



422876

F.C. 26-3-76

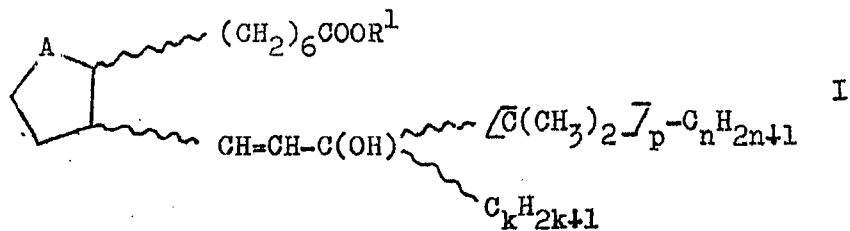
C07.C

Memoria Descriptiva 422876  
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL  
ACIDO PROSTANICO

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER  
HAFTUNG, entidad alemana, residente en Darmstadt,  
República Federal Alemana

La invención se refiere a nuevos compuestos de  
fórmula I





donde  $R^1$  significa H ó alquilo con hasta 4 átomos de carbono, A significa  $-CO-$  ó  $-CH(OH)-$ , p significa 0 ó 1 y n significa 4, 5, 6 ó 7 y k significa 1, 2, 3, 4 ó 5 y, cuando  $p = 1$  también 0 y una línea ondulada ( $\sim$ ) indica que estos enlaces se pueden encontrar en la posición  $\alpha$  ó  $\beta$ , así como sus sales fisiológicamente compatibles.

El cometido de la presente invención es la creación de nuevos medicamentos. Este cometido se solucionó mediante el hallazgo de los nuevos compuestos de fórmula I que, debido a sus propiedades, se pueden emplear para la obtención de nuevos medicamentos.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I con buena compatibilidad, además de un efecto reductor de la presión sanguínea, también poseen efectos prostaglandínicos y antiprostaglandínicos. Así pueden poseer propiedades vasodilatadoras, antiflogísticas, diuréticas, espasmolíticas de los bronquios, inhibidor de la secreción de jugos gástricos, de la agregación de trombocitos, disociación de lípidos y de la liberación de noradrenalina, así como desinflamantes de las mucosas nasales. Además pueden influenciar la función del corpus luteum, el transporte de óvulos a través de los ovarios, la nidación y la fertilidad del hombre. El efecto reductor de la presión sanguínea se determinó en gatos narcotizados con barbitúricos (40 mg de ácido butil-bromoalil-barbitúrico/kg i.v.).

Los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

El objeto de la presente invención son los com-

422876

- 3 -



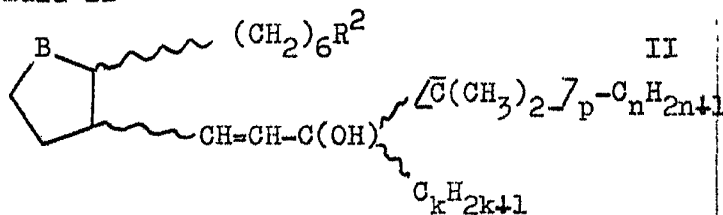
puestos de fórmula I, donde  $R^1$ , A, p, n y k tienen el significado arriba indicado.

Los compuestos de fórmula I contienen como mínimo 2 átomos de carbono asimétricos en el pentaanillo. Si A es distinto a  $-CO-$ , entonces un tercer átomo de carbono en el pentaanillo es asimétrico. Por regla general también el átomo de carbono sustituido por el grupo OH en la cadena lateral inferior es asimétrico. Esto solamente no es el caso cuando los dos restos alquilo  $-\langle C(CH_3)_2 \rangle_p - C_n H_{2n+1}$  y  $-C_k H_{2k+1}$  son iguales. Si en los restos  $-C_k H_{2k+1}$  y/o  $-C_n H_{2n+1}$  se trata de grupos alquilo ramificados, entonces se pueden presentar aquí ulteriores centros de asimetría.

Los compuestos de fórmula I se pueden presentar por lo tanto en un gran número de formas estereoisómeras y por regla general se presentan como mezclas de racematos.

Objeto de la invención son, además de las mezclas de racematos de los compuestos de fórmula I, también los compuestos ópticamente activos de fórmula I y los racematos correspondientes. Bajo "racemato" se entiende en esta solicitud no solo un enlace molecular entre el enantiómero levogiro y el dextrogiro, sino también la mezcla racémica de tales enantiómeros.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula I, así como de sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II







puesto de fórmula I se disocia en sus racematos y/o enantiómeros, y/o porque un compuesto de fórmula I mediante tratamiento con una base se transforma en sus sales fisiológicamente compatibles, o por tratamiento con un ácido se libera de sus sales.

Asimismo son objeto de la invención los preparados farmacéuticos que contienen como mínimo un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles.

En las fórmulas anteriores  $R^1$  significa especialmente hidrógeno, pero también un resto alquilo, preferentemente uno sin ramificar con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo ó n-butilo, pero también uno ramificado, tal como isopropilo ó terc.butilo.

p significa preferentemente 0, p puede significar sin embargo también 1.

n representa un número entero entre 4 y 7 (inclusive). Cuando  $p = 0$ , entonces n es preferentemente un número entero entre 5 y 7 (inclusive), especialmente, sin embargo, 5; cuando  $p = 1$ , entonces n significa preferentemente un número entero entre 4 y 6 (inclusive), especialmente, sin embargo, 4.

k es, además de 1 y 2, preferentemente 3, 4 ó 5, especialmente cuando A significa  $-CO-$ . Cuando  $p = 1$ , k puede significar sin embargo también 0.

$C_nH_{2n+1}$  es, por lo tanto, alquilo con 4 - 7 átomos preferentemente sin ramificar, tal como butilo, pentilo, hexilo o heptilo; pero también ramificado, tal como isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpro-



pilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 5-metilhexilo, 4-metilhexilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, 1-metilhexilo, 4,4-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 1,1-dimetilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilpentilo, 1-etilpentilo, 1,3,3-trimetilbutilo ó 1,1,2,2-tetrametilpropilo.

$C_kH_{2k+1}$  es, por lo tanto, alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, preferentemente sin ramificar, tal como metilo, etilo o, especialmente, propilo, butilo o pentilo; pero también ramificado, tal como isopropilo, isobutilo, sec.butilo, terc.butilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo.

En aquellos compuestos de fórmula I en los que  $p = 1$  y/o  $C_nH_{2n+1}$  es un resto alquilo ramificado, el resto  $C_kH_{2k+1}$  es, debido al posible impedimento estérico, por regla general un resto alquilo sin ramificar, preferentemente metilo o etilo, especialmente cuando la ramificación en  $-C_nH_{2n+1}$  se encuentra en la posición 1. En el caso de  $p = 1$  y/o  $C_nH_{2n+1}$  es un resto alquilo ramificado, entonces una ramificación que sin embargo se presente en  $C_kH_{2k+1}$  por lo general estará lo más lejos posible de la posición 1.

Lo anteriormente mencionado para el resto  $C_kH_{2k+1}$  vale asimismo para el resto  $C_mH_{2m+1}$  que se presenta más abajo en la fórmula Ia.

$C_kH_{2k+1}$  puede significar sin embargo también un átomo de hidrógeno ( $p = 1, k = 0$ ).

Cuando  $p = 1$ , el resto  $-\overline{C}(\text{CH}_3)_2\text{J}_p-C_nH_{2n+1}$  significa preferentemente un resto 1,1-dimetilalquilo de cadena recta con un total de 7 - 9 átomos de carbono, tal como 1,1-dimetilpentilo, 1,1-dimetilhexilo ó 1,1-dimetilheptilo; pero también un resto 1,1-dimetilalquilo ramificado con 7 - 10 áto-

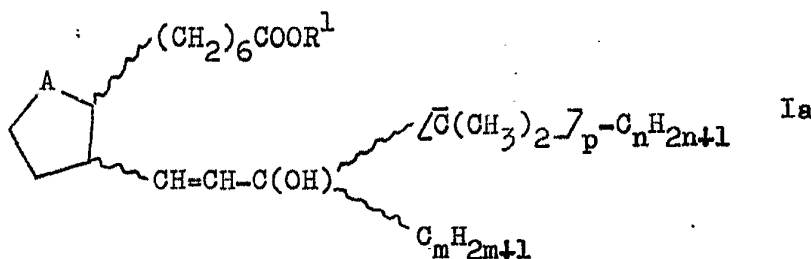


mos de carbono, ante todo 1,1,2-trimetilpentilo, 1,1,4-trimetilpentilo ó 1,1,4,4-tetrametilpentilo.

Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales como mínimo uno de los símbolos  $R^1$ , p, n y k, o bien uno de los restos  $-C_nH_{2n+1}$  y  $-\overline{C}(CH_3)_2\overline{J}_p$   $C_mH_{2m+1}$  tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados.

Algunos de estos grupos de compuestos preferentes se pueden caracterizar por las fórmulas parciales Ia a Ip.

Tienen preferencia los compuestos de la siguiente fórmula Ia



donde  $R^1$ , A, p y n tienen los significados indicados bajo la fórmula I, y m significa 3, 4 ó 5, y cuando A = -CHOH- también 1 ó 2, ó cuando p = 1, también 0, 1 ó 2.

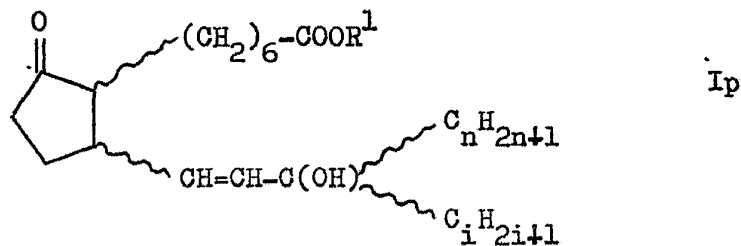
Tienen especial preferencia los compuestos de las fórmulas Ib a Io a continuación que, por lo demás, corresponden a la fórmula Ia y en las cuales los símbolos no designados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula Ia, pero donde sin embargo

- en Ib p significa 0;
- en Ic p significa 1 ;
- en Id A significa -CO- ;
- en Ie A significa -CHOH-;
- en If A significa -CO- y p significa 0;
- en Ig A significa -CO- y p significa 1;



- en Ih A significa -CHOH y p significa 0;
- en Ii A significa -CHOH- y p significa 1;
- en Ij p significa 1, m significa 3, 4 ó 5 y cuando A es  
-CHOH- y/o p = 1, entonces también significa 1 ó 2;
- 5 en Ik p significa 1; n significa 5 ó 6;
- en Il A significa -CO-, p significa 1, n significa 5 ó 6;
- en Im A significa -CHOH, p significa 1, n significa 5 ó 6;
- en In A significa -CHOH, p significa 0, m significa 1, 2,  
3, 4 ó 5, n significa 5, 6 ó 7;
- 10 en Io A significa -CO-, p significa 0, m significa 3, 4 ó  
5, n significa 5, 6 ó 7.

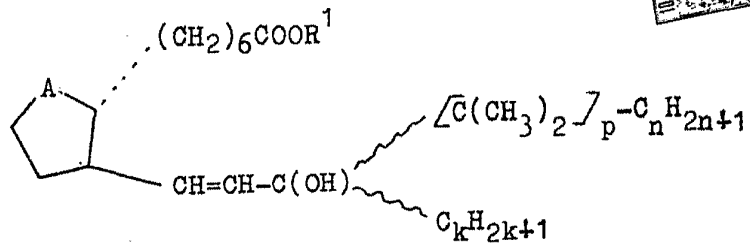
Especialmente tienen también preferencia los com-  
puestos de fórmula Ip



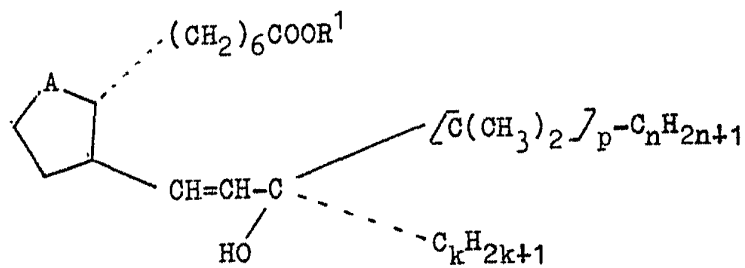
- 15 donde  $R^1$  y n tienen el significado indicado para la fórmula I  
y i significa 1 ó 2.

Igual que los compuestos de fórmula I se pueden  
presentar también los compuestos preferentes de fórmula I, es-  
pecialmente aquellos de fórmulas Ia a Ip en un gran número de  
20 formas estereoisómeras. Por regla general se presentan como  
mezclas de racematos.

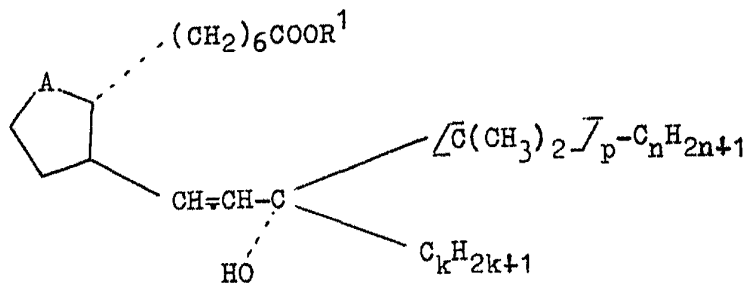
Tienen especial preferencia los estereoisómeros op-  
ticamente activos de las fórmulas Iq a Iy, sus antípodas óp-  
ticos y sus racematos:



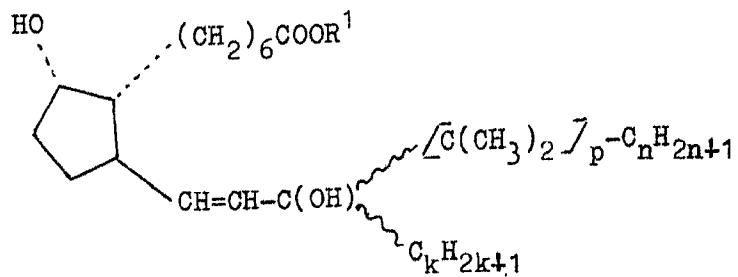
Iq



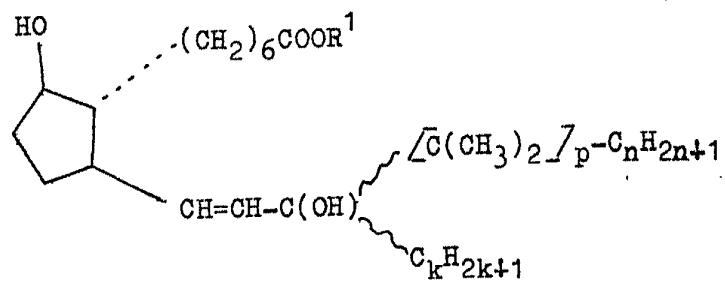
Ir



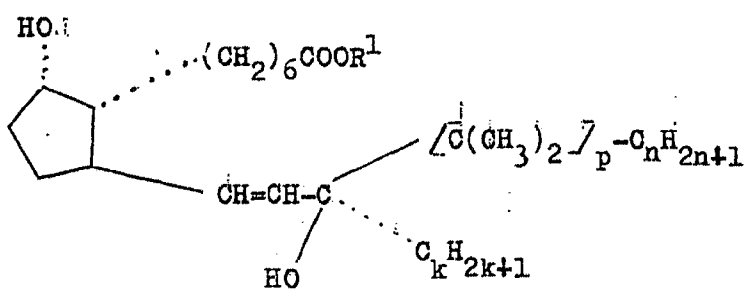
Is



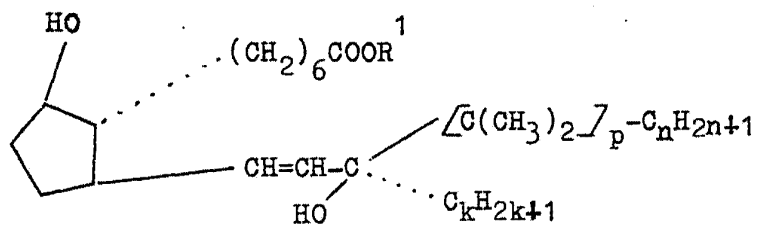
It



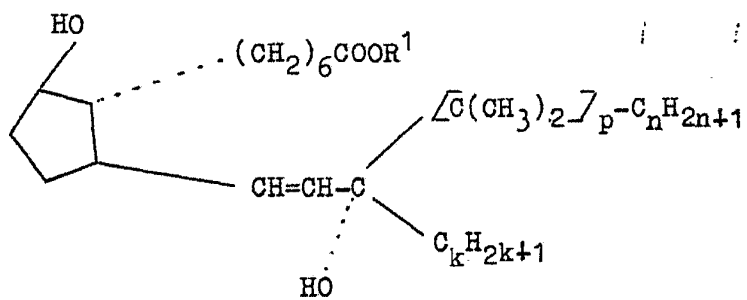
Iu



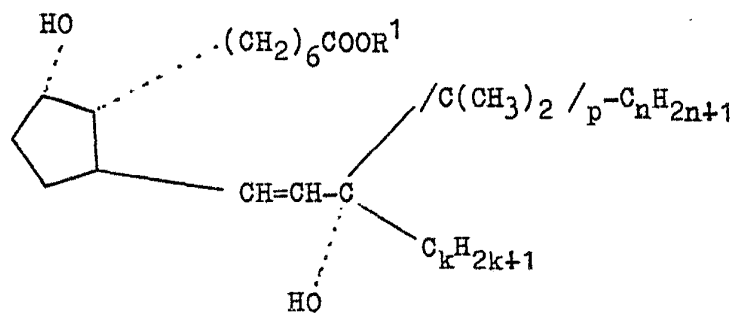
Iv



Iv'



Ix



Iy



Tienen especialmente importancia aquellos compuestos (o bien sus enantiómeros y racematos) que muestran las proporciones estéricas representadas en las fórmulas Iq a Iy y que, por lo demás, corresponden a las fórmulas preferentes Ia a Ip.

En los compuestos de fórmulas II a IV tienen los símbolos B, R<sup>2</sup>, M, p, n, k, a, b, c y d los significados allí indicados.

B es, además de un grupo -CHOH- ó un grupo -CO- también un grupo -CHOH- funcionalmente modificado o un grupo -CO- funcionalmente modificado.

Los restos mediante los cuales los grupos -CHOH- o bien -CO- están funcionalmente modificados deberán ser fácilmente dissociables, por regla general ser sin embargo estables con relación a los compuestos de fórmula IV.

En los grupos hidroxilo, que se presentan en forma funcionalmente modificada, se trata preferentemente de grupos OH esterificados con, por ejemplo, un ácido carboxílico saturado o insaturado, alifático, cicloalifático o aromático, sustituido o insustituido, o ácido sulfónico o también con un ácido inorgánico. Ácidos carboxílicos preferentes son los ácidos grasos con 1 - 18, preferentemente 1 - 6 átomos de carbono, tal como el ácido fórmico, acético, butírico ó isobutírico, pero también el ácido pivalínico, tricloroacético, benzoico, p-nitrobencénico, palmítico, esteárico u oléico.

Ácidos sulfónicos preferentes son aquellos que se derivan de los ácidos alquilsulfónicos con 1 - 6 átomos de carbono, por ejemplo, del ácido metano- o etanosulfónico, o de los ácidos arilsulfónicos con 6 - 10 átomos de carbono, por ejemplo, del ácido benceno-, p-tolueno-, 1- y 2-naftalino-



sulfónico. Se puede tratar también de ácidos sulfónicos sustituidos, tales como ácido 2-hidroxietano- o 4-bromobenceno-sulfónico. Esteres de ácido inorgánicos preferentes son los sulfatos y fosfatos.

5                   OH funcionalmente modificado puede significar, además, un grupo OH eterado, por ejemplo, aralcoxi, preferentemente con 7 - 19 átomos de carbono, tal como benciloxi, p-metilbenciloxi, 1- y 2-feniletoksi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi ó 1- ó 2-naftilmetoxi; alcoxi, preferentemente con hasta 6  
10 átomos de carbono, especialmente terc.butoxi; tetrahidropirani-  
niloxi; ó trialkilsililoxi, preferentemente trimetilsililoxi.

                  En los grupos ceto, que se presentan en forma funcionalmente modificada, se trata de los grupos usuales para ello, preferentemente de hemiacetales, tales como  $-C(OH)(OR^3)-$ ,  
15 cetales, tales como  $-C(OR^3)_2-$  y, especialmente cetales cíclicos, tales como  $-C-O-D-O-$ , donde los restos  $R^3$  son iguales o diferentes y por regla general significan restos alquilo con  
1 a 6 átomos de carbono. Sin embargo, como solo representan  
20 grupos protectores, que ya no aparecen en los productos finales de la presente invención, su naturaleza no es crítica. Por lo tanto se puede tratar también de restos de alquilo sustituidos y/o una o varias veces insaturados, pero también de  
restos bencilo o arilo, en caso dado sustituidos, especialmente restos de fenilo. D significa un alquileno sin ramificar e  
25 insustituido, preferentemente con 2 ó 3 átomos de carbono. Tiene especial preferencia el resto 1,2-etileno. D puede representar también un alquileno ramificado y/o sustituido, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1,2-propileno, 1,2-dimetil-1,2-etileno, 1-bromometil-1,2-etileno,  
30 2,2-dimetil-1,3-propileno o 2,2-dihidroximetil-1,3-propileno.



Otros grupos  $-CO$  funcionalmente modificados son, por ejemplo:  $-C(OCOR^3)_2-$ ,  $-C(=NOH)-$ ,  $-C(=NNH_2)-$ ,  $-C(=NHNHR^3)-$ ,  $-C(=NH)-$ ,  $-C(=NR^3)-$ ,  $=C(-OR^3)-$ ,  $=C(-OCOR^3)-$  y  $=C[-N(R^3)_2]-$ .

$R^2$  significa, además de un grupo  $COOR^1$ , un grupo  $COOH$  funcionalmente modificado, o más generalmente, un grupo que, análogo a métodos conocidos, se pueda transformar en el grupo  $COOR^1$ . Tienen preferencia aquellos grupos que bajo condiciones de reacción benignas, ante todo en medio básico, neutro o solo debilmente ácido, se puedan transformar en el grupo  $COOR^1$ .

Cuando  $R^2$  significa un grupo  $COOR^1$  funcionalmente modificado entonces se trata preferentemente de un grupo halógenocarbonilo, tal como  $-COCl$  ó  $-COBr$ , de un grupo carboxilo nitrogenado funcionalmente modificado, especialmente  $-CON_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(=NH)OR^4$ ,  $-C(=NR^4)OR^5$ ,  $-C(=NH)Cl$ ,  $-C(=NH)Br$ ; un grupo carboxilo sulfurado funcionalmente modificado, especialmente  $-COSR^4$ ,  $-CSOR^4$ ,  $-CSSR^4$ ; o un grupo carboxilo funcionalmente modificado que solo contiene oxígeno, especialmente  $-C(OR^3)_3$ ,  $-COOCOR^3$  ó  $-COOR^6$ .  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y significan, además de H, un resto orgánico de bajo peso molecular, cuya naturaleza, en sí, no es crítica ya que no aparece en los productos finales de la presente invención, cuyo peso molecular, sin embargo, es inferior a 550, preferentemente inferior a 300, especialmente inferior a 150, por ejemplo, grupos alquilo, preferentemente sin ramificar y con hasta 6, especialmente hasta 4 átomos de carbono; alquilo sustituido por Cl, Br, I, OH, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono, aciloxi con hasta 4 átomos de carbono, fenilo o naftilo, con hasta 4 átomos de carbono, especialmente bencilo; cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono; arilo en caso dado sustituido una o va-



rias veces por Cl, Br, NO<sub>2</sub>, OH, alcoxi con hasta 4 átomos de carbono ó aciloxi con hasta 4 átomos de carbono, con hasta 10 átomos de carbono; un resto silicio-orgánico, preferentemente un grupo trialquilsililo, tal como trimetilsililo o dimetil-  
5 terc.butilsililo; conjuntamente también polimetileno con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente polimetileno insustituido con hasta 6 átomos de carbono, tal como -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- ó -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-; pero especialmente también polimetileno sustituido por metilo con hasta 4 átomos  
10 de carbono, tal como 1-metil-etileno ó 1-metil-trimetileno.

