (0,6 mm.) para dar la 7-sin-benciloximetil-2-norbor-
5 nen-5-ona (5, R⁵ = bencilo), homogénea en cromatografía en
placa fina.

Por el mismo procedimiento, pero usando 2-
cloro-2-ciano- Δ^5 -7-sin-metoximetilbicyclo-(2.2.1) hepta-
no en vez de 2-cloro-2-ciano- Δ^5 -7-sin-benciloximetilbi-
ciclo-(2.2.1)-heptano, se obtiene la 7-sin-metoximetil-2-
10 norbornen-5-ona (5, R⁵ = bencilo).

PREPARACION 4.

A una suspensión de 55 g. de ácido m-cloro-
15 perbenzoico y 43,5 g. de bicarbonato de sodio en 570 ml. de
cloruro de metileno anhidro se le agregan 57 g. de 7-sin-
benciloximetil-2-norbornen-5-ona, durante un periodo de
15 minutos y bajo agitación, manteniendo la temperatura a
25 °C, aproximadamente. La mezcla reaccionante se agita du-
rante 3 horas más y se diluye con cloruro de metileno. La
20 mezcla resultante se agita vigorosamente con 470 ml. de
solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se separa la
capa orgánica y se lava con disolución saturada de sulfi-
to de sodio. La fase acuosa se extrae con cloruro de meti-
leno y los extractos orgánicos combinados se secan sobre
sulfato de magnesio y se evaporan a sequedad bajo presión re-
25 ducida para dar el 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-sin-benciloximetilbi-
ciclo-(3.2.1) octano como un aceite homogéneo (6, R⁵ = ben-
cilo).

Por el mismo procedimiento pero usando 7-sin-
metoximetil-2-norbornen-5-ona, en lugar de 7-sin-bencilo-
ximetil-2-norbornen-5-ona se obtiene 2-oxa-3-oxo- Δ^5 -8-
30

1 sin-metoximetilbicyclo-(3.2.1)-octano ($6, R^5 = \text{Me}$).

PREPARACION 5.

5 A una disolución de 60 g. de 2-oxa-3-oxo-
 Δ^5 -8-sin-benciloximetilbicyclo-(3.2.1)-octano en 70 ml.
de metanol se le agrega una disolución de 30 g. de hidróxi-
do de sodio en 247 ml. de agua, a 0°C , y la mezcla resul-
tante se agita a temperatura ambiente, durante 3 horas. Se
10 evapora entonces el metanol a vacío a una temperatura in-
ferior a 30°C , se enfría a 0°C . y se extrae con éter para
eliminar los productos insaponificados. La fase acuosa se
neutraliza con dióxido de carbono y se trata inmediatamen-
te con una disolución de 188,1 g. de yodo y 369 g. de yod-
uro de potasio en 275 ml. de agua. La mezcla reaccionan-
te se agita durante 48 horas a 0°C y se diluye con una di-
15 solución de sulfito de sodio hasta decoloración completa.
Se satura entonces con tartrato doble sódico potásico y se
extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se se-
can sobre sulfato de magnesio y se evaporan a sequedad bajo
presión reducida. El residuo aceitoso se cristaliza de
éter-cloruro de metileno para dar la 1,2'-lactona del áci-
do ($2'\alpha, 4'\alpha$ -dihidroxi- $3'\beta$ -yodo- $5'\beta$ -benciloximetilciclo-
20 pent- $1'\alpha$ -il)-acético, en forma pura ($7, R^5 = \text{bencilo}, R^6 = \text{H}$).

25 Por el mismo procedimiento el 2-oxa-3-oxo-
 Δ^5 -8-sin-metoximetilbicyclo-(3.2.1)-octano se convierte en
la 1,2'-lactona del ácido ($2'\alpha, 4'\alpha$ -dihidroxi- $3'\beta$ -yodo-
 $5'\beta$ -metoximetilciclopent- $1'\alpha$ -il)-acético.

PREPARACION 6.

30 Una mezcla de 2,5 g. de la 1,2'-lactona

1 del ácido (2'α, 4'α -dihidroxi-3'β -yodo-5'β -benciloxi-
metilciclopent-1'α -il)-acético, 2,5 ml. de piridina y 5
5 ml. de anhídrido acético se mantiene a temperatura ambien-
te durante 30 minutos. Los disolventes se evaporan enton-
ces bajo presión reducida y el residuo se cristaliza de
éter, para dar la 1,2'-lactona del ácido (2'α -hidroxi-
4'α -acetoxi-3'β -yodo-5'β -benciloximetilciclopent-1'α -
il)-acético (7, R⁵ = bencilo, R⁶ = acetilo).

De forma similar, la 1,2'-lactona del
10 ácido (2'α, 4'α -dihidroxi-3'β -yodo-5'β -metoximetilci-
clopent-1'α -il)-acético se convierte en el correspondien-
te 4'-acetoxi- derivado.

Sustituyendo en el procedimiento an-
terior la 1,2'-lactona del ácido (2'α -4'α -dihidroxi-
3'β -yodo-5'β -benciloximetilciclopent-1'α -il)-acéti-
co por la 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α, 4'α -dihidroxi-
15 3'β -yodo-5'β -benciloximetilciclopent-1'α -il)-acético
obtenida como describieron E.J. Corey y col. en J. Am. Chem.
Soc., 93, 1491 (1971), se produce la 1,2'-lactona del ácido
1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-3'β -yodo-5'β -benciloxime-
tilciclopent-1'α -il)-acético (1'R-antímero de 7, R⁵ = ben-
20 cilo, R⁶ = acetilo).

Asimismo, la acetilación de la 1,2'-
lactona del ácido 1'R-(2'α, 4'α -dihidroxi-3'β -yodo-5'β -
metoximetilciclopent-1'α -il)-acético [obtenida como des-
cribieron E. J. Corey y col en J. Am. Chem. Soc., 92, 397
25 (1970)] , da lugar a la 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α -
hidroxi-4'α -acetoxi-3'β -yodo-5'β -metoximetilciclopent-
1'α -il)-acético (1'R-antímero de 7, R⁵ = metilo, R⁶ =
acetilo).

PREPARACION 7.

30 A una disolución de 6,2 g. de la 1,2'-lac-

1 tona del ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-3'β -yodo-5'β -
benciloximetilciclopent-1'α -il)-acético en 80 ml. de ben-
ceno anhidro (secado sobre tamices moleculares) se le agre-
gan 4,0 g. de hidruro de tri-n-butilestaño preparado de
5 acuerdo con el procedimiento de H. G. Kuivila y O. F. Beu-
mel, Jr. , J. Am. Chem. Soc., 83, 1216 (1961) y 20 mg. de
azobisisobutironitrilo. La mezcla se agita a 50°C, duran-
te 3 horas, luego el benceno se elimina por evaporación
bajo presión reducida, el residuo aceitoso se disuelve en
10 150 ml. de éter y la disolución eterea se lava varias ve-
ces con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 5%
y después con una disolución saturada de cloruro de sodio, se
seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a vacío. El resi-
duo se disuelve en hexano y se filtra a través de silicato de
magnesió sintético, vendido bajo la marca registrada de Flori-
sil por la Floridin Company, para eliminar los productos secun-
15 darios no polares y el filtrado se purifica por cromatogra-
fia en placa fina, usando como eluyente acetato de etilo-
hexano (60:40) para dar la 1,2'-lactona del ácido (2'α -
hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -benciloximetilciclopent-1'α -il)-
acético.

20 De forma similar, la 1,2'-lactona del
ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-3'β -yodo-5'β -metoxime-
tilciclopent-1'α -il)-acético, la

1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-3'β -
yodo-5'β -metoximetilciclopent-1'α -il)-acético, y
la

25 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-3'β -
yodo-5'β -benciloximetilciclopent-1'α -il)-acético,
se convierten, respectivamente en las:

1,2'-lactona del ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -
metoximetilciclopent-1'α -il)-acético,

30 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β

1 -metoximetilciclopent-1'α -il)-acético y
1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -
 benciloximetilciclopent-1'α -il)-acético.

5 PREPARACION 8.

A. A una suspensión prehidrogenada de
600 mg. de catalizador de carbón de paladio al 10 % en
20 ml. de acetato de etilo se le agregan 6 g. de la 1,2'-
lactona del ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -bencilo-
10 ximetilciclopent-1'α -il)-acético y la mezcla se agita ba-
 jo atmósfera de hidrógeno hasta que cesa la absorción de
 hidrógeno. Se filtra entonces el catalizador y se lava con
 acetato de etilo. Los filtrados orgánicos combinados se
 evaporan a sequedad bajo presión reducida y el residuo se
 purifica por cromatografía en placa fina, usando como elu-
15 yente hexano-acetato de etilo (30:70), para dar la 1,2'-
 lactona del ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -hidroxi-
 metilciclopent-1'α -il)-acético (8).

 De forma similar la 1,2'-lactona del
 ácido 1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -benciloximetil-
20 clopent-1'α -il)-acético se convierte en la 1,2'-lacto-
 na del ácido 1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -hidro-
 ximetilciclopent-1'α -il)-acético (1'R-antímero de 8).

B. Una disolución agitada de 15 g. de la
1,2'-lactona del ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -
25 metoximetilciclopent-1'α -il)-acético en 190 ml. de cloru-
 ro de metileno anhidro se enfría a -78°C en un baño de
 hielo seco-acetona, y se trata con 25 ml. de tribromuro de
 boro. La mezcla agitada se lleva rápidamente a 0°C y se man-
 tiene a esa temperatura durante 5 minutos. A la disolución
 resultante se le agregan entonces 270 ml. de éter para des-
30 componer el exceso de tribromuro de boro, manteniendo la

1 mezcla reaccionante a 0°C. Se vierte entonces sobre una
suspensión vigorosamente agitada de 95 g. de bicarbonato de
sodio en 500 ml. de una disolución saturada de tartrato do-
ble sódico potásico la capa orgánica se separa y la fase
5 acuosa se extrae con cloruro de metileno. Los extractos
orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se
evaporan a sequedad bajo presión reducida. El residuo se
purifica por cristalización de cloroformo para dar la 1,2'-
lactona del ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -hidroxi-
metilciclopent-1'α -il)-acético, idéntica a la obtenida
10 en la Parte A.

Usando la 1,2'-lactona del ácido 1'R-
(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -metoximetilciclopent-1'α -
il)-acético como material de partida se obtiene la 1,2'-lac-
tona del ácido 1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -hidroxi-
15 ximetilciclopent-1'α -il)-acético, idéntica a la obtenida
en la parte A.

C. A una suspensión de 60 g. de tierra dia-
tomea de infusorios (secada durante 24 horas a 105°C) y 60 g.
del complejo de trióxido de cromo-dipiridina (preparado co-
mo han descrito J. C. Collins y col. ,Tetrahedron Letters,
20 3363, (1968) en 800 ml. de cloruro de metileno anhidro, en-
friada a 0°C-2°C se le agregan bajo agitación 4,7 g. de la
1,2'-lactona del ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -
hidroximetilciclopent-1'α -il)-acético, disueltos en 500
ml. de cloruro de metileno y la mezcla se agita durante 20
minutos más, manteniendo la temperatura a 0°C, aproximada-
25 mente; se agregan entonces 20,8 g. de bisulfato de sodio y
la mezcla se agita durante 10 minutos más, los sólidos se
filtran y se lavan con cloruro de metileno. Los filtrados com-
binados se evaporan a sequedad bajo presión reducida, a una
temperatura inferior a 0°C, obteniéndose la 1,2'-lactona
30 del ácido (2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -formilciclo-

1 pent-1' α -il)-acético, A-I, en forma de aceite homogéneo.

De forma similar, la 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-5' β -hidroximetilciclopent-1' α -il)-acético se convierte en la 1,2'-lactona del ácido 1'R-(2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-5' β -formilciclopent-1' α -il)-acético (1'R-antímero de A-I).

EJEMPLO 1.

A. Preparación de 2-oxo-n-alkilfosfonatos de dimetilo. Una disolución de 100 g. de metilfosfonato de dimetilo en 670 ml. de tetrahidrofurano anhidro se enfría a -78°C bajo una atmósfera de argón. A la disolución fría se le agregan bajo agitación, gota a gota y bajo atmósfera de argón, 495 ml. de una disolución 0,1 molar de n-butil litio en tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura a -70°C. Cuando se termina la adición, la mezcla reaccionante se mantiene bajo las mismas condiciones por 10 minutos adicionales, se agrega entonces cuidadosamente una disolución de 58 ml. de caproato de metilo disueltos en 187 ml. de tetrahidrofurano, manteniendo la temperatura a -78°C. La mezcla reaccionante se agita durante 2 horas a -78°C y después durante 4 horas a temperatura ambiente. El exceso de base se neutraliza con ácido acético y el disolvente se evapora a alto vacío. El residuo se disuelve en éter-agua (1:1, 950 ml. de cada uno), se separa la fase etérea, se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora el éter y el residuo se purifica por destilación a vacío, obteniéndose el 2-oxoheptilfosfonato de dimetil puro.

De forma similar, pero usando n-butanoato de metilo, n-pentanoato de metilo, n-heptanoato de etilo, n-octanoato de etilo y n-decanoato de metilo en vez de caproato de metilo se obtienen, respectivamente, 2-oxo-

1 pentilfosfonato de dimetilo, 2-oxohexilfosfonato de dime-
tilo, 2-oxo-octilfosfonato de dimetilo, 2-oxonilfosfonato
de dimetilo y 2-oxo-undecilfosfonato de dimetilo.

5 B. A una suspensión de 1,8 g. de hi-
druro de sodio (lavado previamente con pentano, bajo ar-
gón) en 200 ml. de dimetoxietano recién destilado de ---
hidruro de litio y aluminio, se agrega, bajo agitación y
bajo atmósfera de argón, una disolución de 8,1 g. de 2-
oxoheptilfosfonato de dimetilo en 100 ml. de dimetoxietano
anhidro. La mezcla reaccionante se agita durante 30 minu-
10 tos a temperatura ambiente y se le agregan 4,5 g. de la
1,2'-lactona del ácido 1'R-(2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -
formilciclopent-1'α -il)-acético, disuelta en 120 ml. de
dimetoxietano. La mezcla reaccionante se agita a tempera-
tura ambiente 2 horas más, se neutraliza entonces cuida-
dosamente con ácido acético (a pH 7) y se evapora a se-
15 quedad bajo presión reducida a una temperatura inferior a
30°C. El residuo sólido se purifica por cromatografía usan-
do una placa de sílice de 80 x 20 cm. y una mezcla de ben-
ceno-dioxano (90:10) como eluyente, para obtener la 1,2'-
lactona del ácido 1'R- [2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-5'β -
20 (3"-oxo-oct-1"(t)-en-1"-il)ciclopent-1'α -il] -acético
(II, R = nC₅H₁₁), 1,2'-lactona del ácido [2'α -hidroxi-5'
(3"-oxo-oct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1'α -il)-acéti-
co (III, R = nC₅H₁₁) y una pequeña cantidad de 2-oxohep-
tilfosfonato del dimetilo.

25 Análogamente, pero empleando 2-oxopen-
tilfosfonato de dimetilo, 2-oxohexilfosfonato de dimetilo,
2-oxo-octilfosfonato de dimetilo, 2-oxonilfosfonato de
dimetilo y 2-oxo-undecilfosfonato de dimetilo, en vez de
2-oxoheptilfosfonato de dimetilo se obtienen; respectivamente
1,2'-lactona del ácido 1'R- [2'α -hidroxi-4'α -acetoxi-
30 5'β -(3"-oxohex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il] -

- 1 acético y
1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-5'-(3"-oxohex-
1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1' α -il] -acético;
- 5 1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-
5' β -(3"-oxohept-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1' α -il] -
acético y
1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-5'-(3"-oxohept-
1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1' α -il] -acético;
- 10 1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-
5' β -(3"-oxonon-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1' α -il] -
acético y
1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-5'-(3"-oxonon-1"
(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1' α -il] -acético;
- 15 1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-
5' β -(3"-oxododec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1' α -il] -
acético y
1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-5'-(3"-oxododec-1"
(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1' α -il] -acético; y
1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-
5' β -(3"-oxododec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1' α -il] -
acético y
- 20 1,2'-lactona del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-5'-(3"-oxododec-
1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1' α -il] -acético.
- 25 Asimismo, partiendo de la 1,2'-lacto-
na del ácido (2' α -hidroxi-4' α -acetoxi-5' β -formilciclo-
pent-1' α -il)-acético forma racémica, se obtienen los co-
rrespondientes racematos, en lugar de los $1'R$ -antímeros,
mencionados anteriormente.

EJEMPLO 2

30 Una disolución de 1,1 g. de la 1,2'-lacto-
na del ácido $1'R$ - [2' α -hidroxi-5'-(3"-oxo-oct-1"(t)-en-

1 1"-il)-ciclopent-4'-en-1'α -il] -acético en 40 ml. de diglime se calienta a la temperatura de ebullición y se destilan aproximadamente 10 ml. para eliminar humedad. A la disolución de reflujos agitada se le agregan, gota a gota
5 y bajo destilación continua, 22 g. de clorodifluoracetato de sodio, disuelto en 40 ml. de diglime. Cuando se termina la adición, la mezcla reaccionante se refluje durante 10 minutos más. Después se evapora a sequedad bajo presión reducida, el residuo aceitoso se disuelve en cloruro de metileno y se filtra a través de alúmina. El filtrado se
10 evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en placa fina, usando hexano-acetato de etilo (60:40) como eluyente, para obtener dos difluorometileno compuestos isómeros, a saber, 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α , 5'α -difluorometileno-5'β -(3"-oxo-oct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il] -acético (IV, R = nC₅H₁₁) y la 1,2'-
15 lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β , 5'β -difluorometileno-5'β -(3"-oxo-oct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il] -acético (IV-A, R = nC₅H₁₁), que se recristalizan de cloruro de metileno-éter dietílico y éter dietílico-hexano, respectivamente.

20 Por el mismo método, partiendo de
1,2'-lactona del ácido 1'R- [2'α -hidroxi-5'-(3"-oxohex-
1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1'α -il] -acético,
1,2'-lactona del ácido 1'R- [2'α -hidroxi-5'-(3"-oxohept-
25 1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1'α -il] -acético,
1,2'-lactona del ácido 1'R- [2'α -hidroxi-5'-(3"-oxonon-
1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1'α -il] -acético,
1,2'-lactona del ácido 1'R- [2'α -hidroxi-5'-(3"-oxodec-
30 1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1'α -il] -acético y

- 1 1,2'-lactona del ácido 1'R- [2'α -hidroxi-5'-(3"-oxododec-
1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-4'-en-1'α -il] -acético,
se obtienen, respectivamente:
- 5 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α,5'α -difluoro-
metilen-5'β -(3"-oxohex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -
il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β,5'β -difluoro
metilen-5'α -(3"-oxohex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acético;
- 10 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α,5'α -di-
fluorometilen-5'β -(3"-oxohept-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1'α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β,5'β -difluoro
metilen-5'α -(3"-oxohept-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acético;
- 15 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α,5'α -difluo-
rometilen-5'β -(3"-oxonon-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β,5'β -difluo-
rometilen-5'α -(3"-oxonon-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acético;
- 20 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α,5'α -difluo-
rometilen-5'β -(3"-oxododec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β,5'β -difluo-
rometilen-5'α -(3"-oxododec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acético; y
- 25 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α,5'α -difluo-
rometilen-5'β -(3"-oxododec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β,5'β -difluo-
rometilen-5'α -(3"-oxododec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acético.
- 30

1 De forma similar, partiendo de la 1,2'-
lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β ,5'β -difluorome-
tilen-5'α -(3"-oxo-pct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il] -
acético, se obtiene una mezcla de la 1,2'-lactona del áci-
do 1'S- [2'α -hidroxi-4'β ,5'β -difluorometilen-5'α -(3"α -
5 hidroxioxt-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il] -acético
(V-C, R = nC₅H₁₁) y la 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -
hidroxi-4'β ,5'β -difluorometilen-5'α -(3"β -hidroxioct-
1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il] -acético (V-D, R = nC₅
H₁₁), que se separa en los isómeros individuales por cro-
matografía de capa fina.

10 Asimismo, los 3"-oxo compuestos restan-
tes, obtenidos en el Ejemplo 3 se convierten en los corres-
pondientes 3"-hidroxi derivados, a saber:

15 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluoro-
rometilen-5'β -(3"α -hidroxihex-1"(t)-en-1"-il)-ci-
clopent-1'α -il] -acético y

1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluoro
metilen-5'β -(3"β -hidroxihex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent
-1'α -il] -acético;

20 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidróxi-4'α ,5'α -difluoro-
rometilen-5'β -(3"α -hidroxihsept-1"(t)-en-1"-il)-
ciclopent-1'α -il] -acético y

1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluoro-
rometilen-5'β -(3"β -hidroxihsept-1"(t)-en-1"-il)-
ciclopent-1'α -il] -ácetico;

25 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluoro-
rometilen-5'β -(3"α -hidroxinon-1"(t)-en-1"-il)-ci-
clopent-1'α -il] -acético y

1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluoro-
rometilen-5'β -(3"β -hidroxinon-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1'α -il] -acético;

30 1,2'-lactona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluoro

- 1 metilen-5' β -(3" α -hidroxidec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1' α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' α ,5' α -difluoro-
rometilen-5' β -(3" β -hidroxidec-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético;
- 5 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' α ,5' α -difluoro-
metilen-5' β -(3" α -hidroxidodec-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' α ,5' α -difluoro-
metilen-5' β -(3" β -hidroxidodec-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético;
- 10 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluoro-
metilen-5' α -(3" α -hidroxihex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1' α -il] -acético y 1,2'
- 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluoro-
metilen-5' α -(3" β -hidroxihex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1' α -il] -acético;
- 15 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluoro-
metilen-5' α -(3" α -hidroxihépt-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluoro-
metilen-5' α -(3" β -hidroxihépt-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético;
- 20 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluoro-
metilen-5' α -(3" α -hidroxinon-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluoro-
metilen-5' α -(3" β -hidroxinon-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético;
- 25 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluoro-
metilen-5' α -(3" α -hidroxidec-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético y
- 1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluoro-
- 30

1 rometilen-5' α -(3" β -hidroxidec-1"-(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1' α -il] -acético;
1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluo-
rometilen-5' α -(3" α -hidroxidodec-1"-(t)-en-1"-il)-
5 ciclopent-1' α -il] -acético y
1,2'-lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluo-
rometilen-5' α -(3" β -hidroxidodec-1"-(t)-en-1"-il)-
ciclopent-1' α -il] -acético.

10 Cuando se usan mezclas racémicas
en lugar de los 1'S-antímeros como materiales de partida
se producen los correspondientes racematos en lugar de los
compuestos 1'S-antímeros, mencionados anteriormente.

EJEMPLO 4.

15 A una disolución de 2 g. de la 1,2'-
lactona del ácido 1'S-[2' α -hidroxi-4' α ,5' α -difluorome-
tilen-5' β (3" α -hidroxioct-1"-(t)-en-1"-il)-ciclopent-1' α -
il] -acético en 20 ml. de cloruro de metileno se le agre-
gan 2^u mg. de ácido p-toluensulfónico y 2 ml. de dihidro-
pirano recién destilado. La mezcla reaccionante se agita a
20 temperatura ambiente durante 15 minutos; agregándose algu-
nas gotas de piridina y se diluye con éter.

La disolución eterea se lava con 100
ml. de una disolución acuosa de cloruro de sodio al 50 % y
luego con una disolución acuosa saturada de cloruro de so-
dio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de
25 magnesio y se evapora hasta sequedad bajo presión reduci-
da a, aproximadamente, 0°C. El residuo aceitoso se purifi-
ca por cromatografía en capa fina, usando cloroformo-meta-
nol (9:1) como eluyente, para producir así la 1,2'-lac-

30

1 tona del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α , 5'α -difluorometil-
len-5'β -(3"α -tetrahidropiraniioxioct-1"(t)-en-1"-il)-
ciclopent-1'α -il] -acético puro (VI-A, R = nC₅H₁₁).

5 Por el mismo método, la 1,2'-lactona
del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β , 5'β -difluorometilen-
5'α -(3"α -hidroxiocet-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il]
-acético se convierte en el correspondiente 3"-tetrahidro-
piraniléter (VI-C, R = nC₅H₁₁).

10 De forma similar, los compuestos res-
tantes obtenidos en el ejemplo 3 se convierten en los co-
rrespondientes 3"-tetrahidropiraniléteres.

EJEMPLO 5.

15 Se disuelve 1 g. de la 1,2'-lactona
del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'α , 5'α -difluorometilen-
5'β -(3"α -tetrahidropiraniioxioct-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1'α -il] -acético en 20 ml. de tolueno anhidro. La di-
solución se enfría a -60°C y a la disolución fría se le
agrega una disolución de 650 mg. de hidruro de disobutil-
aluminio en 2,7 ml. de tolueno anhidro, agitando la mezcla
20 reaccionante a -60°C durante 15 minutos. Se diluye enton-
ces con metanol hasta que cesa la evolución de gas, la mez-
cla se agita durante 15 minutos más a temperatura ambiente
y diluye con éter. Se separa entonces la fase orgánica, se
lava con una disolución saturada de cloruro de sodio, se
seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a
25 0°C, aproximadamente, para producir el 1'S- [2'α -hidroxi-
4'α , 5'α -difluorometilen-5'β -(3"α -tetrahidropiraniioxio-
oct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il] -acetaldehído 1,2'-
hemiacetal (VII-A, R = nC₅H₁₁).

30 Por el mismo método, la 1,2'-lactona
del ácido 1'S- [2'α -hidroxi-4'β , 5'β -difluorometilen-

1 5'α -(3" α -tetrahidropiraniioxioct-1"(t)-en-1"-il)-ciclo-
pent-1'α -il] -acético se convierte en el 1'S- [2'α -hidro-
xi-4'β ,5'β -difluorometilen-5'α -(3" α -tetrahidropira-
niloxioct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1'α -il] -acetaldehi-
do 1,2'-hemiacetal (VII-C, R = nC₅H₁₁).

5 De forma similar, se producen los com-
puestos siguientes, partiendo de las correspondientes lac-
tonas:

10 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluorometilen-5'β -(3" β -
tetrahidropiraniioxioct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal (VII-B, R =
nC₅H₁₁),

1'S- [2'α -hidroxi-4'β ,5'β -difluorometilen-5'α -(3" β -
tetrahidropiraniioxioct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal (VII-D, R =
nC₅H₁₁),

15 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluorometilen-5'β -(3" α -
tetrahidropiraniioxihex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,

1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluorometilen-5'β -(3" α -
tetrahidropiraniioxihept-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,

20 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluorometilen-5'β -(3" α -
tetrahidropiraniioxinon-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,

1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluorometilen-5'β -(3" α -
tetrahidropiraniioxidec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,

25 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluorometilen-5'β -(3" α -
tetrahidropiranioxidodec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,

1'S- [2'α -hidroxi-4'β ,5'β -difluorometilen-5'α -(3" α -
tetrahidropiraniioxihex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-

30

- 1 1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,
1'S- [2'α hidroxio-4'β, 5'β -difluorometilen-5'α -(3" α -
 tetrahidropiranihoxihept-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
 1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,
5 1'S- [2'α -hidroxio-4'β, 5'β -difluorometilen-5'α -(3" α -
 tetrahidropiranihoxinon-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
 1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,
1'S- [2'α -hidroxio-4'β, 5'β -difluorometilen-5'α -(3" α -
 tetrahidropiranihoxidec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
 1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal
10 1'S- [2'α -hidroxio-4'β, 5'β -difluorometilen-5'α -(3" α -
 tetrahidropiranihoxidodec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
 1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,
1'S- [2'α -hidroxio-4'α, 5'α -difluorometilen-5'β -(3" β -
 tetrahidropiranihoxihex-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
 1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,
15 1'S- [2'α -hidroxio-4'α, 5'α -difluorometilen-5'β -(3" β -
 tetrahidropiranihoxidec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
 1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,
1'S- [2'α -hidroxio-4'β, 5'β -difluorometilen-5'α -(3" β -
 tetrahidropiranihoxihept-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
 1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal,
20 1'S- [2'α -hidroxio-4'β, 5'β -difluorometilen-5'α (3" β -
 tetrahidropiranihoxidodec-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
 1'α -il)] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal.

25 Asimismo, pero usando compuestos racé-
 micos en lugar de 1'S-antímeros, se producen los corres-
 pondientes racematos de los compuestos mencionados anterior-
 mente.

EJEMPLO 6.

30 Una suspensión agitada de 440 mg. de

1 hidruro de sodio en 5 ml. de sulfóxido de dimetilo anhidro
se calienta a 80°C durante media hora, bajo una atmósfera
de argón; 1,4 ml. de la disolución resultante se agregan a
5 una disolución de 380 mg. de bromuro del ácido 5-trifenilfos-
foniopentanoico seco en 0,8 ml. de sulfóxido de dimetilo
anhidro, bajo atmósfera de argón y bajo agitación. La mezcla
reaccionante se agita durante 5 minutos, y se le agregan
150 mg. del 1'S- [2'α -hidroxi-4'α ,5'α -difluorometilen-
5'β -(3" α -tetrahidropiraniioxioct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-
1'α -il] -acetaldehido 1,2'-hemiacetal disuelto en 1 ml. de
10 sulfóxido de dimetilo, y la mezcla reaccionante se agita a
temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eva-
pora entonces bajo presión reducida a una temperatura infe-
rior a 35°C y el residuo se disuelve en 10 ml. de agua. Los
productos neutros se extraen con acetato de etilo-éter (1:1)
15 (4 x 4 ml.) La fase acuosa se acidifica con una disolución
acuosa saturada de ácido oxálico a pH 2, y se extrae varias
veces con una mezcla de pentano-éter (1:1). Los extractores
orgánicos combinados se lavan con una disolución acuosa sa-
turada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magne-
sio y se evaporan a sequedad a una temperatura inferior a
20°C. La purificación del residuo por cromatografía en pla-
ca fina usando cloroformo-metanol (9:1) como eluyente, pro-
duce el ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-
15 α -tetrahidropiraniioxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico pu-
ro (VIII-A, R = nC₅H₁₁).

25 El bromuro del ácido 5-trifenilfos-
foniopentanoico usado como reactivo se preparaba por reflu-
jo de una mezcla de 9,5 g. de ácido 5-bromopentanoico, 14,4
g. de trifenilfosfina y 100 ml. de acetonitrilo, durante
70 horas, aproximadamente. El material insoluble se separa
por filtración y el filtrado se concentra a un volumen redu-
cido. El producto se cristaliza agregando éter, y se purifica
30

1 adicionalmente por dos recristalizaciones sucesivas de acet-
tonitrilo-éter.

De forma similar, partiendo de los correspondientes lactoles obtenidos en el Ejemplo 5, se producen los derivados del ácido prostadienoico siguientes:

5 ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-12 α ,prosta-5-cis,13-trans-dienoi-
co (VIII-C, R = nC₅H₁₁),

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -tetra-
hidropirani-12 α ,prosta-5-cis,13-trans-dienoico
10 (VIII-B, R = nC₅H₁₁),

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -tetra-
hidropirani-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoi-
co)VIII-D, R= nC₅H₁₁),

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-
15 dienoico,

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-20-norprosta-5-cis,13-trans-die-
noico,

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-20-metilprosta-5-cis,13-trans-
20 dienoico,

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-20-etilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico,

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-20-butilprosta-5-cis,13-trans-die-
25 noico,

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-20-bisnor-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico,

ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -tetra-
30 hidropirani-20-bisnor-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,

1 trahidropirani-oxi-20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-trans
-dienoico.

ácido 8 \underline{S} -9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -te-
trahidropirani-oxi-20-metil-12 α -prosta-5-cis,13-
5 trans-dienoico,

ácido 8 \underline{S} -9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-oxi-20-etil-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico,

10 ácido 8 \underline{S} -9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-oxi-20-butil-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico,

ácido 8 \underline{S} -9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-oxi-20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-
dienoico,

15 ácido 8 \underline{S} -9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-oxi-20-etilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico,

ácido 8 \underline{S} -9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-oxi-20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico y

20 ácido 8 \underline{S} -9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-oxi-20-butil-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico.

Asimismo, partiendo del [2' α -hidro-
xi-4' α ,5' α -difluorometilen-5' β -(3" α -tetrahidropirani-
oxi-oct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-1' α -il] -acetaldehído he-
miacetal racémico, se obtiene el ácido 9 α -hidroxi-11 α ,
25 12 α -difluorometilen-15 α -tetrahidropirani-oxiprosta-5-
cis,13-trans-dienoico racémico.

EJEMPLO 7.

A. Una disolución de 100 mg. del ácido

30

1 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetrahi-
dropiraniioxiprost-5-cis,13-trans-dienoico en 4 ml. de ace-
5 tona purificada se enfria a -10°C y se trata bajo atmósfera de
nitrógeno y con agitación con 0,15 ml. de una disolución
de cromo con 23 ml. de ácido sulfúrico concentrado y dilu-
yendo con agua a 100 ml.). La mezcla reaccionante se agita
durante 30 minutos más a -10°C , se agregan entonces 0,15 ml.
de isopropanol para destruir el exceso de reactivo, y la
mezcla se diluye con acetato de etilo. La disolución se la-
10 va inmediatamente tres veces con una disolución de cloruro
de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a
sequedad bajo presión reducida para dar el ácido 8R-9-ceto-
11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetrahidropiraniioxipros-
ta-5-cis,13-trans-dienoico (IX-A, R = nC_5H_{11}), que se puri-
fica por cromatografía en placa fina, usando cloroformo-me-
15 tanol (9:1) como eluyente.

B. Una mezcla de 173 mg. del ácido 8R-9-
ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetrahidropirani-
oxiprost-5-cis,13-trans-dienoico, 0,45 ml. de tetrahidrofuro-
20 rano y 4,5 ml. de ácido acético acuoso al 65% se agita a
 40°C durante 4 horas, se enfria a 0°C y evapora a sequedad
bajo presión reducida; el residuo aceitoso se purifica por
cromatografía en placa fina, usando cloroformo-metanol (9:1)
como eluyente, produciendo así el ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -
difluorometilen-15 α -hidroxiprost-5-cis,13-trans-dienoico
puro (X-A, R = nC_5H_{11}).

25 En otro experimento, la mezcla reaccionan-
te se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas, ob-
teniendo los mismos resultados.

Repetiendo los procedimientos descritos
en las Partes A y B, de este ejemplo, usando como materia-
les de partida los compuestos restantes obtenidos en el Ejem-
30

- 1 plo 6, se obtienen como productos finales, respectivamente:
ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (X-C, R = nC₅H₁₁),
ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
5 prosta-5-cis,13-trans-dienoico (X-B, R = nC₅H₁₁),
ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (X-D, R = nC₅H₁₁),
ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
10 20-norprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-metilprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-etilprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
15 ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-butylprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-bisnor-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
20 ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-metil-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-etil-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-butyl-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
25 ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-etilprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
30 20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y

1 ácido 8R-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-butiril-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico.

Asimismo, partiendo del ácido
9 α -hidroxi-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -tetrahidro-
5 piraniloxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico, racémico se obtie-
ne como producto final el ácido 9-ceto-11 α , 12 α -difluoro-
metilen-15 α -hidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico.

EJEMPLO 8.

10 Se disuelven 15 mg. del ácido 8S-9 α -
hidroxi-11 α , 12 α - difluorometilen-15 α -tetrahidropira-
niloxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico en una mezcla de 2 ml.
de benceno y 3 ml. de acetona, conteniendo 5 mg. de tris-
(trifenilfosfina) clorodio, a temperatura ambiente. La mez-
15 cla resultante se agita en una atmósfera de hidrógeno y se
separan fracciones en intervalos periódicos. Dichas fracciones
se esterifican con diazometano y se analizan por cromatografía
líquida de gases para determinar cuando ha sido completa la
hidrogenación. Cuando se determina que ésta ha sido esen-
cialmente completa (ca. 6 horas), la mezcla reaccionante se
20 aplica en placas preparativas (G) de gel de sílice impreg-
nadas de nitrato de plata al 20% en peso desarrollando con
cloroformo-metanol-ácido acético-agua en una proporción de
95:75:1:0,6 partes en volumen. La zona correspondiente al
compuesto monoinsaturado deseado se eluye con una mezcla de
cloroformo y metanol 90:10, en volumen, produciendo el áci-
do 8S-9 α -hidroxi-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -tetra-
25 hidropiraniloxiprosta-13-trans-enoico puro (XI-A, R=nC₅H₁₁).

Asimismo, siguiendo el mismo
procedimiento, usando como materiales de partida los corres-
pondientes derivados del ácido prosta-5-cis,13-trans-dienoico
30 co obtenidos en el Ejemplo 6, se preparan, respectivamente,

- 1 los compuestos siguientes:
- ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-12 α -prost-13-trans-enoico
(XI-C, R = nC₅H₁₁),
- 5 ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-loxi-12 α -prost-13-trans-enoico (XI-B, R=
nC₅H₁₁),
- ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-loxi-12 α -prost-13-trans-enoico
(XI-D, R = nC₅H₁₁),
- 10 ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-loxi-20-bisnorprost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-20-norprost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-20-metilprost-13-trans-enoico,
- 15 ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-20-etilprost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-20-butilprost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-20-bisnor-12 α -prost-13-trans-
enoico,
- 20 ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-20-nor-12 α -prost-13-trans-
enoico,
ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-20-metil-12 α -prost-13-trans-
enoico,
- 25 ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -
tetrahidropirani-loxi-20-etil-12 α -prost-13-trans-
enoico,
- 30 ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -

1 tetrahidropirani-loxi-20-but-il-12 α -prost-13-trans-
enoico,
ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-loxi-20-bisnorprost-13-trans-enoico,
5 ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-loxi-20-etilprost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -
tetrahidropirani-loxi-20-nor-12 α -prost-13-trans-
enoico,
ácido 8S-9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -
10 tetrahidropirani-loxi-20-but-il-12 α , -prost-13-trans-
enoico,

Asimismo, el ácido 9 α -hidroxi-
11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetrahidropirani-loxi-pros-
ta-5-cis,13-trans-dienoico racémico, se convierte en el ácido
9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetrahidropi-
15 rani-loxi-prost-13-trans-enoico racémico.

EJEMPLO 9.

A una disolución de 100 mg. del ácido
20 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprosta-5-cis
13-trans-dienoico en 5 ml. cloruro de metileno se le agrega
1 ml. de una disolución eterea de diazometano y la mezcla
reaccionante se mantiene a temperatura ambiente durante 30
minutos. Los disolventes y el exceso de reactivo se eliminan
bajo presión reducida, para dar el éster metílico del ácido
25 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprosta-
5-cis,13-trans-dienoico,

De forma similar los compuestos
restantes del ácido prostadienoico obtenidos en el ejemplo
7, se convierten en los correspondientes ésteres metílicos.

30

EJEMPLO 10.

Una disolución de 100 mg. del éster metílico del ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprostá-5-cis,13-trans-dienoico en 5 ml. de metanol se enfria a 0°C y se trata con 50 mg. de borohidruro de sodio; la mezcla reaccionante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se evapora a sequedad bajo presión reducida, se agrega agua al residuo aceitoso y el producto se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico y agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de cloruro de metileno-acetato de etilo para dar así el éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxiprostá-5-cis,13-trans-dienoico (XII-A, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) y éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxiprostá-5-cis,13-trans-dienoico (XIII-A, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) en cantidades aproximadamente iguales.

De forma similar, partiendo de los correspondientes ésteres metílicos de los compuestos de ácidos 9-ceto prostadienoicos del Ejemplo 7, se producen:

éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxiprostá-5-cis,13-trans-dienoico (XII-B, R = nC₅H₁₁); R⁴ = Me) y

éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxiprostá-5-cis,13-trans-dienoico (XIII-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me);

éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxiprostá-5-cis,13-trans-dienoico (XII-C, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) y

- 1 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico (XIII-C, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me);
- 5 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 α , 15 β -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico (XIII-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) y
- éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 β , 15 β -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico (XIII-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me);
- 10 éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-
dienoico y
- éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-
dienoico;
- 15 éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-norprosta-5-cis,13-trans-
dienoico y
- éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-norprosta-5-cis,13-trans-
dienoico;
- 20 éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-metilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico y
- éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-metilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico;
- 25 éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-etilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico y
- éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-etilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico;
- 30

- 1 éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-butilprosta-5-cis, 13-trans-
dienoico y
- 5 éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-butilprosta-5-cis-13-trans-
dienoico;
- éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-bisnor-12 α -prosta-5-cis,
13-trans-dienoico y
- 10 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-bisnor-12 α -prosta-5-cis,
13-trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-nor-12 α -prosta-5-cis, 13-
trans-dienoico y
- 15 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-nor-12 α -prosta-5-cis, 13-
trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-metil-12 α -prosta-5-cis, 13-
trans-dienoico y
- 20 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-metil-12 α -prosta-5-cis,
13-trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-etil-12 α -prosta-5-cis, 13-
trans-dienoico y
- 25 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-etil-12 α -prosta-5-cis, 13-
trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-butil-12 α -prosta-5-cis,
13-trans-dienoico y
- 30

- 1 éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-butil-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico;
- 5 éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-
dienoico y
- 10 éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-etilprosta-5-cis,13-trans-die-
noico y
- 15 éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 β -dihidroxi-20-etilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico;
- 15 éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico y
- 20 éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 β -dihidroxi-20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico;
- 20 éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-butil-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico y
- 25 éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 β -dihidroxi-20-butil-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico.
- 25 Asimismo, partiendo del éster metí-
lico del ácido 9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -
hidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico, se obtiene
el éster metílico del ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico
y el éster metílico del ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-
- 30

1 9 β , 15 α -dihidroxi-prosta-5-cis, 13-trans-dienoico racémi-
co.