R<sup>6</sup> puede tener en si los significados indicados para R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, con excepción de los indicados para R<sup>1</sup>. R<sup>6</sup> significa, por lo tanto, especialmente un resto silicio-orgánico, preferentemente un grupo trialquilsililo, tal como trimetilsililo ó dimetil-terc.butilsililo.  
15

M significa un átomo de metal alcalino, preferentemente Li; ó MgCl, MgBr ó MgI.

Los índices a, b, c y d significan, en cada caso, 0 ó 1, debiéndose observar que estos índices, que se presentan en una fórmula, no pueden ser iguales y a siempre es distinto a c.  
20

Los compuestos de fórmula I se derivan de los ácidos 7-(2-alquil-ciclopentil)-heptánicos. El ácido 7-(2-octil-ciclopentil)-heptánico se denomina también ácido prostánico cuando las dos cadenas enlazadas con el ciclopentaañillo están en posición trans, especialmente cuando el grupo 6-hidroxicarbonilhexílico se encuentra en la posición  $\alpha$  y el grupo octilo se encuentra en la posición  $\beta$ . Si ambas cadenas se encuentran en la posición cis se habla del ácido isoprostánico. Los compuestos de fórmula I se derivan preferentemente del ácido  
30



5 prostánico; pero también se puede tratar de derivados del ácido isoprostánico. A continuación se denominan como derivados del ácido prostánico o bien isoprostánico. En los compuestos de fórmula I se trata preferentemente de ácidos 9,15-dihidroxi-15-alquil-, 9,15-dihidroxi-16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-20-homo- y -20-bishomo-, 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-, 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-16,16-dimetil-, 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-, 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-20-homo- ó 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-20-bishomo-13-prostánicos, ó bien de sus ésteres de alquilo o sales fisiológicamente compatibles.

15 Tienen especial preferencia los correspondientes compuestos de 15-propilo, 15-butilo y 15-pentilo ó bien sus ésteres de alquilo y sales fisiológicamente compatibles, así como, cuando A = -CHOH-, también los correspondientes compuestos 15-metilo y -etilo, o bien sus ésteres de alquilo y sales fisiológicamente compatibles. También tienen especial preferencia el ácido 9-oxo-15-hidroxi-15-metil-13-prosténico, sus ésteres de metilo y etilo y sus sales fisiológicamente compatibles.

25 Tienen preferencia aquellos estereoisómeros de los derivados de ácido prostánico mencionados en los cuales como mínimo uno, ventajosamente sin embargo ambos grupos OH, siempre que existan, se encuentren en la posición  $\alpha$ .

30 En los compuestos de fórmula II se trata, por ejemplo, de ácidos 9-benciloxi-, 9-terc.butoxi-, 9-tetrahidropirani-  
 9-trimetilsililoxi- ó 9-acetoxi-15-hidroxi-15-alquil-13-prosténicos o bien -13-isoprosténicos; ácidos 9-benciloxi-,



9-terc.butoxi-, 9-tetrahidropirani-  
loxi-, 9-trimetilsililoxi-  
ó 9-acetoxi-15-hidroxi-15-alquil-16,16-dimetil-13-prosténicos  
o bién -13-isoprosténicos; ácidos 9-benciloxi-, 9-terc.butoxi-,  
9-tetrahidropirani-  
loxi-, 9-trimetilsililoxi- ó 9-acetoxi-15-  
5 hidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-13-prosténicos o bien -13-iso-  
prosténicos; ácidos 9-benciloxi-, 9-terc.butoxi-, 9-tetrahidro-  
pirani-  
loxi-, 9-trimetilsililoxi- ó 9-acetoxi-15-hidroxi-15-  
alquil-20-homo-13-prosténicos o bien -13-isoprosténicos; ó de  
ácidos 9-benciloxi-, 9-terc.butoxi-, 9-tetrahidropirani-  
loxi-,  
10 9-trimetilsililoxi- ó 9-acetoxi-15-hidroxi-15-alquil-20-bisho-  
mo-13-prosténicos o bién -13-isoprosténicos; especialmente los  
derivados 15-metílicos o 15-etílicos, o bien sus ésteres, pre-  
ferentemente sus ésteres de etilo, o las sales fisiologicamen-  
te compatibles. Pero también se puede tratar preferentemente  
15 de derivados de 9,9-dimetoxi, 9,9-dietoxi ó 9,9-etilendioxi  
del ácido 15-alquil-15-hidroxi-, 15-alquil-15-hidroxi-16,16-  
dimetil-13-prosténico ó -13-isoprosténico. Los compuestos de  
fórmula II son también preferentemente ésteres de bencilo de  
los ácidos 9,15-dihidroxi-15-alquil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-  
20 16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-, 9,15-  
dihidroxi-15-alquil-20-homo- y -20-bishomo-13-prosténicos o bién  
-13-isoprosténicos; ésteres de trimetilsililo de los ácidos  
9,15-dihidroxi-15-alquil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-16,16-di-  
metil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-, 9,15-dihi-  
25 droxi-15-alquil-20-homo- y -20-bishomo-13-prosténicos o bién  
-13-isoprosténicos; ó el éster de dimetil-terc.butil-sililo de  
los ácidos 9,15-dihidroxi-15-alquil-, 9,15-dihidroxi-15-al-  
quil-16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-,  
9,15-dihidroxi-15-alquil-20-homo- y -20-bishomo-13-prosténicos  
30 o bien -13-isoprosténicos. En el caso de que tanto B sea un



grupo -CHOH- ó bien -CO- funcionalmente modificado como  $R^2$  sea un grupo  $COOR^1$  funcionalmente modificado se trata en los correspondientes compuestos de fórmula II, por ejemplo, de los ésteres de trimetilsililo o bencilo del ácido 9-terc.butoxi-, 9-benciloxi-, 9-tetrahidropirani-  
 5 9-oxi- ó 9-trimetilsililoxi-15-alquil-15-hidroxi-13-prosténico o bien -13-isoprosténico; así como por ejemplo, de los ésteres de trimetilsililo o de bencilo del ácido 9,9-dietoxi- ó 9,9-etilendioxi-15-alquil-15-hidroxi-13-prosténico o bien -13-isoprosténico.

10 Los compuestos de fórmula III ( $a = 1, b = 0$ ) son derivados del ácido 15-oxo-13-prosténico, preferentemente ácidos 9-hidroxi-15-oxo-9-hidroxi-15-oxo-16,16-dimetil-, 9-hidroxi-15-oxo-19,19-dimetil-, 9-hidroxi-15-oxo-20-homo- y -20-bishomo-13-prosténico o bien -13-isoprosténico, o bien de sus  
 15 ésteres o sales.

En los compuestos de fórmula IV ( $c = 0, d = 1$ ) se trata de compuestos alquílicos de Grignard o de compuestos de metal alcalino-alquilo, preferentemente de haluros de magnesio alquílico, especialmente de cadena recta, preferentemente de bromuros o ioduros, tales como el bromuro o ioduro de  
 20 metil-, etil-, propil-, butil- ó pentil-magnesio; o preferentemente metil-, etil-, propil-, butil- ó pentil-litio, pero también, por ejemplo, de bromuro o ioduro de isopropil-, isobutil-, sec.butil- ó isopentil-magnesio o -litio.

25 En los compuestos de fórmula III ( $a = 0, b = 1$ ) se trata de ácidos 7- $\overline{2}$ -(3-oxo-1-alquenil)-ciclopentil $\overline{7}$ -heptánicos o bien de sus ésteres o sales, preferentemente de ácidos 7- $\overline{2}$ -(3-oxo-1-butenil)-5-hidroxi-ciclopentil $\overline{7}$ -, 7- $\overline{2}$ -(3-oxo-1-pentenil)-5-hidroxi-ciclopentil $\overline{7}$ -, 7- $\overline{2}$ -(3-oxo-1-hexenil)-5-hidroxi-ciclopentil $\overline{7}$ -, 7- $\overline{2}$ -(3-oxo-1-heptenil)-5-hidro-



xi-ciclopentil-7- ó 7- $\bar{2}$ -(3-oxo-1-octenil)-5-hidroxi-ciclopentil-7-heptánico o bién de sus ésteres o sales.