EJEMPLO 11.

5 Se disuelven 20 mg. del éster metí-
lico del ácido 8 \underline{S} -11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -
dihidroxi-prosta-5-cis, 13-trans-dienoico en una mezcla de
2 ml. de metanol, 2 ml. de agua y 90 mg. de carbonato de
10 potasio. La mezcla reaccionante se mantiene a 40°C durante
16 horas, bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregan en-
tonces 10 ml. de agua y la mezcla reaccionante se evapora
bajo presión reducida a la mitad del volumen.

15 Se acidifica después con ácido
clorhídrico 2N a pH 2 y extrae varias veces con acetato de
etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre
sulfato de sodio y evaporan a sequedad bajo presión reduci-
da para dar el ácido 8 \underline{S} -11 α , 12 α -difluorometilen-9 α ,
15 α -dihidroxi-prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XII-A, R =
nC₅H₁₁; R⁴ = H).

20 De forma similar, los compuestos de
ésteres metílicos del ácido prostadienoico restantes obte-
nidos en el Ejemplo 10, se convierten en los ácidos libres
correspondientes, v.g.:

ácido 8 \underline{S} -11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-
prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XII-B, R = nC₅H₁₁ ;
R⁴ = H),

25 ácido 8 \underline{S} -11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-
12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XII-C, R = nC₅H₁₁
R⁴ = H),

30 ácido 8 \underline{S} -11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-
12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XII-D, R =
nC₅H₁₁ ; R⁴ = H),

- 1 ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XIII-A, R = nC₅H₁₁;
R⁴ = H),
- 5 ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 β -dihidroxi-
prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XIII-B, R = nC₅H₁₁;
R⁴ = H),
- ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XIII-C, R =
nC₅H₁₁, R⁴ = H),
- 10 ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-9 β ,15 β -dihidroxi-
12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XIII-D, R =
nC₅H₁₁; R⁴ = H),
- ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
20-birnorprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
20-etilprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- 15 ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
20-metil-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico, y
- ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
20-etil-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico.
- 20

EJEMPLO 12.

25 A una disolución de 80 mg. del ácido
8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprosta-
5-cis,13-trans-dienoico en 2 ml. de metanol anhidro se le
agregan a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón,
0,22 ml. de una disolución 2N de metóxido de sodio en meta-
nól. La mezcla reaccionante se mantiene bajo las mismas con-
diciones durante 25 minutos, después se acidifica con áci-
do clorhídrico diluido a pH 2 y se extrae con acetato de eti-

30

1 lo. El extracto orgánico se lava con una disolución satura-
da de cloruro de sodio al 50%, se seca sobre sulfato de magne
sio y se evapora a sequedad bajo presión reducida. La purifica
ción del residuo por cromatografía en placa fina, usando
5 una mezcla de cloruro de metileno-éter-ácido acético (58:
40:2) da el ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-
15 α -hidroxi-8 β -prosta-5-cis-13-trans-dienoico puro.
(XIV-A, R = nC₅H₁₁).

De forma similar, pero usando como
materiales de partida los correspondientes 8R-9-ceto- com-
puestos obtenidos en el Ejemplo 7, se producen los 8S-anti-
meros siguientes:

10 ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XIV-C, R =
nC₅H₁₁),

15 ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XIV-B, R =nC₅H₁₁)

ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XIV-D,
R = nC₅H₁₁),

20 ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-bisnor-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-nor-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-metil-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

25 ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-etil-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-butil-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-bisnor-8 β -12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

30 ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-

1 20-nor-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,
ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-metil-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,
ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
5 20-etil-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,
ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-butil-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,
ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-bisnor-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,
ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
10 20-etil-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,
ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-nor-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico, y
ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-butil-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico.

15 Asimismo, el ácido 9-ceto-11 α , 12 α -
difluorometilen-15 α -hidroxiprosta-5-cis, 13-trans-dienoico
racémico, se convierte en el ácido 9-ceto-11 α , 12 α -difluo-
rometilen-15 α -hidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico
racémico.

20 EJEMPLO 13.

 De acuerdo con el método del Ejemplo
9, el ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hi-
droxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico se convierte en
su éster metílico.

25 Una disolución de 100 mg. del éster
metílico del ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-
15 α -hidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico en 5 ml.
de metanol se enfría a 0°C y se trata con 50 mg. de borohidru-
ro de sodio; la mezcla reaccionante se agita durante 30 mi-
30 nutos a temperatura ambiente; después se agrega agua y el

1 producto se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con una disolución diluida de ácido clorhídrico y agua a neutralidad, se seca y se evapora a sequedad al vacío.
5 El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de cloruro de metileno-acetato de etilo para obtener así el éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometileno-9 α , 15 α -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XV-A, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) y éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometileno-9 β , 15 α -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XVI-A, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me).
10

Asimismo similar, los 8S-9-ceto compuestos restantes del Ejemplo 12, se esterifican con diazometano y después se reducen con borohidruro de sodio, para dar, respectivamente, éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometileno-9 α , 15 β -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XV-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) y éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometileno-9 β , 15 β -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XVI-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me);
15

éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometileno-9 α , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XV-C, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) y éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometileno-9 β , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XVI-C, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me);
20

éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometileno-9 α , 15 β -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XV-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) y
25

éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometileno-9 β , 15 β -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico (XVI-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me);
30

éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometileno-

- 1 9 α ,15 α -dihidroxi-20-bisnor-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y
éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-bisnor-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico;
- 5 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-nor-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y
éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-nor-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico;
- 10 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-metil-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y
éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-metil-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico;
- 15 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-etil-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y
éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-etil-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico;
- 20 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-butil-8 β -prost.,-5-cis,13-trans-dienoico y
éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,
15 α -dihidroxi-20-butil-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico;
- 25 éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-bisnor-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y
éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
- 30

- 1 9 β ,15 α -dihidroxi-20-bisnor-8 β ,12 α -prosta-5-
cis,13-trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-nor-8 β ,12 α -prosta-5-cis,
5 13-trans-dienoico y
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-nor-8 β ,12 α -prosta-5-cis,
13-trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-metil-8 β ,12 α -prosta-5-
10 cis,13-trans-dienoico y
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-metil-8 β ,12 α -prosta-5-
cis,13-trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-etil-8 β ,12 α -prosta-5-cis,
15 13-trans-dienoico y
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-etil-8 β ,12 α -prosta-5-
cis-13-trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-butil-8 β ,12 α -prosta-5-
20 cis,13-trans-dienoico y
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-butil-8 β ,12 α -prosta-5-
cis,13-trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-bisnor-8 β -prosta-5-cis,13-
25 trans-dienoico y
- éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 β -dihidroxi-20-bisnor-8 β -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
- 30

1 una disolución 1N de hidróxido de sodio a un pH de 7,2 a
7,4 y se usa directamente para la hidrólisis de los deriva-
dos de prostaglandinas de la invención.

5 B. Se disuelven cuarenta y dos mg.
del éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico
por sonificación a 37°C durante 20 minutos en 30 ml. de la
disolución de lipasa preparada como se describe en la par-
te A. La mezcla reaccionante se agita magnéticamente duran-
te 15 minutos de 25° a 27°C, ajustando constantemente el
10 pH de 7,2 a 7,4, durante el periodo de reacción con una di-
solución 1N de hidróxido de sodio. La mezcla reaccionante
se acidifica entonces usando una disolución 0,2N de ácido
clorhídrico y el producto se extrae entonces varias veces
de la disolución con acetato de etilo y éter. Los extractos
orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se
15 evaporan a sequedad a vacío. El residuo se disuelve en cloru-
ro de metileno y se cromatografía sobre 3 g. de Florisil. La
columna se eluye sucesivamente con mezclas de cloruro de
metileno-éter dietílico, éter dietílico, mezclas de éter
dietílico-acetato de etilo, acetato de etilo puro y aceta-
to de etilo-metanol (80:20). Las fracciones eluidas con la
20 última mezcla de disolventes dan el ácido 8R-11 α , 12 α -
difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico puro (XV-A, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H).

De forma similar, siguiendo el pro-
cedimiento anterior o el procedimiento descrito en el Ejem-
25 plo 11, los compuestos restantes de ésteres alquílicos obte-
nidos en el Ejemplo 13, como productos finales, se convierten
en los ácidos libres correspondientes.

Compuestos representativos así ob-
tenidos son:

30 ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-

- 1 8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XV-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8 \underline{R} -11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XV-C, R =
5 nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8 \underline{R} -11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 β -dihidroxi-
8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XV-D, R =
nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8 \underline{R} -11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XVI-A, R =
10 nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8 \underline{R} -11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XVI-B, R = nC₅H₁₁,
R⁴ = H),
ácido 8 \underline{R} -11 β ,12 β -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XVI-C, R =
15 nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8 \underline{R} -11 β ,12 β -difluorometilen-9 β ,15 β -dihidroxi-
8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico (XVI-D,
R = nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8 \underline{R} -11 α ,12 α -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
20-etil-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
20 ácido 8 \underline{R} -11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 β -dihidroxi-
20-butil-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
ácido 8 \underline{R} -11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
20-bisnor-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico
y
25 ácido 8 \underline{R} -11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
20-etil-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico.

EJEMPLO 15.

A una suspensión de 2 g. de Celita,

1 tierra diatomea de infusorios (secada durante 24 horas a 105°C
y 1 g. del complejo de trióxido de cromo-dipiridina [prepara-
do como describen J.C. Collins y col. en Tetrahedron Letters,
3363, (1968)] en 15 ml. de cloruro de metileno, enfriada
5 a -5°C se le agrega, bajo agitación, una disolución de
130 mg. del ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometi-
len-15 α -tetrahidropiraniioxiprost-13-trans-enoico en 5
ml. de cloruro de metileno y la mezcla se agita durante
15 minutos más a 0°-5°C; se agrega entonces 300 mg. de bi-
sulfato de sodio monohidratado, y la mezcla de reacción se
10 agita durante un periodo de 10 minutos más. El material insol-
uble se separa por filtración y se lava bien con cloruro de
metileno. Los filtrados orgánicos combinados se evaporan a
sequedad a vacío y el residuo se purifica por cromatografía
en placa fina, obteniendo así el ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -
difluorometilen-15 α -tetrahidropiraniioxiprost-13-trans-
15 enoico (XVII-A, R = nC₅H₁₁).

Se obtienen los mismos resultados cuando se usa ácido crómico 8N en disolución de acetona, de acuerdo con el método del Ejemplo 7, parte A.

20 Por hidrólisis del grupo tetrahi-
dropiranioloxi con ácido acético acuoso al 65%, de acuerdo con el método del Ejemplo 7, parte B, se produce el ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprost-13-trans-enoico (XVIII-A, R = nC₅H₁₁).

25 De forma similar, partiendo de los compuestos restantes obtenidos en el Ejemplo 8, se obtienen como productos finales, respectivamente:

ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
12 α -prost-13-trans-enoico (XVIII-C, R = nC₅H₁₁),
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -hidroxiprost-13-trans-enoico (XVIII-B, R = nC₅H₁₁),
30 ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -hidroxiprost-13-trans-enoico (XVIII-D, R = nC₅H₁₁).

- 1 12 α -prost-13-trans-enoico (XVIII-D, R = nC₅H₁₁),
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-bisnorprost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
5 20-norprost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-metilprost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-etilprost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
10 20-butilprost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-bisnor-12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-nor-12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
15 20-metil-12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-etil-12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-butil-12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20 20-bisnorprost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-etilprost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-nor-12 α -prost-13-trans-enoico,y
ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
25 20-butil-12 α -prost-13-trans-enoico.

Asimismo, el ácido 9 α -hidroxi-
11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -tetrahidropiraniioxiprost-
13-trans-enoico racémico se convierte en el ácido 9-ceto-
11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprost-13-trans-

1 enoico racémico.

EJEMPLO 16.

5 Siguiendo el método del Ejemplo 9, 200 mg. del ácido $8R-9$ -ceto- $11\alpha, 12\alpha$ -difluorometilen- 15α -hidroxiprost- 13 -trans-enoico se convierte en el correspondiente metil éster.

10 Una disolución de 200 mg. del éster metílico del ácido $8R-9$ -ceto- $11\alpha, 12\alpha$ -difluorometilen- 15α -hidroxiprost- 13 -trans-enoico en 10 ml. de metanol se enfria a $0^{\circ}C$ y se trata con 100 mg. de borohidruro de sodio. La mezcla reaccionante se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después el disolvente se elimina a vacío. Se agrega agua al residuo aceitoso y el producto se extrae con acetato de etilo; el extracto orgánico se lava con una
15 disolución diluida de ácido clorhídrico y agua hasta neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad a vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de cloruro de metileno-acetato de etilo produce los 9α y 9β -hidroxi compuestos puros, es decir, el éster metílico del ácido $8S-11\alpha,$
20 12α -difluorometilen- $9\alpha, 15\alpha$ -dihidroxiprost- 13 -trans-enoico (XIX-A, $R = nC_5H_{11}$; $R^4 = Me$) y el éster metílico del ácido $8S-11\alpha, 12\alpha$ -difluorometilen- $9\beta, 15\alpha$ -dihidroxiprost- 13 -trans-enoico (XX-A, $R = nC_5H_{11}$; $R^4 = Me$).

25 De forma similar, los derivados del ácido $8R-9$ -ceto-prostenoico restantes, obtenidos en el Ejemplo 15, se convierten en los correspondientes ésteres metílicos, que a su vez, se reducen con borohidruro de sodio para dar los respectivos compuestos $8S-9.\alpha$ - y 9β -hidroxilados, a saber:

30 éster metílico del ácido $8S-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-

- 1 9 α ,15 α -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico
(XIX-C, R = nC₅H₁₁ ; R⁴ = Me) y
- éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico
5 (XX-C, R = nC₅H₁₁ ; R⁴ = Me);
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxiprost-13-trans-enoico (XIX-B, R =
nC₅H₁₁ ; R⁴ = Me) y
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
10 9 β ,15 β -dihidroxiprost-13-trans-enoico (XX-B, R =
nC₅H₁₁ ; R⁴ = Me);
- éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico
(XIX-D, R = nC₅H₁₁ ; R⁴ = Me) y
- éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
15 9 β ,15 β -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico
(XX-D, R = nC₅H₁₁ ; R⁴ = Me);
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-bisnorprost-13-trans-enoico y
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
20 9 β ,15 α -dihidroxi-20-bisnorprost-13-trans-enoico;
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-norprost-13-trans-enoico y
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-norprost-13-trans-enoico;
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
25 9 α ,15 α -dihidroxi-20-metilprost-13-trans-enoico y
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-metilprost-13-trans-enoico;
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-etilprost-13-trans-enoico y
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
30

- 1 9 β ,15 α -dihidroxi-20-etilprost-13-trans-enoico;
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-butilprost-13-trans-enoico y
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 α ,12 α -difluorometilen-
5 9 β ,15 α -dihidroxi-20-butilprost-13-trans-enoico;
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-bisnor-12 α -prost-13-trans-
enoico y
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 α -dihidroxi-20-bisnor-12 α -prost-13-trans-
10 enoico;
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-nor-12 α -prost-13-trans-
enoico; y
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
15 9 β ,15 α -dihidroxi-20-nor-12 α -prost-13-trans-
enoico ;
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-metil-12 α -prost-13-trans-
enoico y
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
20 9 β ,15 α -dihidroxi-20-metil-12 α -prost-13-trans-
enoico;
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-etil-12 α -prost-13-trans-
enoico y
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
25 9 β ,15 α -dihidroxi-20-etil-12 α -prost-13-trans-
enoico;
éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-20-butil-12 α -prost-13-trans-
enoico y
30 éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-

1 los compuestos de ésteres metílicos 9 α y 9 β -hidroxilados ob-
tenidos en el Ejemplo 16, se convierten en los ácidos libres co-
rrespondientes, v.g., ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxiprost-13-trans-enoico (XIX-A, R = nC₅
5 H₁₁; R⁴ = H),
5 ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-
prost-13-trans-enoico (XIX-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-
12 α -prost-13-trans-enoico (XIX-C, R = nC₅H₁₁; R⁴ =
H),
10 ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-
12 α -prost-13-trans-enoico (XIX-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ =
H),
ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-
prost-13-trans-enoico (XX-A, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxi-
15 prost-13-trans-enoico (XX-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H),
ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-
12 α -prost-13-trans-enoico (XX-C, R = nC₅H₁₁; R⁴ =
H),
ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxi-
12 α -prost-13-trans-enoico (XX-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ =
20 H),
ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-
20-etilprost-13-trans-enoico y
ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-
20-etil-12 α -prost-13-trans-enoico.

25

EJEMPLO 18.

30

A una disolución de 120 mg. del áci-
do 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprost-
13-trans-enoico en 3 ml. de metanol anhidro se le agrega,

1 a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de argón, 0,33
ml. de una disolución 2N de metóxido de sodio en metanol,
y la mezcla reaccionante se mantiene a temperatura ambien-
te durante 30 minutos. Se acidifica entonces con ácido
5 clorhídrico diluido a pH-2 y se extrae con cloruro de meti-
leno. El extracto orgánico se lava con una disolución satu-
rada de cloruro de sodio al 50%, se seca y se evapora a
sequedad a vacío. El residuo se purifica por cromatografía
en placa fina, para obtener el ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -
difluorometilen-15 α -hidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico
10 puro (XXI-A, R = nC₅H₁₁).

Por el mismo método, los compuestos del
ácido 8R-prostenoico restantes del Ejemplo 15, se convier-
ten en los correspondientes 8S-antímeros, a saber:
ácido 8S-9-ceto-11 β , 12' β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico (XXI-C, R = nC₅H₁₁),
15 ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
8 β -prost-13-trans-enoico (XXI-B, R = nC₅H₁₁),
ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico (XXI-D, R = nC₅H₁₁),
ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20 20-bisnor-8 β -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-nor-8 β -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-metil-8 β -prost-13-trans-enoico,
25 ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-butil-8 β -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-bisnor-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico,

- 1 ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-nor-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-metil-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico,
5 ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-etil-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
20-butil-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-bisnor-8 β -prost-13-trans-enoico,
10 ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-nor-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico, y
ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-
20-butil-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico.

15 Asimismo, el ácido 9-ceto-11 α ,
12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprost-13-trans-enoico ra-
cémico, se convierte en el ácido 9-ceto-11 α ,12 α -difluo-
rometilen-15 α -hidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico racémico.

20 EJEMPLO 19.

De acuerdo con el método del Ejem-
plo 9, 200 mg. del ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometil-
lén-15 α -hidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico se esterifica
con diazometano, para dar el correspondiente éster metíli-
co.

25 Una disolución de 200 mg. del és-
ter metílico del ácido 8S-9-ceto-11 α , 12 α -difluorome-
tilen-15 α -hidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico en 10 ml.
de metanol se enfría a 0°C y se trata con 100 mg. de -
borohidruro de sodio. La mezcla reaccionante se agita

30

1 durante 30 minutos a temperatura ambiente y después el di-
solvente se elimina a vacío. Se agrega agua al residuo acei-
toso y el producto se extrae con acetato de etilo. El ex-
tracto orgánico se lava con una disolución diluida de áci-
5 do clorhídrico y agua hasta neutralidad, se seca sobre sul-
fato de magnesio y se evapora hasta sequedad a vacío. La pu-
rificación del residuo por cromatografía sobre gel de síli-
ce, usando mezclas de cloruro de metileno-acetato de etilo
produce los $9\ \alpha$ y $9\ \beta$ -hidroxicompuestos, es decir, éster
metílico del ácido $8R-11\ \alpha, 12\ \alpha$ -difluorometilen- $9\ \alpha, 15\ \alpha$ -
10 dihidroxi- $8\ \beta$ -prost-13-trans-enoico (XXII-A, $R = nC_5H_{11}$;
 $R^4 = Me$) y éster metílico del ácido $8R-11\ \alpha, 12\ \alpha$ -difluo-
rometilen- $9\ \beta, 15\ \alpha$ -dihidroxi- $8\ \beta$ -prost-13-trans-enoico
(XXIII-A, $R = nC_5H_{11}$; $R^4 = Me$).

De forma similar, los derivados del
15 ácido $8S-9$ -ceto prostenoico restantes, obtenidos en el Ejem-
plo 18, se convierten en los correspondientes ésteres metí-
licos, que se reducen, a su vez, con borohidruro de sodio
para dar los respectivos compuestos $8R-9\ \alpha$ y $9\ \beta$ -hidroxi-
lados, a saber:

20 éster metílico del ácido $8R-11\ \beta, 12\ \beta$ -difluorometilen-
 $9\ \alpha, 15\ \alpha$ -dihidroxi- $8\ \beta, 12\ \alpha$ -prost-13-trans-enoico
(XXII-C, $R = nC_5H_{11}$; $R^4 = Me$) y

éster metílico del ácido $8R-11\ \beta, 12\ \beta$ -difluorometilen-
 $9\ \beta, 15\ \alpha$ -dihidroxi- $8\ \beta, 12\ \alpha$ -prost-13-trans-enoico
(XXIII-C, $R = nC_5H_{11}$; $R^4 = Me$);

25 éster metílico del ácido $8R-11\ \alpha, 12\ \alpha$ -difluorometilen-
 $9\ \alpha, 15\ \beta$ -dihidroxi- $8\ \beta$ -prost-13-trans-enoico (XXII-
B, $R = nC_5H_{11}$; $R^4 = Me$) y

30 éster metílico del ácido $8R-11\ \alpha, 12\ \alpha$ -difluorometilen-
 $9\ \beta, 15\ \beta$ -dihidroxi- $8\ \beta$ -prost-13-trans-enoico (XXIII-
B, $R = nC_5H_{11}$; $R^4 = Me$);

- 1 éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico (XXII-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me) y
- 5 éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico (XXIII-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ = Me);
- éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-20-bisnor-8 β -prost-13-trans-enoico y
- 10 éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-20-bisnor-8 β -prost-13-trans-enoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-20-nor-8 β -prost-13-trans-enoico y
- 15 éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-20-nor-8 β -prost-13-trans-enoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-20-metil-8 β -prost-13-trans-enoico y
- 20 éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-20-metil-8 β -prost-13-trans-enoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico y
- 25 éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-20-butil-8 β -prost-13-trans-enoico y
- 30

- 1 éster metílico del ácido $8R-11\alpha, 12\alpha$ -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-butil-8 β -prost-13-trans-
enoico;
- 5 éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-bisnor-8 β , 12 α -prost-13-
trans-enoico y
- éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-bisnor-8 β , 12 α -prost-13-
trans-enoico;
- 10 éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-
9 α , 15 α -dihidroxi-20-nor-8 β , 12 α -prost-13-trans-
enoico y
- éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-nor-8 β , 12 α -prost-13-trans-
enoico;
- 15 éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-9 α ,
15 α -dihidroxi-20-metil-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoi-
co y
- éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-metil-8 β , 12 α -prost-13-
trans-enoico;
- 20 éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-9 α ,
15 α -dihidroxi-20-etil-8 β , 12 α -prost-13-trans-
enoico y
- éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-etil-8 β , 12 α -prost-13-trans-
enoico;
- 25 éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-9 α ,
15 α -dihidroxi-20-butil-8 β , 12 α -prost-13-trans-
enoico y
- 30 éster metílico del ácido $8R-11\beta, 12\beta$ -difluorometilen-
9 β , 15 α -dihidroxi-20-butil-8 β , 12 α -prost-13-
trans-enoico;

- 1 éster metílico del ácido 8 R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-bisnor-8 β -prost-13-trans-
enoico y
- 5 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 β -dihidroxi-20-bisnor-8 β -prost-13-trans-
enoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico y
- 10 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β ,15 β -dihidroxi-20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-nor-8 β ,12 α -prost-13-trans-
enoico y
- 15 éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 β -dihidroxi-20-nor-8 β ,12 α -prost-13-trans-
enoico;
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 β -dihidroxi-20-butil-8 β ,12 α -prost-13-
trans-enoico y
- 20 éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β ,15 β -dihidroxi-20-butil-8 β ,12 α -prost-13-
trans-enoico.

Asimismo, partiendo del éster metílico del ácido 9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico racémico se produce el éster metílico del ácido 11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico racémico y el éster metílico del ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico racémico.

1

EJEMPLO 20.

5

Siguiendo los métodos de los Ejemplos 11 ó 14, los ésteres metílicos 9 α y 9 β -hidroxilados de los compuestos 8R-antiméricos obtenidos en el Ejemplo 19, se convierten en los correspondientes ácidos libres. Compuestos representativos así obtenidos son:

10

ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico (XXII-A, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H);

ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico (XXII-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H);

ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico (XXII-C, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H);

15

ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico (XXII-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H);

ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico (XXIII-A, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H);

20

ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico (XXIII-B, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H);

ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico (XXIII-C, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H);

25

ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico (XXIII-D, R = nC₅H₁₁; R⁴ = H);

30

ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico y

1 ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
20-etil-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico.

EJEMPLO 21.

5 Siguiendo los métodos de hidrólisis de los Ejemplos 11 ó 14, usando como materiales de partida los ésteres metílicos de los derivados de los ácidos prostadienoicos y prostenoicos racémicos obtenidos en los Ejemplos 10, 13, 16 y 19, se producen los ácidos libres correspondientes, a saber:

10 ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
prost-5-cis,13-trans-dienoico racémico,

ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
prost-5-cis,13-trans-dienoico racémico,

15 ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-8 β -
prost-5-cis,13-trans-dienoico racémico,

ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-8 β -
prost-5-cis-13-trans-dienoico racémico,

ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
prost-13-trans-enoico racémico,

20 ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-
prost-13-trans-enoico racémico,

ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-8 β -
prost-13-trans-enoico racémico y

ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxi-8 β -
prost-13-trans-enoico racémico.

25

EJEMPLO 22

Se repiten los Ejemplos 6, 7 y 12 partiendo del [2' α -hidroxi-4' β ,5' β -difluorometilen-5' α -
(3" α -tetrahidropirani-oxioct-1"(t)-en-1"-il)-ciclopent-

30

1 1' α -il] acetaldehido 1,2'-hemiacetal racémico, obteniendo
asi sucesivamente:
ácido 9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -tetra-
hidropirani-
5 co racémico,
ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -tetrahydro-
pirani-
loxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico racé-
mico,
ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico y
10 ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico.

EJEMPLO 23

De acuerdo con los métodos de los
15 Ejemplos 8, 15 y 18, el ácido 9 α -hidroxi-11 β ,12 β -di-
fluorometilen-15 α -tetrahydropirani-
loxi-12 α -prosta-5-
cis,13-trans-dienoico racémico se convierte sucesivamente
en :
ácido 9 α -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -tetrahi-
20 dropirani-
loxi-12 α -prost-13-trans-enoico racémico,
ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -tetrahydro-
pirani-
loxi-12 α -prost-13-trans-enoico racémico,
ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
12 α -prost-13-trans-enoico racémico y
25 ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-8 β -
12 α -prost-13-trans-enoico racémico.

EJEMPLO 24.

Siendo el método del Ejemplo 9,
30 ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-12 α -
prosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico,

1 ácido 9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
8 β -12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico.
ácido 9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
12 α -prost-13-trans-enoico racémico y
5 ácido 9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-
8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico racémico,
se convierten en los ésteres metílicos correspondientes.

EJEMPLO 25.

10 Se repite el Ejemplo 10, usando como
materiales de partida los ésteres metílicos racémicos del
Ejemplo 24, obteniendo así, respectivamente:
éster metílico del ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α ,
15 α -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoi-
co racémico y
éster metílico del ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-3 β ,
15 α -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico
racémico;
éster metílico del ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α ,
15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis,13-trans-die-
noico racémico y
20 éster metílico del ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 β ,
15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis,13-trans-die-
noico racémico;
éster metílico del ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α ,
15 α -dihidroxi-12 α -prosta-13-trans-enoico racémico y
25 éster metílico del ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 β ,
15 α -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico racémico
y
éster metílico del ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α ,
15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico ra-
cémico y
30

1 éster metílico del ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 β ,
15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico ra-
cémico.

5 Por saponificación del grupo me-
til éster, de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 11 ó
14, se producen los ácidos libres racémicos correspondien-
tes, es decir,

ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-
12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico,
ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-
10 8 β , 12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico racémico,
ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-
12 α -prost-13-trans-enoico racémico,
ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-
8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico racémico,
y los 9 β -isómeros correspondientes.

15

EJEMPLO 26.

Este Ejemplo ilustra los métodos de
acuerdo con la invención para convertir los compuestos de
fórmula XXIV en los compuestos de fórmula XXV.

20

A. Una mezcla de 80 mg. del éster
metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 β -
dihidroxi-prosta-5-cis,13-trans-dienoico, 2 ml. de dioxano
y 160 mg. de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona se
agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla
reaccionante se evapora entonces a sequedad bajo presión
25 reducida y el residuo se disuelve en cloruro de metileno y se
cromatografía sobre Florisil. Las fracciones eluidas con
cloruro de metileno-éter-metanol (78:20:2) producen el és-
ter metílico del ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α , 12 α -difluo-
rometilen-15-cetoprost-5-cis,13-trans-dienoico en forma
30 pura.

1 B. A una disolución de 100 mg. del
éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-prosta-5-cis,13-trans-dienoico en 5
5 ml. de tetrahidrofurano anhidro se le agregan 400 mg. de
dióxido de manganeso activado, y la mezcla reaccionante se
agita a temperatura ambiente durante 6 horas. El dióxido de
manganeso se filtra y se lava con acetona y los filtrados com-
binados se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El
residuo se redissuelve en tetrahidrofurano y agita como an-
10 terriormente con otro lote de 400 mg. de dióxido de mangane-
so, repitiendo la operación dos veces. Después de la evapo-
ración final del disolvente y purificación del residuo por
cromatografía sobre Florisil, se obtiene el éster metílico
del ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15-
cetoprostá-5-cis,13-trans-dienoico puro, idéntico al compues-
to obtenido en la parte A.

15 Por los métodos descritos ante-
riormente, partiendo los correspondientes derivados de pros-
taglandinas 8R- u 8R-antiméricos 9,15-hidroxilados obteni-
dos en los Ejemplos 10, 13, 16 y 19, en los que el grupo ox-
hidrilo en C-15 puede estar en configuración α ó β , se -
20 producen los compuestos siguientes:

éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-cetoprostá-5-cis,13-trans-dienoico,
éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-12 α -prosta-5-cis,13-trans-die-
noico,

25 éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-12 α -prosta-5-cis,13-trans-die-
noico,

éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
-9 α -hidroxi-15-ceto-20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-
30 dienóico,

- 1 éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-20-metilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico,
- 5 éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-20-etilprosta-5-cis,13-trans-
dienoico,
- éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico,
- 10 éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-20-etil-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico,
- éster metílico del ácido 8 \underline{S} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-20-butil-12 α -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico,
- 15 éster metílico del ácido 8 \underline{R} -11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-8 β -prosta-5-cis,13-trans-die-
noico,
- éster metílico del ácido 8 \underline{R} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico,
- 20 éster metílico del ácido 8 \underline{R} -11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-8 β -prosta-5-cis,13-trans-die-
noico,
- éster metílico del ácido 8 \underline{R} -11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico,
- 25 éster metílico del ácido 8 \underline{R} -11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-20-etil-8 β -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico,
- éster metílico del ácido 8 \underline{R} -11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-20-bisnor-8 β -prosta-5-cis,13-
trans-dienoico,
- 30

- 1 éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-20-metil-8 β ,12 α -prosta-5-
cis,13-trans-dienoico,
- 5 éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-cetoprost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-cetoprost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-12 α -prost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
10 9 α -hidroxi-15-ceto-20-bisnorprost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-20-etilprost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-12 α -prost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
15 9 β -hidroxi-15-ceto-20-butil-12 α -prost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-8 β -prost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-8 β -prost-13-trans-enoico,
20 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-9 β -
hidroxi-15-ceto-20-nor-8 β -prost-13-trans-enoico,
25 éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico,
30 éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 β -hidroxi-15-ceto-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico,

1 éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-20-bisnor-8 β , 12 α -prost-13-
trans-enoico y

5 éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-
9 α -hidroxi-15-ceto-20-etil-8 β , 12 α -prost-13-
trans-enoico.

10 Asimismo, el éster metílico del
ácido 11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxipros-
ta-5-cis, 13-trans-dienoico racémico y el éster metílico del
ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidrox-
12 α -prosta-13-trans-enoico racémico se convierten en los
15-ceto derivados correspondientes.

EJEMPLO 27.

15 Este ejemplo ilustra los métodos
de acuerdo con la invención para convertir los compuestos
de fórmula XXV en los compuestos de ésteres metílicos de
fórmulas XXVI y XXVII.

20 A. Una disolución de 60 mg. del
éster metílico del ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α , 12 α -di-
fluorometilen-15-cetoprost-5-cis, 13-trans-dienoico en 10 ml.
de éter anhidro se enfría a -78°C y se trata gota a gota
bajo agitación y atmósfera de argón con 6 equivalentes mo-
lares de bromuro de metilmagnesio (usando una disolución
etérea 3N de este reactivo). La temperatura de la mezcla
25 reaccionante se deja elevar a -25°C , se agregan 6 equivalen-
tes molares más de una disolución de bromuro de metilmagne-
sio y la mezcla resultante se agita durante 2 horas más,
al final de dicho tiempo se agregan 5 ml. de metanol. La
mezcla resultante se diluye con éter y se lava varias veces
con una disolución saturada de cloruro de sodio. El extrac-
to estereo se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a
30

1 sequeidad bajo presión reducida. El residuo aceitoso se puri-
fica por cromatografía en placa fina usando una mezcla de
cloruro de metileno-éter dietílico-metanol (88:10:2) en
5 gradiente para producir el éster metílico del ácido 8S-
11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -metil-9 α , 15 α -dihidro-
xiprosta-5-cis, 13-trans-dienoico y el éster metílico del
ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -metil-9 α , 15 β -
dihidroxiprosta-5-cis, 13-trans-dienoico en forma pura.

De forma similar, pero usando bromu-
ro de etilmagnesio, en lugar de bromuro de metilmagnesio,
10 se obtienen, éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluo-
rometilen-15 β -etil-9 α , 15 α -dihidroxiprosta-5-cis, 13-
trans dienico y éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -
difluorometilen-15 α -etil-9 α , 15 β -dihidroxiprosta-5-
cis, 13-trans-dienoico, que se separan por cromatografía en
capa fina.

15 B. Se disuelven 100 mg. del éster
metílico del ácido 8S-9 α -hidroxi-11 α , 12 α -difluorometi-
len-15-cetoprosta-5-cis, 13-trans-dienoico en 10 ml. de é-
ter metílico anhidro y la disolución resultante se enfría
a -78°C en un baño de hielo seco-acetona. A la disolución
20 fría agitada se le agregan gota a gota, 1,4 ml. de metil-
litio 0,22M en éter, bajo agitación y atmósfera de argón.
La mezcla agitada resultante se deja que alcance la temperatu-
ra ambiente y se agita durante 2 horas más a esta temperatu-
ra. Se vierte entonces en una disolución saturada de cloruro
de amonio, la fase eterea se separa, se lava con una disolución
25 saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de mag-
nesio y se evapora hasta sequeidad a vacío. La purificación
del residuo por cromatografía en capa fina como se descri-
bió en la parte A de este Ejemplo produce el éster metílico
del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -metil-9 α ,
30 15 α -dihidroxiprosta-5-cis, 13-trans-dienoico y el éster

1 metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -metil-9 α , 15 β -dihidroxi-prosta-5-cis, 13-trans-dienoico idénticos a los productos obtenidos en la parte A de este Ejemplo.

5 Analogamente, siguiendo los métodos descritos en las partes A o B, usando bromuro de metilmagnesio o metil litio como reactivos, y los correspondientes 15-eto- compuestos, obtenidos en el Ejemplo 26, como materiales de partida, se producen:

10 éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

15 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-20-bisnorprosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

20 éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-20-etilprosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-20-etilprosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

25 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-20-nor-12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-20-etil-12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico,

30

- 1 éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β ,15 ξ -dihidroxi-20-butil-12 α -prosta-
5-cis,13-trans-dienoico,
- 5 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α ,15 ξ -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis,
13-trans-dienoico,
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α ,15 ξ -dihidroxi-8 β ,12 α -prosta-5-
10 cis,13-trans-dienoico,
- éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β ,15 ξ -dihidroxi-8 β ,12 α -prosta-5-
cis,13-trans-dienoico,
- 15 éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α ,15 ξ -dihidroxi-20-etil-8 β -prosta-
5-cis,13-trans -dienoico,
- éster metílico del ácido 8R-11 α ,12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β ,15 ξ -dihidroxi-20-bisnor-8 β -pros-
ta-5-cis,13-trans-dienoico,
- 20 éster metílico del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α ,15 ξ -dihidroxi-20-metil-8 β ,12 α -
prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α ,15 ξ -dihidroxi-13-trans-enoico,
- 25 éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β ,15 ξ -dihidroxi-13-trans-enoico,
- éster metílico del ácido 8S-11 β ,12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α ,15 ξ -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-
enoico,
- 30 éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α ,15 ξ -dihidroxi-20-bisnorprost-13-

- 1 trans-enoico,
éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-20-etilprost-13-
trans-enoico,
- 5 éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-
enoico,
éster metílico del ácido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-20-butil-12 α -prost-
13-trans-enoico,
- 10 éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-
enoico,
éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-
enoico,
- 15 éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-20-etil-8 β -prost-
13-trans-enoico,
éster metílico del ácido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-20-nor-8 β -prost-
13-trans-enoico,
- 20 éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-
trans-enoico,
éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 β , 15 ξ -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-
13-trans-enoico,
- 25 éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-20-bisnor-8 β , 12 α -
prost-13-trans-enoico, y
éster metílico del ácido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-
15 ξ -metil-9 α , 15 ξ -dihidroxi-20-etil-8 β , 12 α -
- 30

1 prost-13-trans-enoico.

5 Asimismo, el éster metílico del ácido 9 α -hidroxi-11 α ,12 α -difluorometilen-15-cetoprost-5-cis,13-trans-dienoico racémico y el éster metílico del ácido 9 β -hidroxi-11 β ,12 β -difluorometilen-15-ceto-12 α -prost-13-trans-enoico racémico se convierten en el éster metílico del ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-15 ξ -metil-9 α ,15 ξ -dihidroxi-5-cis,13-trans-dienoico racémico, y el éster metílico del ácido 11 β ,12 β -difluorometilen-15 ξ -metil-9 β ,15 ξ -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico racémico.

10 Los isómeros 15 α -hidroxi-15 β -metil y 15 β -hidroxi-15 α -metil individuales se separan por técnicas cromatograficas en placa fina.

15 Los 15-etil compuestos correspondientes se producen cuando se usa bromuro de etilmagnesio o etil litio como reactivos, en lugar de bromuro de metilmagnesio o metil litio, respectivamente, en los procedimientos descritos en las partes A y B de este Ejemplo.

20 EJEMPLO 28.

 Este ejemplo ilustra el método de acuerdo con la invención, para convertir los compuestos de ésteres metílicos de fórmulas XXVI y XXVII en los ácidos prostadienoicos y prostenoico libres correspondientes.