Los compuestos de fórmula IV (c = 1, d = 0) son compuestos alquílicos de Grignard o de alquil-litio con 4 -  
5 10 átomos de carbono, preferentemente bromuro o ioduro de butil-, pentil-, hexil-, heptil-, 1,1-dimetilpentil- ó 4,4-dimetilpentil-magnesio ó -litio.

En los compuestos cetohidroxi obtenidos de fórmula I (A = -CO-) se trata preferentemente de aquellos de las  
10 fórmulas Id, If, Ig, Il, Io y Ip, es decir, de derivados del ácido 9-oxo-15-hidroxi-13-prosténico o bien -13-isoprosténico, especialmente de ácidos 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-, 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-16,16-dimetil-, 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-, 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-20-homo- y -20-bis-  
15 homo-13-prosténicos o bien -13-isoprosténicos, ante todo de los derivados de 15-metilo ó 15-etilo, así como de los compuestos de 15-propilo, 15-butilo y 15-pentilo, o bién de sus ésteres, preferentemente de sus ésteres de metilo o etilo, o de sus sales fisiológicamente compatibles.

En los compuestos dihidroxi obtenidos de fórmula I (A = -CHOH-) se trata preferentemente de aquellos de las fórmulas Ie, Ih, Ii, Im y In, es decir, de derivados del ácido  
20 9,15-dihidroxi-13-prosténico o bien -13-isoprosténico, especialmente de los ácidos 9,15-dihidroxi-15-alquil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-20-homo- y -20-bishomo-13-prosténicos o bien -13-isoprosténicos, ante todo de los derivados de 15-metilo ó 15-etilo, así como de los compuestos de 15-propilo, 15-butilo y 15-pentilo, o bién de sus ésteres, preferentemente de sus ésteres de metilo o etilo, o de sus sales fi-  
30



siológicamente compatibles.

Agentes solvolizantes son el agua y disolventes orgánicos, en la mayoría de los casos en presencia de un catalizador ácido ó básico. Como disolventes orgánicos entran en consideración, por ejemplo, los alcoholes, preferentemente con hasta 7 átomos de carbono, especialmente los alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, butanol, alcohol terc.butílico, alcohol amílico, 2-metoxietanol ó 2-etoxietanol; los éteres, preferentemente con hasta 8 átomos de carbono, especialmente los éteres alifáticos o heterocíclicos, tales como dietiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, tetrahidrofurano (=THF), dioxano, etilenglicoldimetiléter, etilenglicoldietiléter ó dietilenglicoldimetiléter; los ácidos, preferentemente los ácidos carboxílicos alifáticos con hasta 4 átomos de carbono, tales como el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico; los ésteres preferentemente con hasta 8 átomos de carbono, tales como formiato de etilo, acetato de etilo, butirato de etilo, acetato de butilo o butirato de butilo; las cetonas, preferentemente las cetonas alifáticas con hasta 6 átomos de carbono, tales como acetona, butanona, pentanona-3, 3-metilbutanona-2 ó hexanona-2; las aminas, preferentemente con hasta 12 átomos de carbono, especialmente las aminas alifáticas, tales como trietilamina, etanolamina, trietanolamina, diisopropilamina, di-n-butilamina ó tri-n-butilamina, pero también las aminas alicíclicas o heterocíclicas, tales como ciclohexilamina, pirrolidina, piperidina o piridina; los disolventes apróticos dipolares, preferentemente las amidas, tales como dimetilformamida (=DMF) ó hexametilfosforotriamida (=HMPT); pero también, por ejemplo, los nitrilos, tales como acetonitri-



lo; o los compuestos de azufre, tales como sulfóxido de dimetilo (= DMSO) ó tetrahidrotiofen-S,S-dióxido; así como las mezclas de estos disolventes, preferentemente las mezclas que contienen agua.

5            Como catalizadores ácidos son adecuados los ácidos inorgánicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico;  $BF_3$ ; pero también los ácidos orgánicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, tales como el ácido cloroacético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético; 10 o los ácidos sulfónicos, tales como el ácido metano-, etano-, benceno- ó p-toluenosulfónico; como catalizadores básicos se emplean convenientemente los hidróxidos de metal alcalino o alcalino-térreo, tales como hidróxido sódico, potásico o cálcico, o las sales básicas, tales como carbonato sódico o potásico. Si el disolvente (o la mezcla de disolventes) ya es básico 15 o ácido se puede prescindir también de la adición de un catalizador básico o de un catalizador ácido.

Los agentes hidrogenolizantes son hidrógeno activado química o bien preferentemente catalíticamente. Como fuente 20 para el hidrógeno activado puede servir, por ejemplo, gas de  $H_2$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, de un catalizador de metal noble, níquel y cobalto. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, sobre carbón, carbonato cálcico o carbonato de estroncio), como catalizadores de óxido o como catali- 25 zadores de metal finamente particulados. Con preferencia se emplea el platino y el paladio, además, por ejemplo, el rutenio o rodio. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales de Maney, el níquel también sobre kieselgur o piedra pomez como soporte. 30

422876

- 21 -



Pero también se puede emplear un compuesto cededor de hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, hidrazina ó 1,2,3,4-tetrahidronaftalina en presencia de níquel Raney. El hidrógeno nascente se puede obtener, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se pueden emplear, por ejemplo, los sistemas zinc/ácido, zinc/lejía alcalina, hierro/ácido, estaño/ácido. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido acético. Para la obtención de hidrógeno nascente también se puede emplear sodio u otro metal alcalino en un alcohol inferior tal como etanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico o también fenol. Además, se puede emplear una aleación de aluminio-níquel en solución alcalino-acuosa, en caso dado bajo adición de metanol. Para la obtención de hidrógeno nascente también es adecuada la amalgama de sodio o de aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa.

Como agente de reducción, con el cual un grupo  $A = -CO-$  se transforma en un grupo  $A = -CHCH-$ , se pueden emplear los hidruros de metal, especialmente los hidruros de metal complejos, cuyo potencial de reducción solo sea tan grande de manera que los grupos  $COOR^1$  se mantengan invariados. Son adecuados, por ejemplo, el borohidruro sódico, en caso dado en presencia de cloruro de aluminio o de bromuro de litio; además, borohidruro de litio, especialmente también los borohidruros trialquílicos complejos, tales como texillimonilborano de litio (J. Am. chem. Soc. 93, 1491, [1971]), o también los borohidruros cíclicos, tales como perhidro-9b-borafenalilhidruro de litio (J. Am. chem. Soc. 93, 7319 [1971]); borohidruro de calcio, borohidruro de magnesio, alcoxialuminiohidruros de litio y sodio, por ejemplo,  $LiAl(O\text{-terc.}-C_4H_9)_3$ , trialcoxiboro-



hidruros de sodio, por ejemplo, trimetoxiborohidruro de sodio. Además son adecuados los alcoholatos de aluminio, por ejemplo, los alcoholatos de triisopropil- ó triisobutilaluminio en presencia del alcohol formador de alcoholato, como agentes de reducción.

5

Como agentes oxidantes, con los cuales se logra transformar un grupo A = -CHOH- en otro grupo A = -CO- entran ante todo aquellos en consideración que actúan en forma oxidante tanto en medio b́acido, neutro como también d́ebilmente

10 ácido. Se emplean, por ejemplo, cetonas, preferentemente alifáticas o cicloalifáticas, tales como acetona o ciclohexanona, pero también las quinonas, tales como 1,4-benzoquinona, en presencia de un alcóxido de aluminio, preferentemente tri-terc. butóxido de aluminio ó tris-isopropóxido de aluminio (oxidación

15 de Oppenauer); sulfóxidos, preferentemente sulfóxido dimetílico, en caso dado en presencia de un ulterior adyuvante, por ejemplo de una carbodiimida, tal como dicitclohexilcarbodiimida, de una sal de una base orgánica, tal como fosfato de piridinium, sulfato de piridinium, cloruro de piridinium ó trifluoracetato de piridinium (oxidación de Pfitzner-Moffat);

20 N-halógenoamidas o bien N-halógenoimidas, preferentemente N-bromoacetamida, N-bromosuccinimida ó N-clorosuccinimida, en caso dado en presencia de ulteriores adyuvantes, tales como piridina, acetona, sulfuros orgánicos, tales como sulfuro dimetílico ó tioanisol; cloro en presencia de un sulfuro orgánico,

25 por ejemplo, tioanisol; hipocloritos orgánicos, preferentemente terc.butilhipoclorito, en caso dado en presencia de una amina, preferentemente terciaria, tal como piridina; ó trióxido de cloro en presencia de piridina y en caso dado también

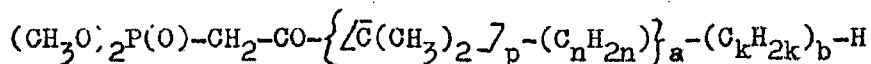
30 agua.

422876-23 -



Agentes esterificantes son, por ejemplo, los alcoholes con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácido trifluoracético, de un ácido sulfónico tal como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, o de un intercambiador de iones ácido; los diazoalcanos con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente diazometano; las olefinas (por ejemplo, isobutileno), preferentemente en presencia de catalizadores ácidos (por ejemplo, ZnCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ácido arilsulfónico, ácido pirofosfórico, ácido bórico, ácido oxálico); los haluros alquílicos con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente los bromuros, tales como bromuro de etilo, de propilo, de isopropilo o de butilo, pero también los correspondientes cloruros y ioduros; los carboxilatos o sulfonatos de alquilo, pudiendo ser arbitrario el resto ácido y conteniendo el resto alquilo hasta 4 átomos de carbono, preferentemente el acetato de metilo, de etilo, de propilo, de isopropilo o de butilo, así como los correspondientes formiatos, metilsulfonatos, etilsulfonatos o p-toluenosulfonatos; y especialmente también los dialquilsulfatos con hasta 4 átomos de carbono, tales como el sulfato dimetílico o dietílico.

Los compuestos de fórmula II (B = -CO- funcionalmente modificado; R<sup>2</sup> = COOCH<sub>3</sub>) se pueden obtener según métodos conocidos del 7-(5-oxo-1-ciclopentenil)-heptanato de metilo conocido por adición de nitrometano, transformación del compuesto nitro obtenido en la sal sódica del ácido nítrico, hidrólisis ácida al 7-(2-formil-5-oxo-1-ciclopentil)-heptanato de metilo, reacción del 7-(5-oxo-2-formil-1-ciclopentil)-heptanato de metilo obtenido con un dimetil-2-cetoalquilfosfato de fórmula V



V

5 cetalización selectiva en C-9 y, a continuación, reacción con un compuesto de fórmula IV, donde M, p, n, k, a, b, c y d tienen el significado arriba indicado y en especial  $(a + b) = (c + d) = (a + c)$  es igual a 1.

En forma análoga se pueden obtener otros compuestos de fórmula II (B = -CO- funcionalmente modificado;  $\text{R}^2 = -\text{COOR}^1$  con  $\text{R}^1$  distinto a H y distinto a  $\text{CH}_3$ ).

10 Los compuestos de fórmula II (B = -CHOH funcionalmente modificado;  $\text{R}^2 = -\text{COOCH}_3$ ) se obtienen por lo general análogo al procedimiento descrito con detalle más abajo para la obtención de los compuestos de fórmula I, donde, sin embargo, en los compuestos de partida el grupo -CHOH se protegió en forma adecuada para evitar posibles perturbaciones en las dis-  
15 tintas reacciones. Por ejemplo, esto puede ser favorable en la reacción de un compuesto de fórmula II<sup>1</sup> con un compuesto de fórmula IV. Preferentemente se protege el grupo OH como grupo éter, debiéndose poder disociar fácilmente el grupo protector.

20 Los compuestos protegidos de fórmula III contienen, por lo tanto, preferentemente los grupos OH funcionalmente modificados, especialmente eterados, arriba mencionados, que se vuelven a encontrar entonces en los compuestos de fórmula II (B = -CHOH- funcionalmente modificado).

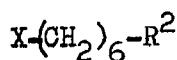
25 Por ejemplo, los compuestos de fórmula II (B = -CHOH- funcionalmente modificado;  $\text{R}^2 = -\text{COOCH}_3$ ) se obtienen según métodos en sí conocidos de los conocidos 7- $\overline{2}$ -hidroxi-5-(2-formil-1-etenil)-ciclopentil $\overline{7}$ -heptanato de metilo por



reacción con dihidropirano, reacción del 7- $\gamma$ -2-tetrahidropira-  
niloxi-5-(2-formil-1-etenil)-ciclopentil $\gamma$ -heptanato de metilo  
obtenido con un compuesto de fórmula IV, ulterior oxidación,  
por ejemplo, con uno de los agentes de oxidación arriba indi-  
5 cados y nueva reacción con un compuesto de fórmula IV. En for-  
ma análoga se pueden obtener también otros compuestos de fór-  
mula II (B = -CHOH- funcionalmente modificado; R<sup>2</sup> = COOR<sup>1</sup> con  
R<sup>1</sup> distinto a H y distinto a CH<sub>3</sub>).

Los compuestos de fórmula II (R<sup>2</sup> distinto a COOR<sup>1</sup>)  
10 se pueden obtener, por ejemplo, del conocido ácido 7-(5-oxo-  
1-ciclopentenil)-heptánico por transformación según métodos  
en si conocidos en preferentemente, éster de bencilo o de si-  
lilo, especialmente en éster de trimetilsililo y a continua-  
ción realización de las reacciones descritas más abajo con  
15 detalle para la obtención de los compuestos de fórmula I.  
Los compuestos de fórmula II (R<sup>2</sup> distinto a -COOR<sup>1</sup>) se pueden  
obtener, por ejemplo, también de la sal potásica del 2-ciclo-  
pentanoncarboxilato de etilo por reacción con compuestos de  
fórmula VI

20



VI

donde X significa Cl, Br, I ó un grupo OH reactivamente modi-  
ficado, tratamiento del producto de reacción con Br<sub>2</sub> y, por  
ejemplo, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso al 10 %, reacción con nitrometano, re-  
ducción con NaBH<sub>4</sub>, reacción con metilato sódico, hidrólisis  
25 ácida, reacción con un dimetil-2-cetoalquilfosfonato, siendo  
el resto 2-cetoalquilo bien  $-CH_2-CO-\overline{C}(CH_3)_2\overline{J}_p-C_nH_{2n+1}$  ó  
 $-CH_2COC_kH_{2k+1}$ , y reacción del producto de reacción con un com-  
puesto de fórmula C<sub>k</sub>H<sub>2k+1</sub>-M (cuando el resto 2-cetoalquilo era  
un grupo  $CH_2CO\overline{C}(CH_3)_2\overline{J}_p-C_nH_{2n+1}$ ) o bien de fórmula

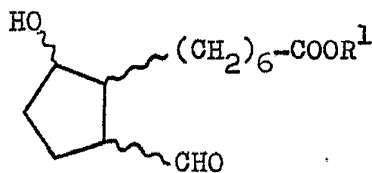


$M-\overline{C}(\text{CH}_3)_2\overline{J}_p-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  (cuando el resto 2-cetoalquilo era un grupo  $\text{CH}_2\text{COC}_k\text{H}_{2k+1}$ ).

Las condiciones de reacción empleables en la secuencia de reacciones descritas corresponden a las condiciones de reacción ya descritas en la literatura para reacciones análogas (véase, por ejemplo, 'Tetrahedron Letters 1966, pp. 465 - 470; y Tetrahedron Letters 1972, pp. 3815 - 3817).

En forma análoga se pueden obtener también los compuestos con B distinto a A y  $\text{R}^2$  distinto a  $\text{COOR}^1$ , partiendo de ácido 7-(5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico.

Los compuestos de fórmula III son conocidos o se pueden obtener análogo a los procedimientos usuales para los compuestos conocidos de fórmula III de aldehidos de fórmula VII



VII

donde  $\text{R}^1$  tiene el significado arriba indicado. También los aldehidos de fórmula VII son conocidos o se pueden obtener análogo a los procedimientos usuales para los aldehidos conocidos de fórmula VII.