25 Se disuelven 80 mg. del éster metílico del ácido 8S-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-9 α ,15 α -dihidroxi-5-cis,13-trans-dienoico, por sonicación a 37°C durante 20 minutos en 60 ml. de la disolución de lipasa preparada como se describe en la parte A del Ejemplo 16. La mezcla reaccionante se agita magnéticamente durante 15 minutos de 25°C a 27°C, ajustando constan-

30

1 temente el pH a 7,2-7,4 durante el periodo de reaccion con
una disolucion 1N de hidroxido de sodio. La mezcla reac-
cionante se acidifica entonces a pH 5, usando una disolucion
0,2N de acido clorhidrico y el producto se extrae entonces
5 varias veces de la disolucion con acetato de etilo y eter.
Los extractos organicos combinados se secan sobre sulfato de
magnesio y se evaporan hasta sequedad a vacio. El residuo
se disuelve en cloruro de metileno y se cromatografia sobre
6 g. de Florisil..Las fracciones se eluyen con acetato de
etilo conteniendo 20% de metanol para dar el acido 8S-11 α ,
10 12 α -difluorometilen-15 β -metil-9 α , 15 α -dihidroxi-pros-
ta-5-cis,13-trans-dienoico puro.

Por el mismo procedimiento, los com-
puestos de esterres metilicos restantes obtenidos en el Ejem-
plo 27 se hidrolizan para producir los acidos libres corres-
pondientes. Compuestos representativos, asi obtenidos son:
15 acido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -etil-9 α , 15 α -
dihidroxi-prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
acido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -metil-9 α , 15 α -
dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
acido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -metil-9 β , 15 α -
20 dihidroxi-prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
acido 8S-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -metil-9 α , 15 α -
dihidroxi-20-etilprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
acido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -metil-9 β , 15 α -
dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
acido 8S-11 β , 12 β -difluorometilen-15 α -metil-9 α , 15 β -
25 dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
acido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -metil-9 α , 15 α -
dihidroxi-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
acido 8R-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -etil-9 β , 15 α -
dihidroxi-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
30 acido 8R-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -metil-9 α , 15 α -

1 de acuerdo con la invención, para convertir los compuestos
de fórmulas XXVI y XXVII en los compuestos de fórmulas
XXVIII y XXIX, respectivamente,

5 A una suspensión de 2 g. de Celita,
tierra diatomea de infusorios (secada durante 24 horas a 105°C)
y 1 g. del complejo de trióxido de cromo-dipiridina [preparado
como describen J.C. Collins y col. en Tetrahedron Letters,
3363, (1968)] en 15 ml. de cloruro de metileno, enfriada
a -5°C se le agrega, bajo agitación, una disolución de 130
10 mg. del éster metílico del ácido 8S-11 α , 12 α -difluorometi-
len-15 β -metil-9 α , 15 α -dihidroxi-prosta-5-cis, 13-trans-
dienoico en 5 ml. de cloruro de metileno y la mezcla se
agita durante 15 minutos más a 0°-5°C; se agregan entonces
300 mg. de bisulfato de sodio monohidratado y la mezcla de
reacción se agita durante un periodo de 10 minutos más. El
15 material insoluble se separa por filtración y se lava bien
con cloruro de metileno. Los filtrados orgánicos combinados
se evaporan hasta sequedad a vacío y el residuo se purifica
por cromatografía en placa fina, obteniendo así el é-
ster metílico del ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometi-
len-15 β -metil-15 α -hidroxiprosta-5-cis, 13-trans-dienoico.

20 Por hidrólisis del grupo metil
éster, siguiendo el método del Ejemplo 28, se produce el
ácido 8R-9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxiprosta-5-cis, 13-trans-dienoico.

25 El último compuestos se puede
obtener también por oxidación del ácido 8S-11 α , 12 α -di-
fluorometilen-15 β -metil-9 α , 15 α -dihidroxi-prosta-5-cis,
13-trans-dienoico o su 9 β -hidroxi isómero.

30 De forma similar, partiendo de
los compuestos 9 α - o 9 β -hidroxilados correspondientes
del Ejemplo 27, se producen los compuestos siguientes como
productos finales, a través de los éteres metílicos corres-

- 1 pondientes:
- ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -metil-
15 β -hidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -metil-
5 15 α -hidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -metil-
15 β -hidroxi-20-bisnorprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-20-metilprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- 10 ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-20-etilprosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -metil-
15 β -hidroxi-20-nor-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- 15 ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -metil-
15 β -hidroxi-2^U-etil-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -etil-
15 β -hidroxi-20-butil-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- 20 ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- 25 ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-20-etil-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -etil-
15 α -hidroxi-20-bisnor-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico,
- 30 ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-

- 1 15 α -20-dimetil-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-prost-13-trans-enoico,
5 ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -etil-
15 α -hidroxi-prost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -metil-
15 β -hidroxi-20-etilprost-13-trans-enoico,
10 ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -etil-
15 α -hidroxi-20-nor-12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8R-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-20-butyl-12 α -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico,
15 ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-20-etil-8 β -prost-13-trans-enoico,
ácido 8S-9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -etil-
15 α -hidroxi-20-nor-8 β -prost-13-trans-enoico,
ácido. 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -metil-
15 α -hidroxi-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico,
20 ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -metil-
15 β -hidroxi-20-bisnor-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico y
ácido 8S-9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -20-die-
til-15 β -hidroxi-8 β ,12 α -prost-13-trans-enoico:
25

EJEMPLO 30.

De acuerdo con el método de oxidación del Ejemplo 29, el ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-15 β -metil-9 α ,15 α -dihidroxi-prosta-5-cis,13-trans-dienoico

1 racémico y el ácido 11β , 12β -difluorometilen- 15β -metil-
9 β , 15α -dihidroxi- 12α -prost-13-trans-enoico racémico,
se convierten, respectivamente, en el ácido 9-ceto- 11α ,
12 α -difluorometilen- 15β -metil- 15α -hidroxiprosta-5-
5 cis,13-trans-dienoico racémico y en el ácido 9-ceto- 11β ,
12 β -difluorometilen- 15β -metil- 15α -hidroxi- 12α -
prost-13-trans-enoico racémico.

EJEMPLO 31.

10 A una disolución de 100 mg. del áci-
do 8R-9-ceto- 11α , 12α -difluorometilen- 15α -hidroxipros-
ta-5-cis,13-trans-dienoico en 10 ml. de metanol, se le agre-
gan 3 ml. de una disolución 0,1N de hidróxido de sodio
y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una
hora. Se evapora entonces bajo presión reducida, para dar
15 la sal de sodio del ácido 8R-9-ceto- 11α , 12α -difluoro-
metilen- 15α -hidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico.

Empleando 1,1 equivalentes mola-
res de hidróxido de potasio (en forma de una disolución
0,1N) en lugar de hidróxido de sodio en el procedimiento
anterior, se obtiene la sal de potasio del ácido 8R-9-ceto-
20 11α , 12α -difluorometilen- 15α -hidroxiprosta-5-cis,13-
trans-dienoico.

Análogamente, se producen las
sales de sodio y potasio de los otros derivados de pros-
taglandinas 8R- y 8S- 11α , 12α - ó 11β , 12β -difluoro-
25 metilen antiméricos libres o mezclas racémicas de los mis-
mos, obtenidos en los Ejemplos anteriores.

EJEMPLO 32.

30 A una disolución de 100 mg. del
ácido 8R- 11β , 12β -difluorometilen-9 α , 15α -dihidroxi-

1 12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico en 10 ml. de metanol
se le agrega una mezcla de 3 ml. de una disolución concen-
trada de hidróxido de amonio y 5 ml. de metanol. La mezcla
5 resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambien-
te y después se evapora hasta sequedad a vacío, para dar
la sal de amonio del ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-
9 α ,15 α -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico.

Empleando dimetilamina, dietilamina
o dipropilamina, en lugar de hidróxido de amonio en el pro-
ceso anterior, se obtienen las sales correspondientes del
10 ácido 8R-11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-
12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico.

De forma similar, se producen las
sales de amonio, dimetilamina, dietilamina y dipropilami-
na de los otros antímeros, ácidos 8R- y 8S-11 α ,12 α - ú
11 β ,12 β -difluorometilen prostenoico o prostadienoico li-
15 bres o las mezclas racémicas de los mismos, obtenidos en
los Ejemplos anteriores.

En resumen la patente de invención
que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

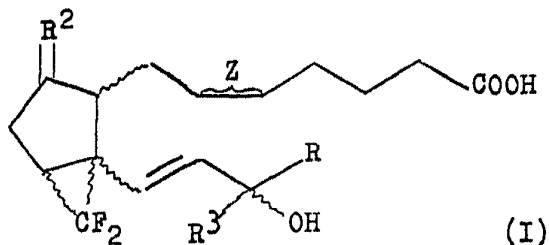
20

25

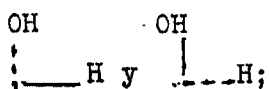
30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto seleccionado del grupo de antímeros y mezclas racémicas de los mismos de la fórmula:



en donde R es un grupo alquilo de 3 a 9 átomos de carbono; R² representa un grupo ceto o el agrupamiento



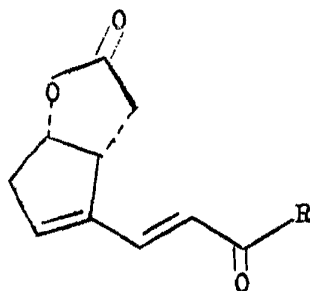
R³ representa hidrógeno, metilo o etilo;

Z representa un enlace sencillo o un doble enlace cis; y la línea ondulada ({) indica la configuración α o β o mezclas de las mismas, previendo que

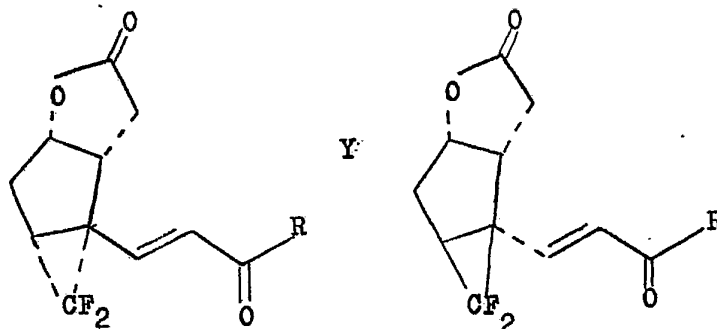
- a) cuando la cadena lateral unida a la posición 12 es β , el grupo difluorometileno en las posiciones 11,12 es solamente 11 α , 12 α ; y cuando la cadena lateral unida a la posición 12 es α , el grupo difluorometileno en las posiciones 11,12 es solamente 11 β , 12 β ; y
- b. cuando R³ es α el grupo oxhidrilo, unido al mismo carbono que R³, es β ; y cuando R³ es β el grupo oxhidrilo, unido al mismo carbono que R³, es α ;

y las sales farmacéuticamente aceptables o ésteres metílicos de los mismos, que comprende:

- a) tratar un compuesto l'R-antímero o racémico de fórmula:



1 en donde R es como se definió anteriormente;
con una fuente generadora de difluorocarbena, bajo condi-
ciones de reacción para dar una mezcla de los compuestos
1'S-antiméricos o racémicos de fórmulas:



en donde R es como se definió anteriormente;

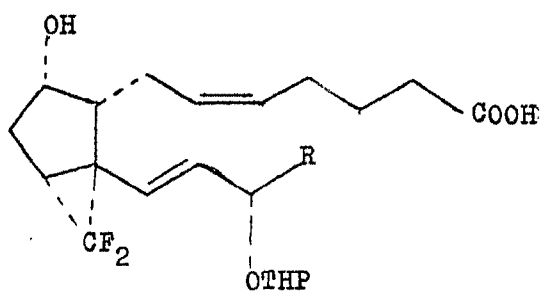
15 b) separar los 1'S-11 α , 12 α - y 1'S-11 β , 12 β -difluoro-
metilen compuestos del paso a) y reducir selectivamente el
grupo 3"-ceto en los 1'S-11 α , 12 α - y 1'S-11 β , 12 β -
difluorometilen compuestos separados produciendo así mez-
clas de los 1'S-11 α , 12 α -difluorometilen-3" α - y 3" β -
hidroxi y 1'S-11 β , 12 β -difluorometilen-3" α - y 3" β -
hidroxi derivados;

20 c) separar los 3" α - y 3" β -hidroxi compuestos respecti-
vos, obtenidos en el paso b) y esterificar los compuestos
separados con dihidropirano, produciendo así los tetrehi-
dropiranioloxi derivados correspondientes;

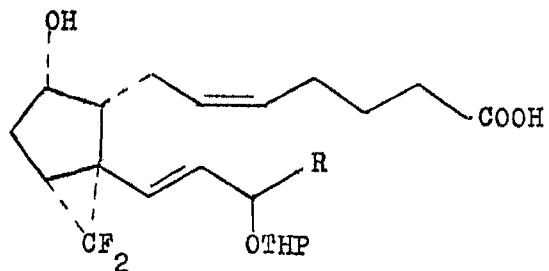
d) reducir el anillo de la lactona en los compuestos 1'S-
antiméricos o racémicos esterificados del paso c), produ-
ciendo así el lactol correspondiente;

25 e) condensar un lactol del paso d) con bromuro del ácido
5-trifenilfosfoniopentanoico e hidruro de sodio bajo condi-
ciones de reacción, produciendo así los compuestos 8S-antimé-
ricos o racémicos correspondientes, seleccionados del gru-
po, cuyas fórmulas se representan a continuación:

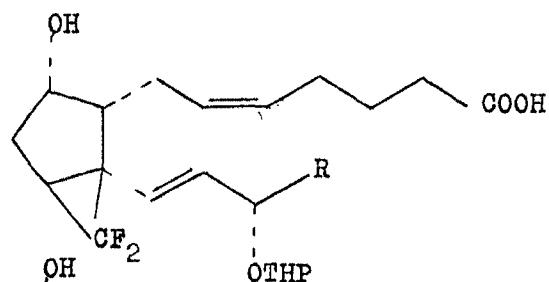
1



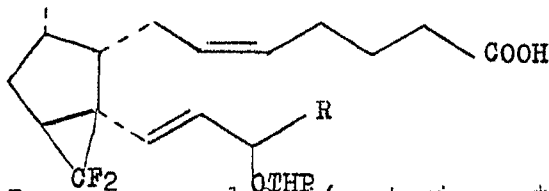
5



10



15

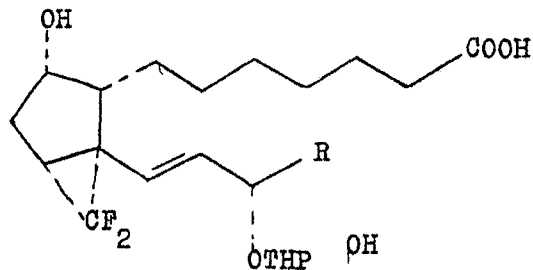


20

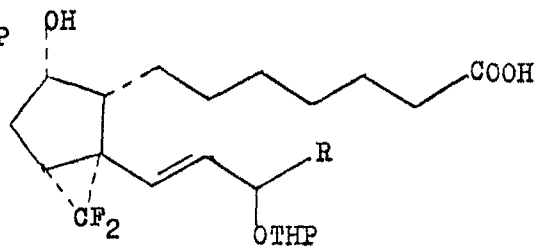
en donde R es como se definió anteriormente;

f) reducir selectivamente el doble enlace cis de C-5 en los compuestos del paso e) produciendo así los compuestos 8S-antiméricos o racémicos de fórmulas:

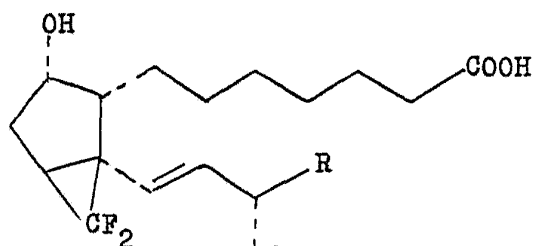
25



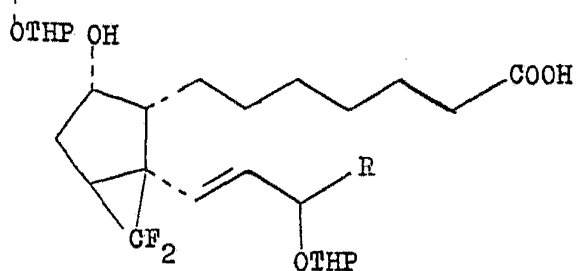
30



1



5



10

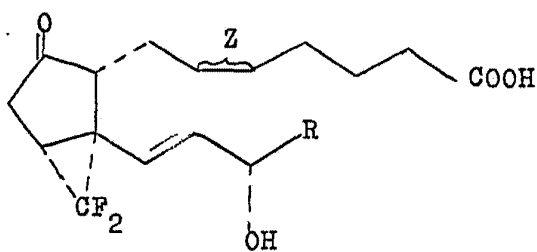
en donde R es como se definió anteriormente;

g) oxidar el grupo oxhidrilo en los compuestos de los pasos e) y f) produciendo así los 9-ceto-derivados \mathcal{E}_R -antiméricos o racémicos correspondientes;

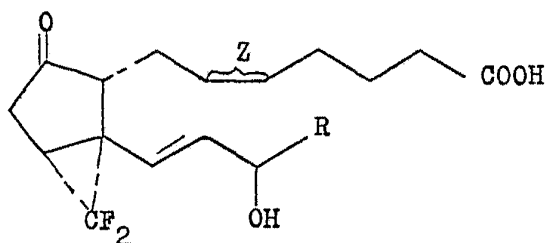
15

h) hidrolizar el grupo tetrahidropiranioloxi en los compuestos del paso g) produciendo así los compuestos \mathcal{E}_R -antiméricos o racémicos correspondientes, de fórmulas:

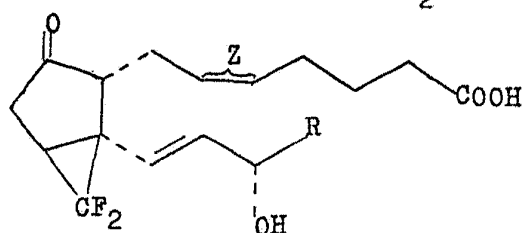
20



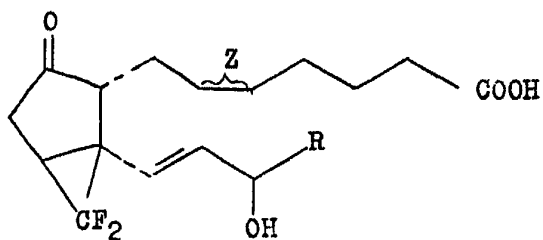
25



30



1



5

en donde R y Z son como se definieron anteriormente;

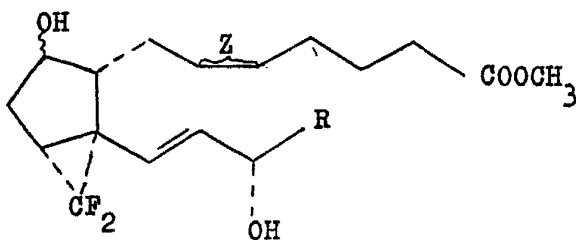
i) convertir los compuestos del paso,h) en los correspondientes ésteres metílicos;

j) reducir el grupo ceto en los ésteres metílicos del paso

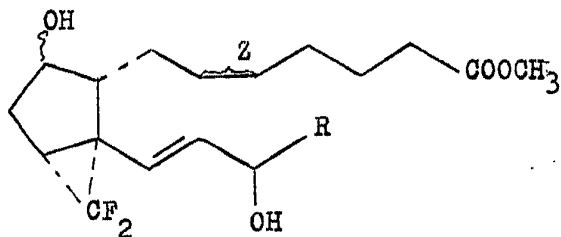
10

i) produciendo así los compuestos 8S-antiméricos o racémicos 9 α y 9 β -hidroxilados correspondientes de las fórmulas:

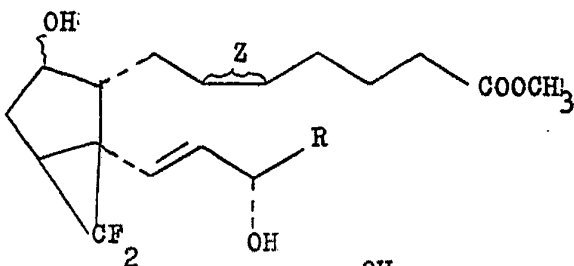
15



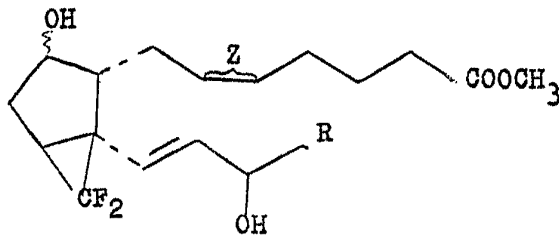
20



25

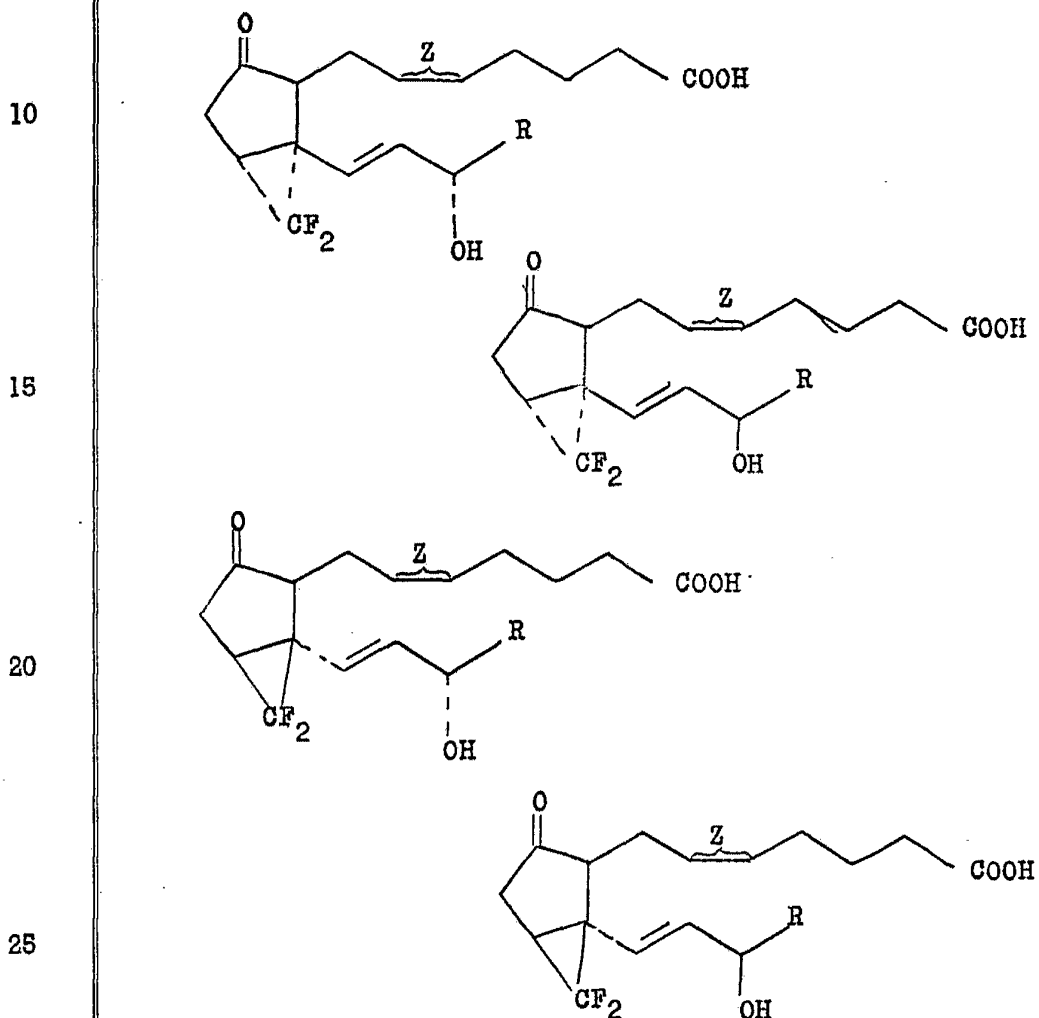


30



1 en donde R, Z y las líneas onduladas (ζ) son como se defini-
nieron anteriormente, y opcionalmente hidrolizar para pro-
ducir el ácido correspondiente;

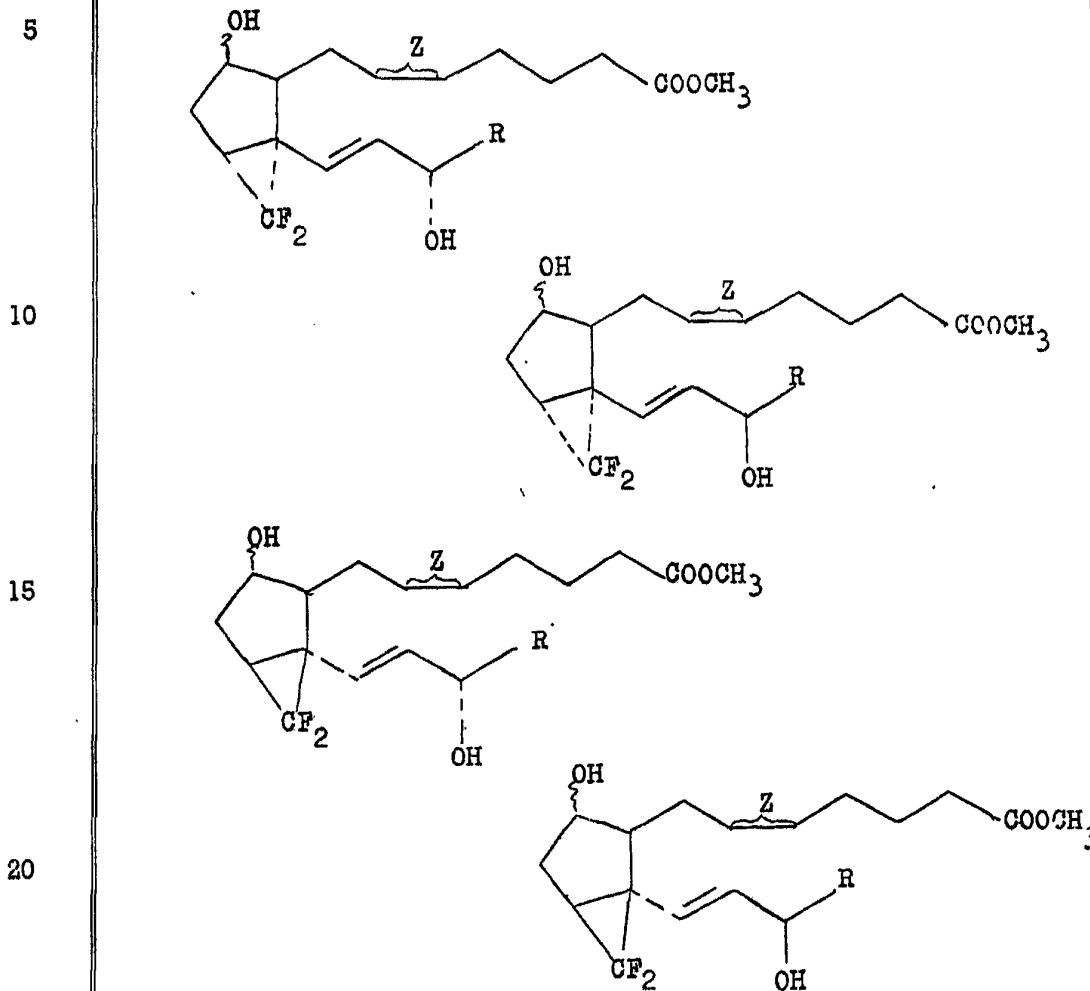
5 k) tratar los compuestos $8R$ -antiméricos o racémicos del pa-
so h) con un alcóxido de metal alcalino para invertir la
configuración de la cadena del ácido carboxílico seguido de
tratamiento con un ácido fuerte produciendo así los compues-
tos $8S$ -antiméricos o racémicos correspondientes, de fórmu-
las:



en donde R y Z son como se definieron anteriormente;

30 l) convertir los compuestos del paso k) en los ésteres metí-
licos correspondientes;

1 m) reducir el grupo ceto en los compuestos de ésteres metí-
licos del paso l) produciendo así los compuestos $8R$ -antimé-
ricos o racémicos 9α y 9β -hidroxilados correspondientes
de fórmulas:



en donde R, Z y las líneas onduladas (ξ) son como se de-
finieron anteriormente;

25 n) separar los 9α y 9β -hidroxi isómeros individuales en
los compuestos antiméricos o racémicos de los pasos j) y
m);

o) oxidar selectivamente el grupo 15-hidroxi- en los com-
puestos $9\alpha, 15\alpha$ -, $9\alpha, 15\beta$ -, $9\beta, 15\alpha$ - y $9\beta, 15\beta$ -
dihidroxilados individuales del paso n) produciendo así

30

1 los 15-ceto derivados antiméricos o racémicos correspon-
dientes;
p) tratar los 15-ceto compuestos del paso n) con un halu-
ro de alquilmagnesio o un alquil litio en los que el grupo
alquilo es metilo o etilo, produciendo así los 15 α -hidroxi-
5 15 β -alquil compuestos correspondientes y separar los 15 α -
hidroxi-15 β -alquilo y 15 β -hidroxi-15 α -alquil compues-
tos antiméricos o racémicos individuales;
q) oxidar el grupo 9-hidroxi en los compuestos del paso
o) produciendo así los 9-ceto- derivados antiméricos o ra-
cémicos correspondientes;
10 r) hidrolizar el grupo metiléster en los compuestos de los
pasos n), p) y q) produciendo así los ácidos libres antimé-
ricos o racémicos correspondientes y
s) convertir los ácidos libres antiméricos o racémicos del
paso r) en las sales farmacéuticamente aceptables del mis-
15 mo.

2.- El procedimiento de la rei-
vindicación 1, en donde la fuente generadora de difluoro-
carbeno en el paso a) es el clorodifluoroacetato de sodio
y en donde dicho tratamiento se efectúa bajo condiciones
20 anhidras en un disolvente orgánico inerte.

3.- El procedimiento de la rei-
vindicación 2, en donde dicho tratamiento se efectúa a
temperaturas dentro de los límites de 80°C a 120°C, apro-
ximadamente, durante 5 minutos a 1 hora, aproximadamente.

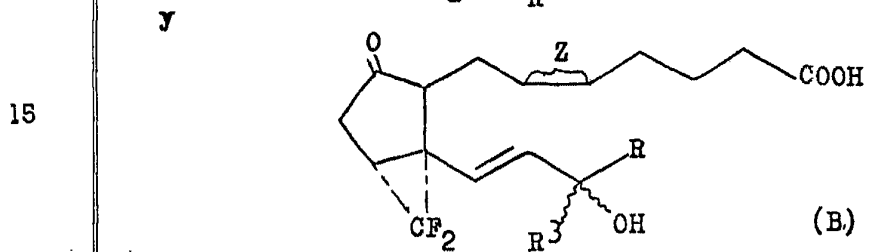
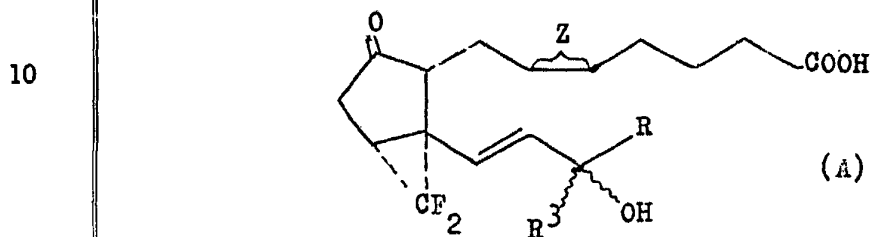
25 4.- El procedimiento de la rei-
vindicación 2, en donde dicho disolvente inerte está se-
leccionado del grupo formado por dimetoxietano, dimetiléter
del dietilenglicol y dimetiléter del trietilenglicol.

30 5.- El procedimiento de la rei-
vindicación 1, en donde dichos compuestos son compuestos

1 antiméricos.

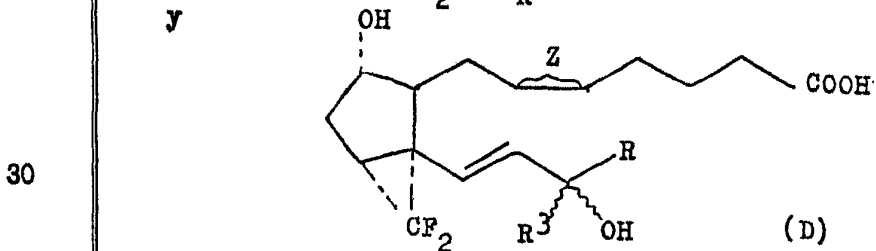
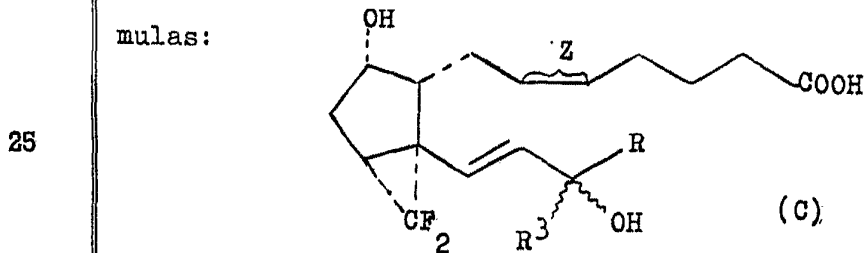
6.- El procedimiento de la reivindicación 1,
en donde dichos compuestos son mezclas racémicas.

5 7.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en donde R^2 es ceto y la cadena lateral unida a la posición
12 es β , para la obtención de los compuestos antiméricos de
las fórmulas:

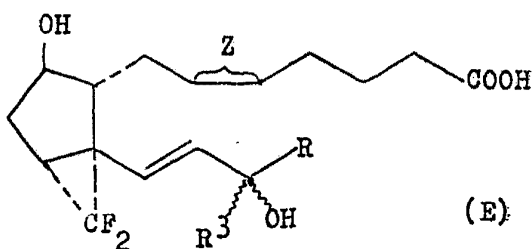


20 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en donde R^2 es

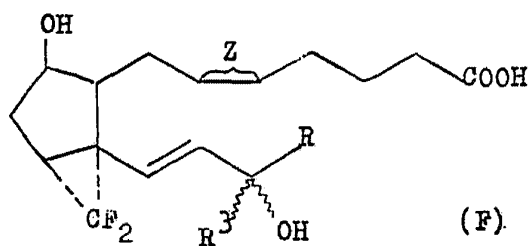
OH H y la cadena lateral unida a la posición 12 es β ,
para la obtención de los compuestos antiméricos de las fór-
mulas:



1 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R^2 es
OH
| H y la cadena lateral unida a la posición 12 es β ,
5 para la obtención de los compuestos antiméricos de fórmulas:

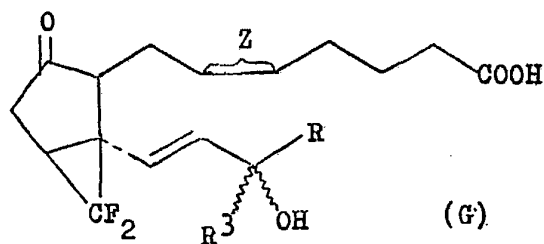


y

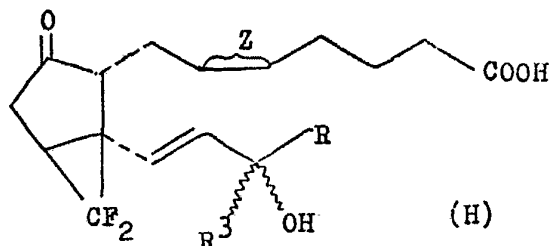


15

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en donde R^2 es ceto y la cadena lateral unida a la posición
12 es α , para la obtención de los compuestos antiméricos de
las fórmulas:



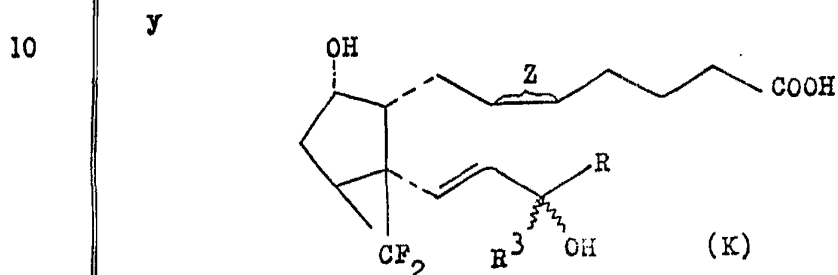
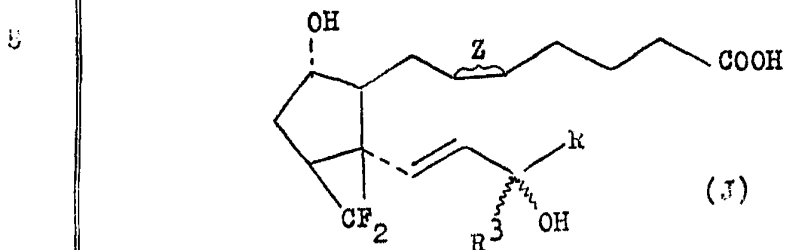
y



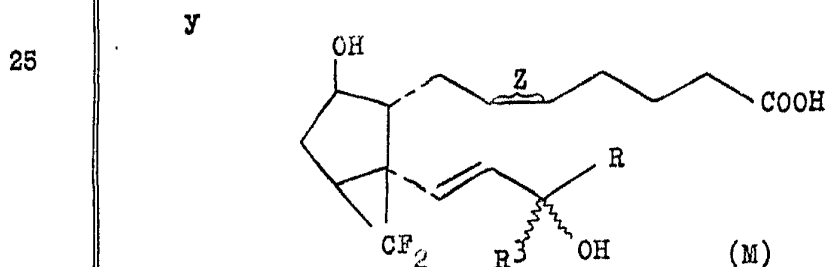
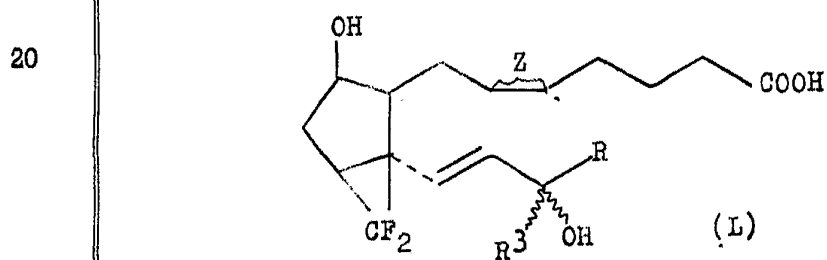
30

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde R^2 es

1 OH
H y la cadena lateral unida a la posición 12 es α ,
para la obtención de los compuestos antiméricos de las fó-
mulas:

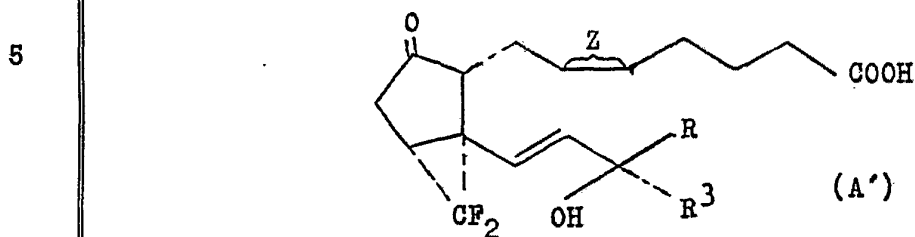


15 12.- Un procedimiento según la reivindicación
1, en donde R^2 es ceto y la cadena lateral unida a la posi-
ción 12 es α , para la obtención de los compuestos antimè-
ricos de las fórmulas:

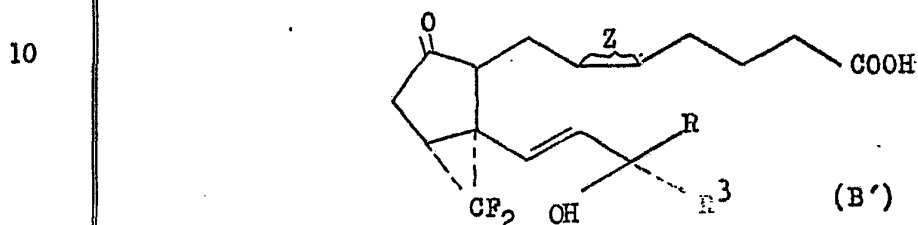


30 13.- Un procedimiento según la reivindicación 7,

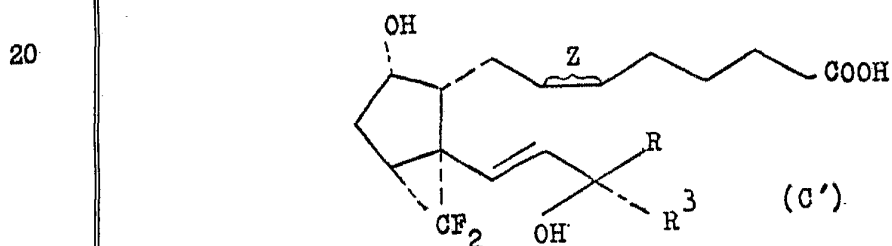
1 en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es β , para la obtención de los compuestos antiméricos de las fórmulas:



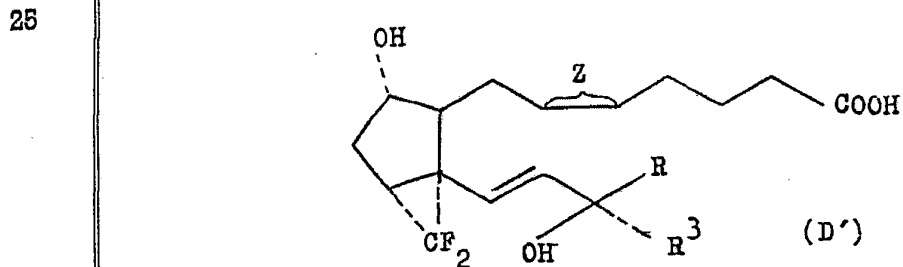
y



15 14.- Un procedimiento según la Reivindicación 8, en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es β , para la obtención de los compuestos antiméricos de las fórmulas:



y

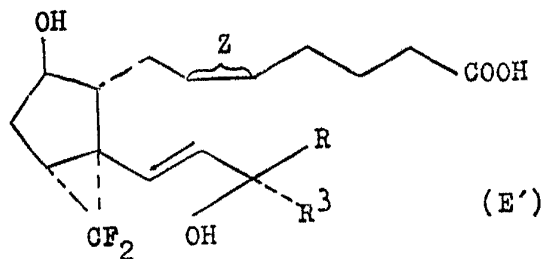


30

1

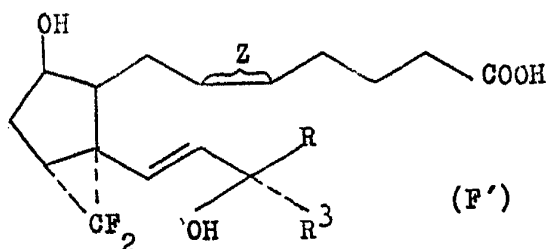
15.- Un procedimiento según la Reivindicación 9, en donde R^3 es α , y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 , es β , para la obtención de los compuestos antiméricos de fórmulas:

5



10

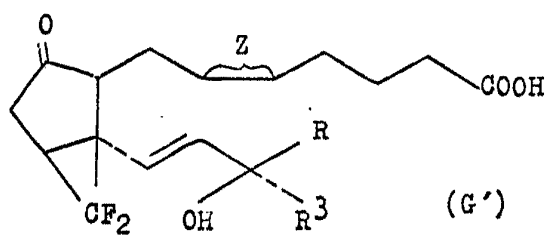
y



15

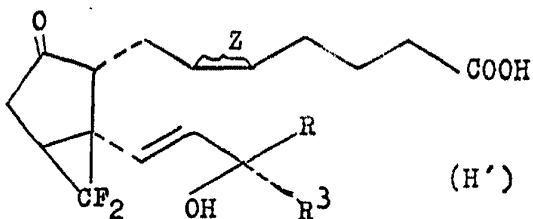
16.- Un procedimiento según la Reivindicación 10, en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo de carbono que R^3 es β , para la obtención de los compuestos antiméricos de fórmulas:

20



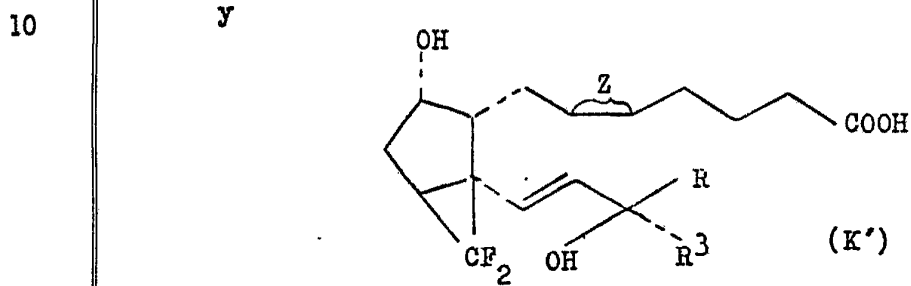
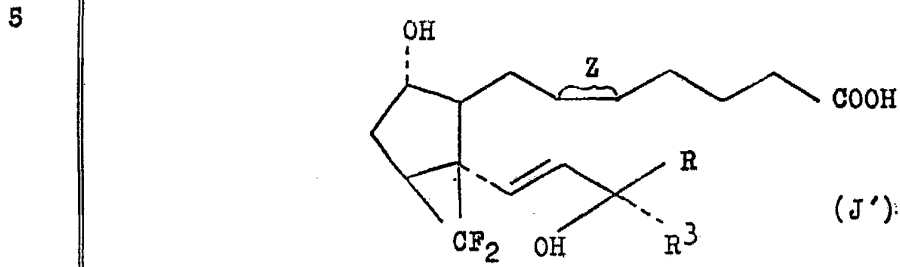
25

y

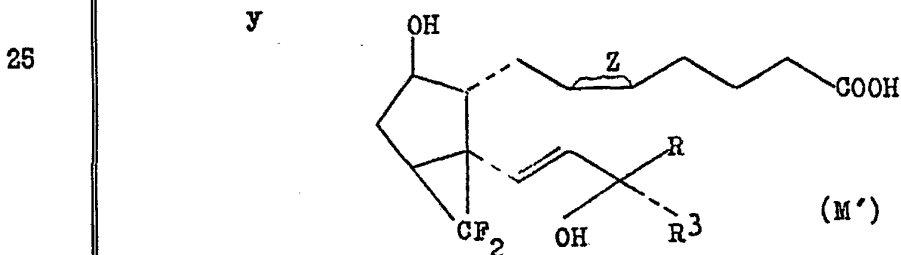
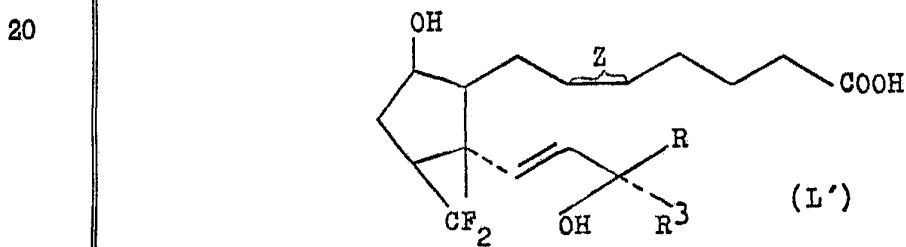


30

1 17.- Un procedimiento según la Reivindicación
11, en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo unido al mismo
átomo de carbono que R^3 , es β , para la obtención de los
compuestos antiméricos de fórmulas:

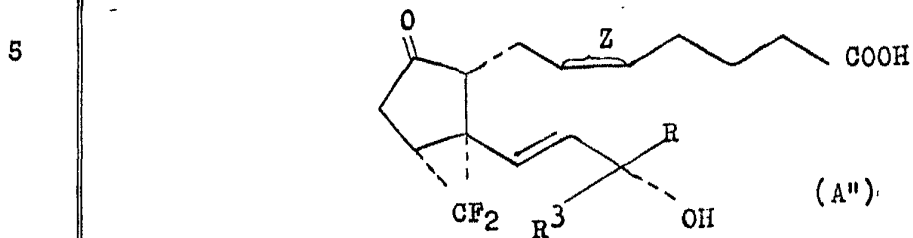


15 18.- Un procedimiento según la Reivindicación
12, en donde R^3 es α y el grupo oxhidrilo unido al mismo
átomo de carbono que R^3 es β , para la obtención de los com
puestos antiméricos de fórmulas:

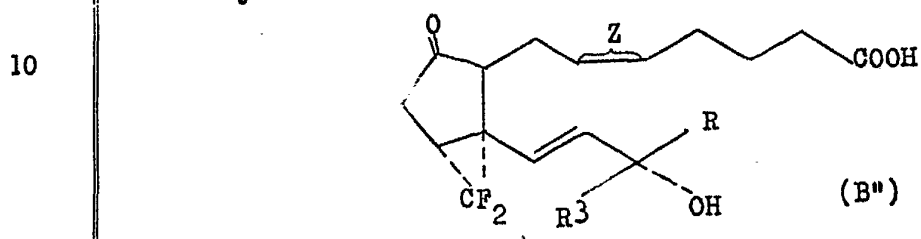


30 19.- Un procedimiento según la reivindicación 7,

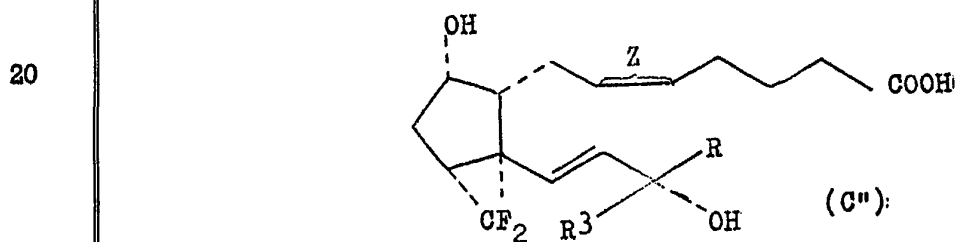
1 en donde R^3 es β y el grupo oxhídrico, unido al mismo átomo de carbono que R^3 es α , para la obtención de los compuestos antiméricos de las fórmulas:



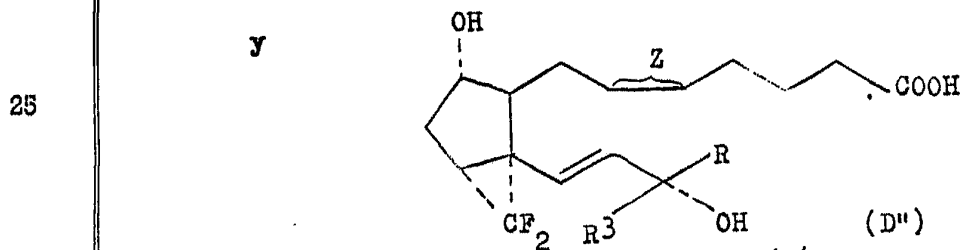
y



15 20.- Un procedimiento según la Reivindicación 8, en donde R^3 es β y el grupo oxhídrico, unido al mismo átomo de carbono que R^3 es α , para la obtención de los compuestos antiméricos de fórmulas:

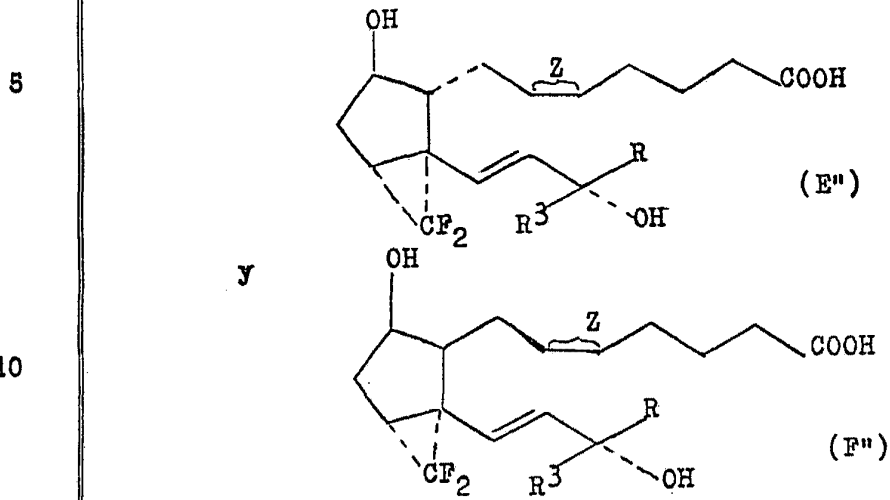


y

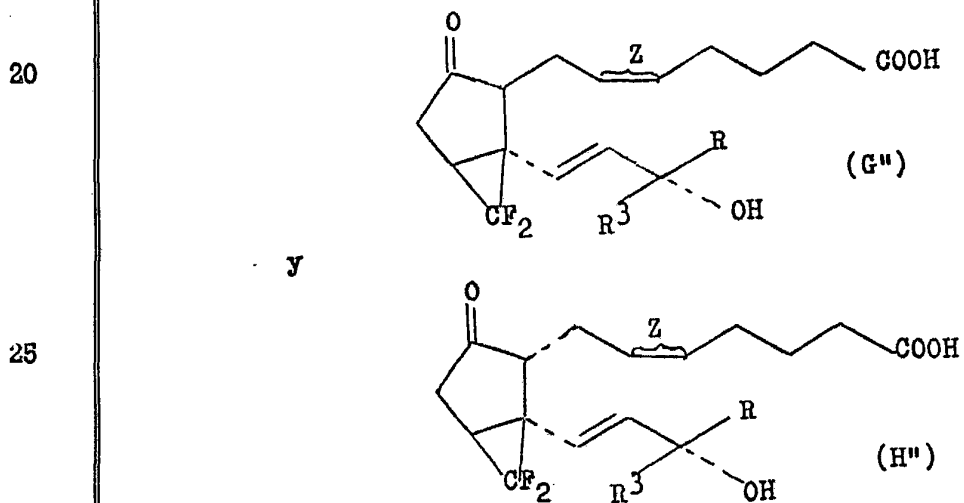


30 21.- Un procedimiento según la Reivindicación 9, en donde R^3 es β y el grupo oxhídrico unido al mismo átomo

1 de carbono que R^3 es α , para la obtención de los compues-
5 tos antiméricos de fórmulas:

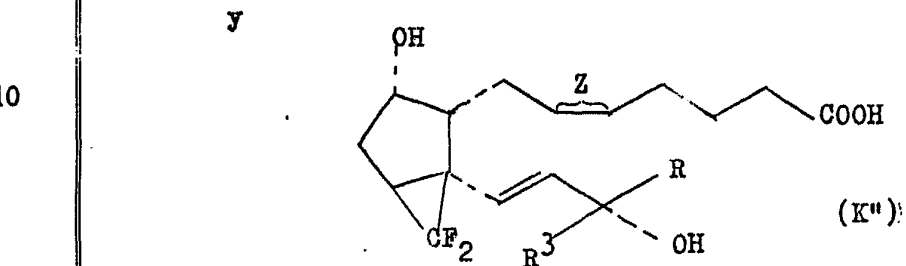
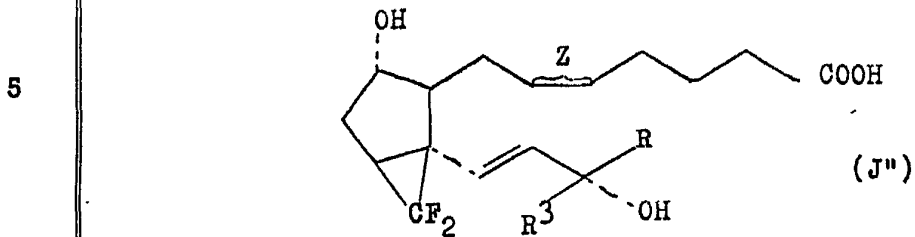


15 22.- Un procedimiento según la Reivindicación
10, en donde R^3 es β y el grupo oxhidrilo, unido al mismo
átomo de carbono que R^3 , es α , para la obtención de los com-
puestos antiméricos de fórmulas:

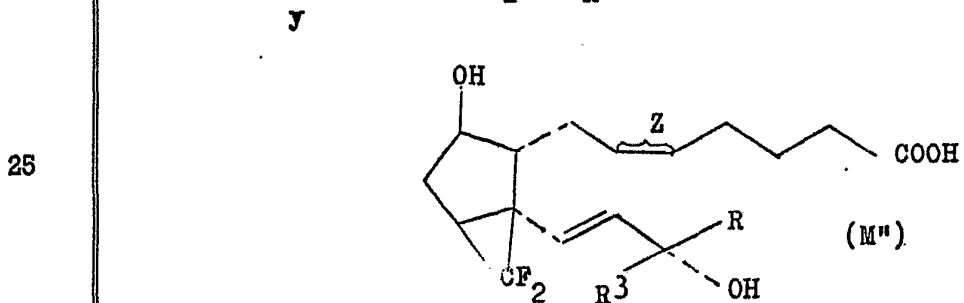
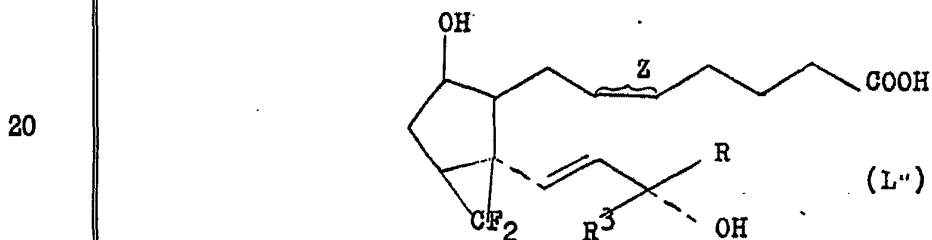


30 23.- Un procedimiento según la Reivindicación 11,

1 en donde R^3 es β , y el grupo oxhidrilo, unido al mismo átomo
5 de carbono que R^3 , es α , para la obtención de los com-
puestos antiméricos de fórmulas:

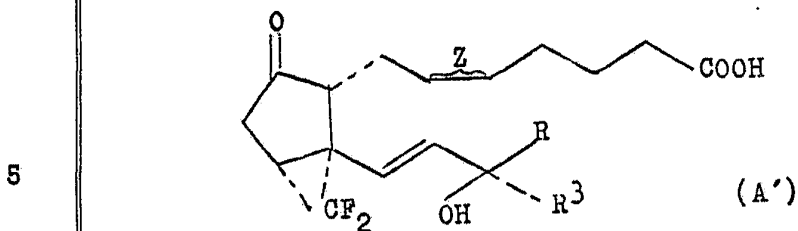


15 24.- Un procedimiento según la Reivindicación
12, en donde R^3 es β y el grupo oxhidrilo, unido al mismo
átomo de carbono que R^3 , es α , para la obtención de los
compuestos antiméricos de fórmulas:

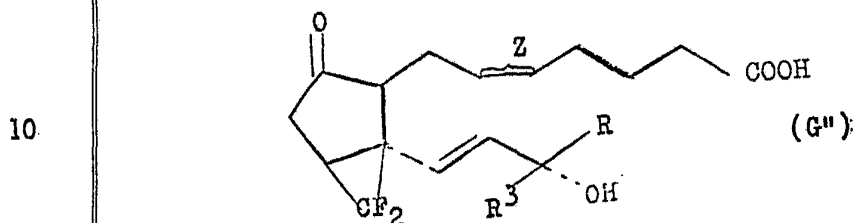


30 25.- Un procedimiento según la Reivindicación
13, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos

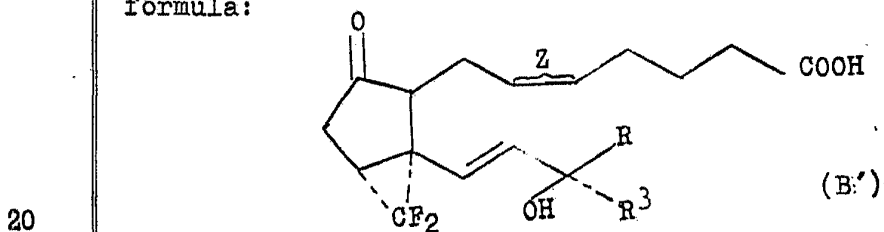
1 de fórmula:



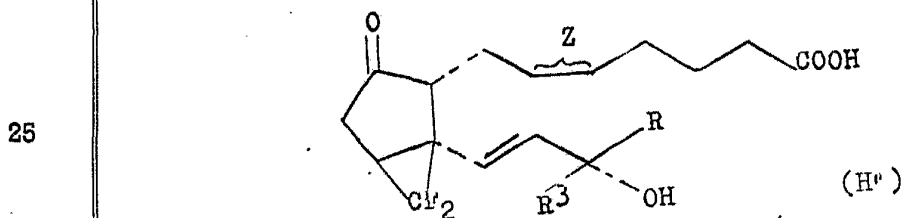
y sus antímeros, los compuestos de fórmula:



15 26.- Un procedimiento según la Reivindicación 13, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de fórmula:

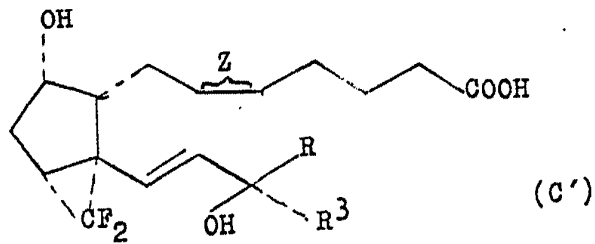


y sus antímeros, los compuestos de fórmula:

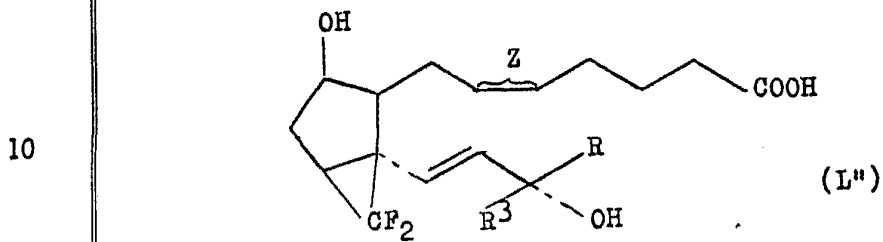


30 27.- Un procedimiento según la reivindicación 14, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de

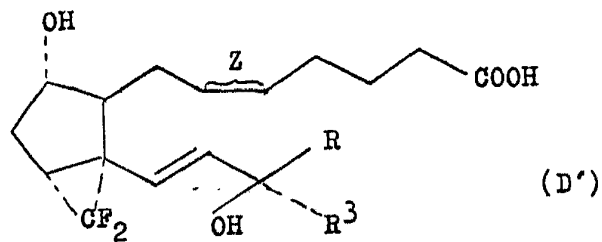
1 fórmula:



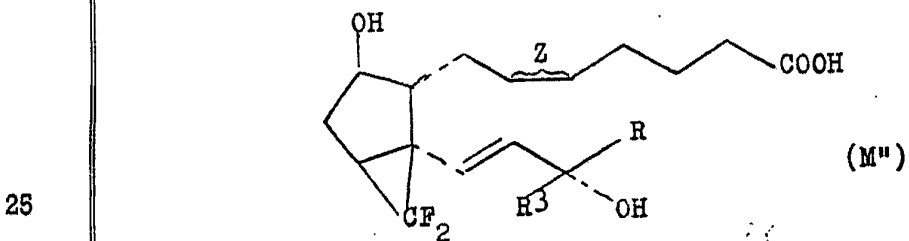
y sus antímeros, los compuestos de fórmula:



15 28.- Un procedimiento según la Reivindicación 14, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de fórmula:

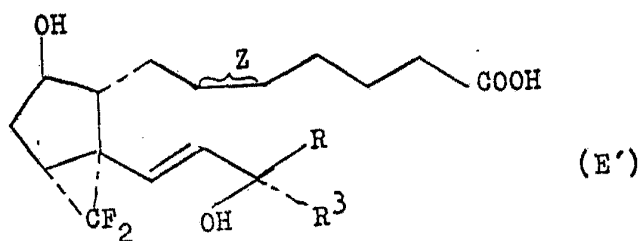


20 y sus antímeros, los compuestos de fórmula:



30 29.- Un procedimiento según la Reivindicación 15, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de fórmula:

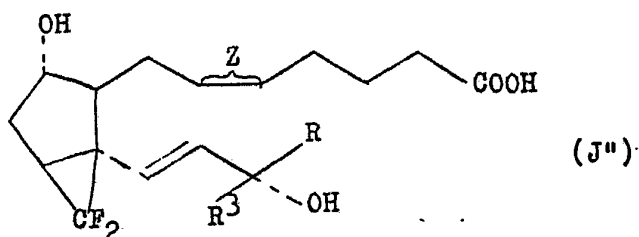
1



5

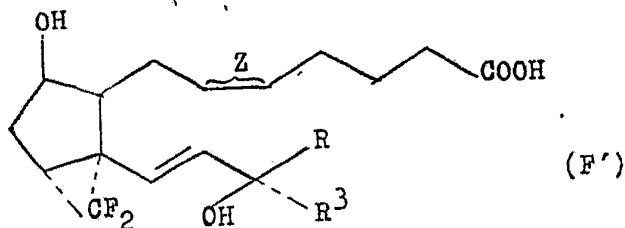
y sus antimeros, los compuestos de fórmula:

10



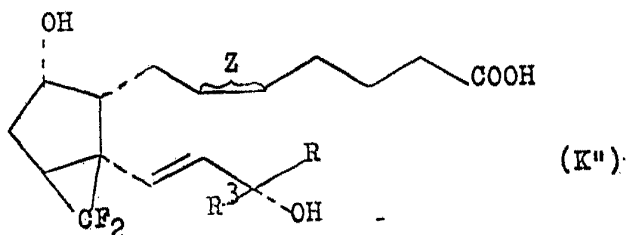
15

30.- Un procedimiento según la Reivindicación 15, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de fórmula:



20

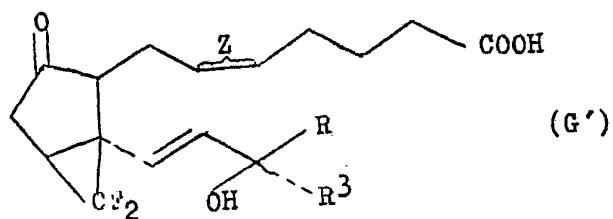
y sus antimeros, los compuestos de fórmula:



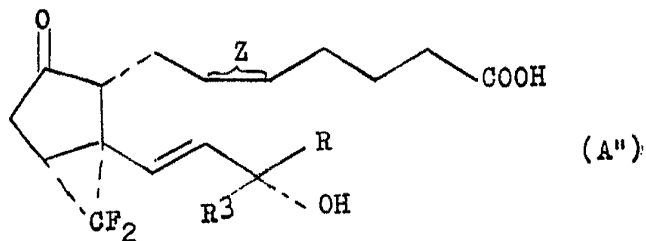
25

31.- Un procedimiento según la Reivindicación 16, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de fórmula:

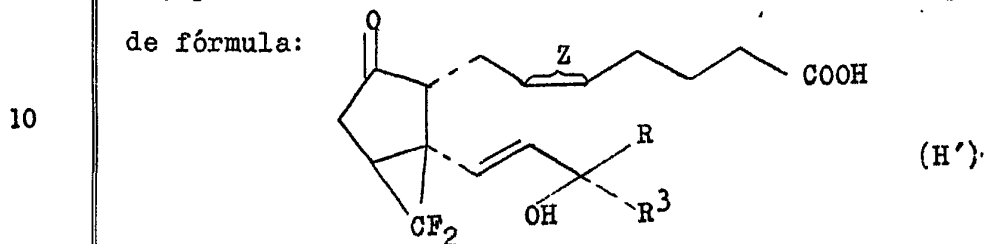
30



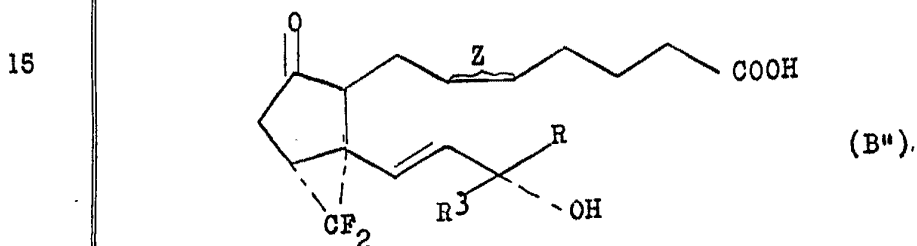
1 y sus antímeros, los compuestos de la fórmula:



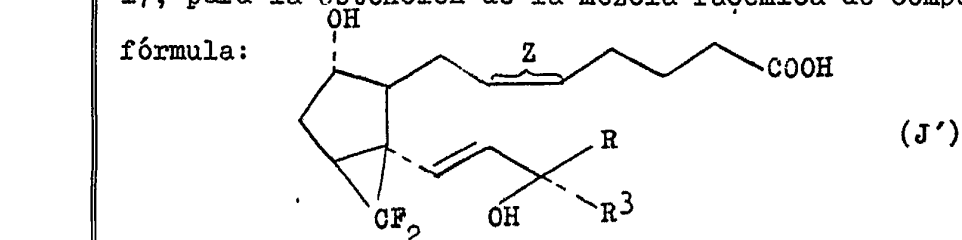
32.- Un procedimiento según la Reivindicación 16, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de fórmula:



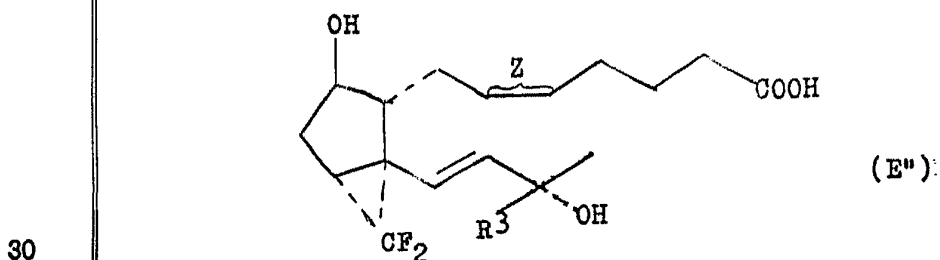
15 y sus antímeros, los compuestos de fórmula:



20 33.- Un procedimiento según la Reivindicación 17, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de fórmula:



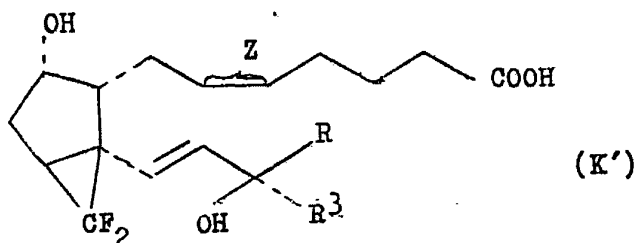
25 y sus antímeros, los compuestos de fórmula:



1

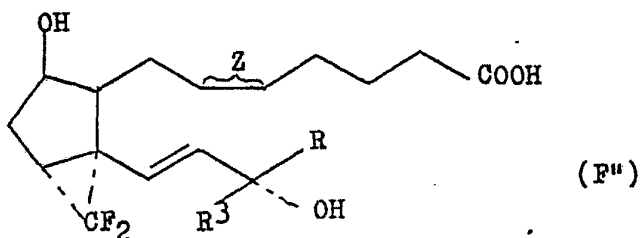
34.- Un procedimiento según la Reivindicación 17,
para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de
fórmula:

5



y sus antímeros, los compuestos de fórmula:

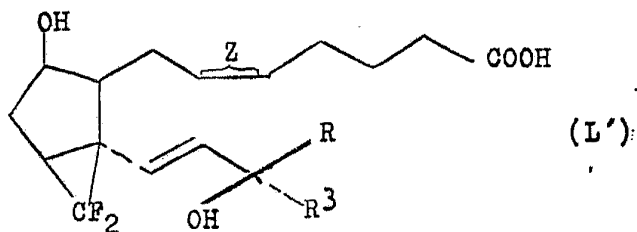
10



15

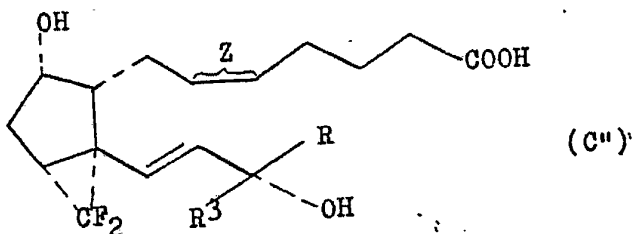
35.- Un procedimiento según la Reivindicación
18, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos de
fórmula:

20



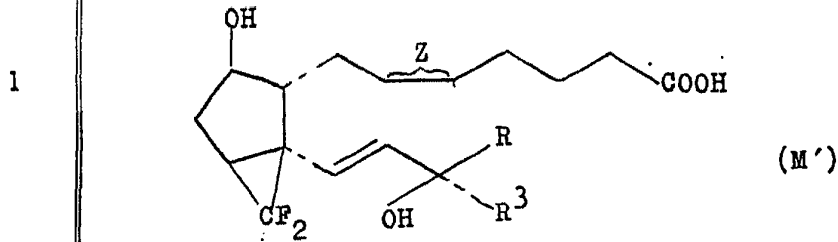
y sus antímeros, los compuestos de fórmula:

25

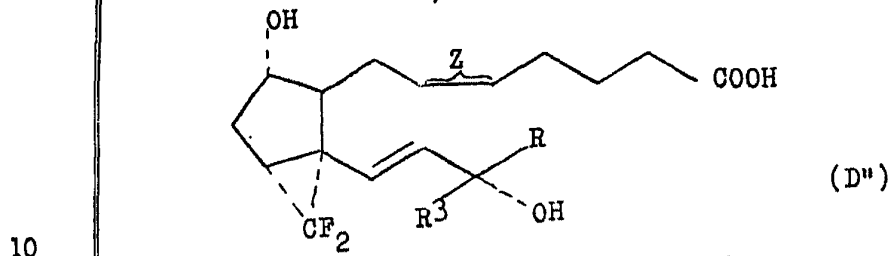


30

36.- Un procedimiento según la reivindicación
18, para la obtención de la mezcla racémica de compuestos
de fórmula:



5 y sus antimeros, los compuestos de fórmula:



15 37.- Un procedimiento según la Reivindicación 25, donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble enlace cis para la obtención del ácido 9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 38.- Un procedimiento según la Reivindicación 25, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace sencillo, para la obtención del ácido 9-ceto-11, α 12 α -difluorometilen-15 β -hidroxiprost-13-trans-enoico y su imagen en el espejo, el ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 α -hidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 39.- Un procedimiento según la Reivindicación 26, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble enlace cis, para la obtención del ácido 9-ceto-11 α , 12 α -

30

1 -difluorometilen-15 β -hidroxi-8 β -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 9-ceto-11 β 12 β
5 -difluorometilen-15 α -hidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

40.- Un procedimiento según la Reivindicación
26, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un
enlace sencillo, para la obtención del ácido 9-ceto-11 α ,
12 α -difluorometilen-15 β -hidroxi-8 β -prost-13-trans-
10 enoico y su imagen en el espejo, el ácido 9-ceto-11 β , 12 β -
difluorometilen-15 α -hidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico y
el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables
de los mismos.

41.- Un procedimiento según la Reivindicación
15 27, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble
enlace cis, para la obtención del ácido 11 α , 12 α -difluoro-
metilen-9 α , 15 β -dihidroxi-prosta-5-cis,13-trans-dienoico
y su imagen en el espejo, el ácido 11 β , 12 β -difluorome-
tilen-9 β , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis,13-
20 trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuti-
camente aceptables de los mismos.

42.- Un procedimiento según la Reivindicación 27
en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace
sencillo, para la obtención del ácido 11 α , 12 α -difluoro-
25 metilen-19 α , 15 β -dihidroxi-prost-13-trans-enoico y su ima-
gen en el espejo, el ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9
 β , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico y el
éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de
30 los mismos.

1

43.- Un procedimiento según la Reivindicación 28, en donde R es n-pentilo, R^3 es hidrógeno y Z es un doble enlace cis, para la obtención del ácido 11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

10

44.- Un procedimiento según la Reivindicación 28, en donde R es n-pentilo, R^3 es hidrógeno y Z es un enlace sencillo, para la obtención del ácido 11 α , 12 α -difluorometilen-9 α , 15 β -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

20

45.- Un procedimiento según la Reivindicación 29, en donde R es n-pentilo, R^3 es hidrógeno y Z es un doble enlace cis, para la obtención del ácido 11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxiprosta-5-cis, 13-trans-dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

30

46.- Un procedimiento según la Reivindicación 29, en donde R es n-pentilo, R^3 es hidrógeno y Z es un enlace sencillo, para la obtención del ácido 11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxiprost-13-trans-enoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico y el éster

1 ter metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 47.- Un procedimiento según la Reivindicación 30, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble enlace cis, para la obtención del ácido 11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 48.- Un procedimiento según la Reivindicación 30, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace sencillo, para la obtención del ácido 11 α , 12 α -difluorometilen-9 β , 15 β -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 β , 12 β -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 49.- Un procedimiento según la Reivindicación 31, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble enlace cis, para la obtención del ácido 9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-trans-dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 9-ceto-11 α , 12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 50.- Un procedimiento según la Reivindicación 31, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace sencillo, para la obtención del ácido 9-ceto-11 β , 12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico y

1 su imagen en el espejo, el ácido 9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxiprost-13-trans-enoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 51.- Un procedimiento según la Reivindicación 32, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble enlace cis, para la obtención del ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-8 β -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 52.- Un procedimiento según la Reivindicación 32, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace sencillo, para la obtención del ácido 9-ceto-11 β ,12 β -difluorometilen-15 β -hidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico y su imagen en el espejo, el ácido 9-ceto-11 α ,12 α -difluorometilen-15 α -hidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 53.- Un procedimiento según la Reivindicación 33, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble enlace cis, para la obtención del ácido 11 β ,12 β -difluorometilen-9 α ,15 β -dihidroxi-8 β ,12 α -prosta-5-cis,13-trans-dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 α ,12 α -difluorometilen-9 β ,15 α -dihidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 54.- Un procedimiento según la Reivindicación 33, en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace

1 sencillo, para la obtención del ácido 11 β , 12 β -difluoro
metilen-9 α , 15 β -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-
enoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 α , 12 α -di-
5 fluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prost-13-trans-enoico y
el éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables
de los mismos.

55.- Un procedimiento según la Reivindicación 34,
en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble en
10 lace cis, para la obtención del ácido 11 β , 12 β -difluoro-
metilen-9 α , 15 β -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis, 13-trans-
dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 α , 12 α -
difluorometilen-9 β , 15 α -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis, 13-
trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuti-
camente aceptables de los mismos.

15 56.- Un procedimiento según la Reivindicación 34,
en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace
sencillo, para la obtención del ácido 11 β , 12 β -difluoro-
metilen-9 α , 15 β -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico y
su imagen en el espejo, el ácido 11 α , 12 α -difluorometilen-
20 -9 β , 15 α -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico y el éster
metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de los
mismos.

25 57.- Un procedimiento según la Reivindicación 35,
en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble
enlace cis, para la obtención del ácido 11 β , 12 β -difluo
rometilen-9 β , 15 β -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-
trans-dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 α ,
12 α -difluorometilen-9 α , 15 α -dihidroxi-8 β , 12 α -prosta-5-cis, 13-
30 trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuti-
camente aceptables de los mismos.

1 58.- Un procedimiento según la Reivindicación 35,
en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace
sencillo, para la obtención del ácido 11 β ,12 β -difluoro-
metilen-9 β ,15 β -dihidroxi-8 β ,12 α -prost-13-trans-
5 enoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 α ,12 α -difluoro-
rometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-8 β ,12 α -prost-13-trans-
enoico y el éster metílico y las sales farmacéuticamente aceptables de
los mismos.

10 59.- Un procedimiento según la Reivindicación 36,
en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un doble en-
lace cis, para la obtención del ácido 11 β ,12 β -difluoro-
metilen-9 β ,15 β -dihidroxi-12 α -prosta-5-cis,13-trans-
dienoico y su imagen en el espejo, el ácido 11 α ,12 α -
difluorometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-8 β -prosta-5-cis,13-
15 trans-dienoico y el éster metílico o las sales farmacéuti-
camente aceptables del mismo.

20 60.- Un procedimiento según la Reivindicación 36,
en donde R es n-pentilo, R³ es hidrógeno y Z es un enlace
sencillo, para la obtención del ácido 11 β ,12 β -difluoro-
rometilen-9 β ,15 β -dihidroxi-12 α -prost-13-trans-enoico
y su imagen en el espejo, el ácido 11 α ,12 α -difluoro-
rometilen-9 α ,15 α -dihidroxi-8 β -prost-13-trans-enoico y el
éster metílico o las sales farmacéuticamente aceptables de
los mismos.

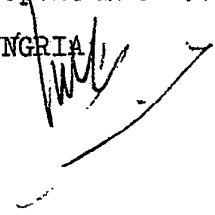
25 61.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO SELECCIONADO
DEL GRUPO DE ANTIMEROS Y MEZCLAS RACEMICAS DE LOS MISMOS".

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria Descriptiva que consta de ciento sesenta
páginas mecanografiadas..

Madrid, 7 de Septiembre 1973

5 BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30