Los compuestos de fórmula IV son conocidos o se pueden obtener análogo a los procedimientos usuales para los compuestos conocidos de fórmula IV, preferentemente de haluros alquílicos de fórmulas  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}-\overline{C}(\text{CH}_3)_2\overline{J}_p-\text{Cl}$ ,  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}-\overline{C}(\text{CH}_3)_2\overline{J}_p-\text{Br}$ ,  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}-\overline{C}(\text{CH}_3)_2\overline{J}_p-\text{I}$ ; ó bien  $\text{C}_k\text{H}_{2k+1}-\text{Cl}$ ,  $\text{C}_k\text{H}_{2k+1}-\text{Br}$  ó  $\text{C}_k\text{H}_{2k+1}-\text{I}$  y un metal alcalino, especialmente Li; ó Mg; ó un compuesto de alquililitio, tal como n-butillitio. Las reacciones se pueden realizar bajo condiciones en si conocidas, descritas con más detalle en la lite-



ratura.

En los procedimientos descritos a continuación para la obtención de los compuestos de fórmula I se trata de procedimientos de analogía. Estos se realizan, por ejemplo, según  
5 los procedimientos descritos o bien referidos en las obras standard, tales como Organic Syntheses, Collective Volumes I - IV, y Volumes 40 ff, Organic Reactions, Volumes 1 ff, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, tomos I a VI y L.F. Fieser, M.  
10 Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1 - 3, bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para estas reacciones.

Las solvólisis de los compuestos de fórmula II se efectúan, por ejemplo, a temperaturas entre  $-20^{\circ}$  y  $100^{\circ}$ . Por  
15 regla general se trabaja en presencia de un catalizador ácido, preferentemente de un catalizador básico bajo empleo de un disolvente adecuado.

Como catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo, los ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico, pero también los ácidos orgánicos, preferentemente los ácidos carboxílicos, tales como el ácido fórmico, acético, cloroacético, trifluoroacético o los ácidos sulfónicos, tales como el ácido metano-, camfer- ó p-toluenosulfónico; como catalizadores básicos se emplean convenientemente los hidróxidos de metal o las sales básicas, tales  
25 como hidróxido sódico, potásico o cálcico, carbonato sódico ó potásico. Como disolvente se selecciona preferentemente agua; alcoholes inferiores, tales como etanol, metanol; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, etilenglicoldimetiléter ó  
30 dietilenglicoldimetiléter; amidas, tales como dimetilformami-



da; nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfonas, tales como tetrametilensulfona; o sus mezclas, especialmente las mezclas que contienen agua.

5 Los tiempos de solvólisis se encuentran entre unas 1 y unas 48 horas.

10 Las hidrogenólisis se efectúan preferentemente con hidrógeno catalíticamente activado a temperaturas entre  $-10$  y  $60^{\circ}$ , preferentemente a temperatura ambiente y a presiones entre 1 atmósfera y unas 10 atmósferas. Como catalizador se emplean por regla general catalizadores de metal noble, tal como Pd ó Pt, en caso dado sobre un material soporte, tal como  $\text{CaSO}_4$  ó también carbón activo; pero también se pueden emplear catalizadores de óxido, tal como  $\text{PtO}_2$  y metales activados, tales como níquel Raney o cobalto Raney. Por regla general se  
15 trabaja en un disolvente inerte, por ejemplo, en un alcohol, preferentemente en un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, propanol o alcohol isopropílico; en un éster, preferentemente en un éster alquílico de ácido alcánico, tal como formiato de metilo o acetato de etilo; de un ácido orgánico, pre-  
20 ferentemente de un ácido carboxílico alifático inferior, tal como ácido acético o ácido propiónico; de un éster, tal como dietiléter, diisopropiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano; de un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno o xileno. Los tiempos de reacción ascienden, según la  
25 presión y temperatura, entre 2 horas y 24 horas.

La reacción de la cetona de fórmula III con el compuesto organometálico de fórmula IV se efectúa en los disolventes usuales para tales reacciones, preferentemente éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano, tetra-  
30 trahidrofurano, dioxano, anisol; benceno, tolueno, xileno u



otros hidrocarburos, o también en mezclas de estos disolventes.

Se puede agregar bien la cetona de fórmula III o una solución de esta cetona a una solución del compuesto org-anometálico de fórmula IV o también, a la inversa, una solución del compuesto organometálico a una solución de la cetona. La temperatura de reacción no es crítica y puede encontrarse entre  $-25^{\circ}$  y temperatura ambiente.

Las reducciones de un grupo  $-CO-$  a un grupo  $-CHOH-$  se efectúan en un disolvente inerte, por ejemplo, en un alcohol, preferentemente en un alcohol alifático inferior, tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, en un éter, tal como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, o también en agua, o bien en mezclas de estos disolventes, a temperaturas entre  $-20^{\circ}$  y  $40^{\circ}$ , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción se encuentran en la mayoría de los casos entre 15 minutos y 6 horas.

Las oxidaciones del grupo A =  $-CHOH$  a  $-CO-$  se han de realizar bajo condiciones de reacción relativamente benignas. Si se oxida, por lo tanto, por ejemplo con anhídrido de ácido crómico, entonces se emplea como disolvente una base orgánica, preferentemente piridina. Pero también se puede trabajar, ante todo al emplear otros agentes de oxidación, en otros disolventes inertes, por ejemplo, cetonas, tales como acetona; ó hidrocarburos, tales como hexano, ciclohexano, benceno o tolueno. Las temperaturas de reacción se encuentran entre unos  $-30^{\circ}$  y  $+60^{\circ}$ , preferentemente entre  $-15^{\circ}$  y temperatura ambiente; los tiempos de reacción ascienden por lo general a 30 minutos hasta 4 horas.

Los compuestos de fórmula I ( $R^1 = H$ ) se pueden esterificar según métodos conocidos con un agente de esterifi-



cación. Se trabaja en un disolvente inerte adecuado, preferentemente anhidro, por ejemplo, en un éter tal como dietiléter o tetrahidrofurano, en un alcohol, preferentemente en un alcohol inferior ramificado o sin ramificar, tal como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico ó butanol, o también en un hidrocarburo, tal como éter de petróleo, hexano, benceno ó tolueno, o mezclas de estos disolventes, a temperaturas entre  $-10^{\circ}$  y  $40^{\circ}$ , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción se encuentran por regla general entre 30 minutos y 24 horas.

Los ésteres de fórmula I ( $R^1$  distinto a H) se pueden transformar en otros compuestos de fórmula I (preferentemente con  $R^1 = H$ ) mediante tratamiento con agentes solvolyzantes. Tiene preferencia la hidrólisis básica a los ácidos de fórmula I (o bien a sus sales). Se trabaja preferentemente en medios acuosos, por ejemplo, en mezclas de agua con alcoholes, preferentemente alcoholes inferiores, tales como metanol o etanol, ó con éteres, tales como etilenglicolmonometiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano, a temperaturas entre  $0^{\circ}$  y  $40^{\circ}$ , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción ascienden aproximadamente de 1 hora a 12 horas.

Las re-esterificaciones se efectúan preferentemente en los alcoholes anhidro  $R^1OH$  ( $R^1$  distinto a H), cuyo resto alquilo haya de aparecer en el éster deseado. Se trabaja a temperaturas entre  $0^{\circ}$  y  $40^{\circ}$ , preferentemente a temperatura ambiente.

Los ácidos carboxílicos libres de fórmula I ( $R^1 = H$ ) se pueden transformar por reacción con una base en una de sus sales de metal o bien amónicas fisiologicamente compati-



bles. Como sales entran especialmente en consideración las sales sódicas, potásicas, magnésicas, cálcicas y amónicas, además, las sales amónicas sustituidas, tales como, por ejemplo, las sales dimetil- y dietilamónicas, monoetanol-, dietanol- y trietanolamónicas, ciclohexilamónicas, dicitclohexilamónicas y dibenciletildiamónicas. A la inversa, los ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos, ante todo con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o sulfúrico.

Los compuestos de fórmula I tienen, como ya se ha explicado, por lo general varios centros de asimetría, siempre, sin embargo, como mínimo dos. Por esta razón se obtienen en la mayoría de los casos como mezclas de distintas formas estereoisómeras, es decir, como racematos o, por regla general, como mezclas de racematos. Como distintos racematos son diastereómeros entre sí, se pueden aislar de sus mezclas en base de sus diferentes propiedades físicas y obtener así en forma pura, por ejemplo, por recristalización en disolventes adecuados (pudiéndose emplear especialmente en lugar de los mismos compuestos derivados de buena cristalización), por separación destilativa, especialmente, sin embargo, con ayuda de métodos cromatográficos, entrando en consideración tanto los métodos cromatográficos por absorción o de distribución, como también las formas mixtas.

Los racematos se pueden separar en sus antípodas ópticos según un gran número de métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura. Tiene preferencia el método de la separación química. Después se forma de la mezcla racémica los diastereómeros por reacción con un adyuvante ópticamente activo.



Así se puede hacer reaccionar, en caso dado, una base ópticamente activa con el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo, las sales diastereómeras de los compuestos de fórmula I ( $R^1 = H$ ) se pueden formar con aminas ópticamente activas, tales como quinina, cinconidina, brucina, cinconina, hidroxihidrindamina, morfina, l-feniletilamina, l-matiletilamina, feniloxinaftilmetilamina, quinidina, estri-  
5 cina, aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina, ésteres de aminoácidos. En forma similar se pueden obtener éster-dias-  
10 tereómeros por esterificación de los compuestos de fórmula I ( $R^1 = H$ ) con alcoholes ópticamente activos, tales como borneol, mentol, octanol-2. La diferencia en la solubilidad de las sales o bien ésteres diastereómeros obtenidos permite la cristalización selectiva de una de las formas y la regenera-  
15 ción de la mezcla de los correspondientes compuestos ópticamente activos.

Pero también otros grupos funcionales existentes en los compuestos de fórmula I se pueden utilizar para la formación de diastereómeros. Así se pueden, por ejemplo, esterifi-  
20 car los grupos OH con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)- y (-)-tartárico o camférico y reaccionar los grupos ceto con hidrazinas ópticamente activas, tales como metil-  
hidrazina y obtener de estos derivados los enantiómeros puros.

Asimismo es naturalmente posible obtener compues-  
25 tos ópticamente activos según los métodos descritos empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.

Tienen preferencia aquellos compuestos de fórmula I en los cuales las dos cadenas laterales están en posición trans y en las cuales el doble enlace C=C está trans-sustitui-  
30 do.



Los nuevos compuestos se pueden emplear, en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos, como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración todos los materiales orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, féculas, estearato de magnesio, talco, vaselina, co-  
10 lesterina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, jarabes, zumos o los supositorios, para la aplicación  
15 topical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar esterilizados o, en caso dado, mezclados con adyuvantes tales como lubricantes, agentes de conservación, estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes.  
20

Las sustancias se administran preferentemente en una dosificación de 0,1 a 2000 mg por unidad de dosificación; la dosificación depende de la especie tratada, de la forma de aplicación y de la finalidad del tratamiento y puede, por lo  
25 tanto, también superar o quedar por debajo de los valores arriba indicados.

Los valores  $R_f$  indicados a continuación se determinan en placas terminadas de capa delgada de gel de sílice F<sub>254</sub> de la firma E. Merck. Los espectros infrarrojos (IR) se  
30 registraron con Perkin Elmer 6 como película. El espectro



de resonancia magnética nuclear (RMN) se midió en un aparato Varian HA-100 en  $\text{CDCl}_3$  contra tetrametilsilano como standard interior. Los espectros de masas se registraron con el aparato Varian CH-7.

5 Los espectros infrarrojo (=IR) se caracterizaron por la indicación de las bandas principales.

Los espectros (RMN) se caracterizaron por indicación de las señales en ppm; aquí significa m = multiplete, q = cuarteto, t = triplete, d = duplete y s = singlete.

10 Los espectros de masas (= MS) se caracterizan por la indicación de las crestas más importantes (m/e); aquí significa: M = cresta de molécula, M- $\text{CH}_3$  = cresta de molécula menos metilo, M- $\text{H}_2\text{O}$  = cresta de molécula menos agua, etc.

15 Ejemplo 1

A una solución de 5 g de 9 $\beta$ -hidroxi-15-oxo-13-prostenato de etilo en 250 cc de éter seco se agrega, bajo exclusión de humedad, atmósfera de  $\text{N}_2$  y agitación, a temperatura ambiente, una solución de ioduro de metilmagnesio en éter (obtenido de 0,994 g de Mg en 50 cc de éter seco y 5,80 g de ioduro metílico en 50 cc de éter seco), se agita durante otros 15 minutos, se mezcla bajo enfriamiento con hielo, gota a gota, con solución de cloruro amónico saturada, la fase etérica se separa, se lava con agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se separa por destilación. El aceite obtenido se purifica, después de una limpieza previa por cromatografía (gel de sílice/diclorometano : acetona = 97 : 3), por cromatografía de capa preparativa (gel de sílice/diclorometano : acetona = 6:1). Se obtiene la mezcla del 15-epímero del 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo como resina:

25

30



- Rf: 0,28 (diclorometano : acetona = 6:1);
- IR: 1460, 1730, 3420  $\text{cm}^{-1}$ ;
- RMN: 5,50 (m), 4,08 (q), 3,86 (m), 2,24 (t), 1,20 (t),  
1,20 (s), 0,86 (t),
- 5 MS: 367 (M- $\text{CH}_3$ ), 364 (M- $\text{H}_2\text{O}$ ), 311, 293, 247.
- El compuesto de partida se obtiene como sigue:  
A una suspensión de 1,57 g de hidruro sódico en  
88 cc de etilenglicoldimetiléter se agrega bajo exclusión de  
humedad, atmósfera de  $\text{N}_2$  y agitación, a temperatura ambiente,  
10 una solución de 14,5 g de dimetil-(2-oxoheptil)-fosfonato en  
88 cc de etilenglicoldimetiléter, se calienta a continuación  
durante 30 minutos a  $50^\circ$ , se mezcla entonces con una solución  
de 8,8 g de 7-(2-formil-5-hidrox ciclopentil)-heptanato de  
etilo [obtenible de ácido 7-(5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico  
15 por esterificación con etanol/HCl, adición de nitrometano,  
reducción con borohidruro sódico, transformación en la sal so-  
dica del ácido nítrico e hidrólisis ácida], disueltos en 88  
cc de etilenglicoldimetiléter, se agita durante 2 horas a  $50^\circ$ ,  
se mezcla bajo enfriamiento con hielo con agua, se extrae con  
20 éter, se lava con agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente  
se separa por destilación. El residuo oleaginoso se cromatogra-  
fía en 400 g de gel de sílice con diclorometano/éter de pe-  
tróleo/acetona = 10 : 10 : 1. Se obtiene así el 9 $\beta$ -hidroxi-  
isómero:  $R_f$  0,53 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acetona = 6 : 1);
- 25 IR: 1620, 1660, 1730, 3500  $\text{cm}^{-1}$
- Espectro UV: 231 nm ( $\epsilon = 10600$ );
- RMN: 6,76 (2 d), 6,03 (d), 4,10 (q), 3,93 (m), 2,50 y  
2,26 (t), 1,24 (t), 0,89 (t);
- MS: 366 (M), 348, 321, 303, 249, 99;
- 30 y el 9 $\alpha$ -hidroxi-isómero:  $R_f$  0,57 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acetona = 6:1);



IR: 1620, 1660, 1730, 3500  $\text{cm}^{-1}$

Espectro UV: 231,5 nm ( $\epsilon = 12200$ );

RMN: 6,67 (2 d), 6,04 (d), 4,25 (m), 4,10 (q), 2,51 y  
2,27 (2 t), 123 (t), 0,88 (t);

5 MS: 366 (M), 348, 321, 303, 249, 99.

En forma análoga se obtienen de los correspondientes 9 $\beta$ -hidroxi-15-oxo-13-prostenatos de etilo de fórmula III por reacción con ioduro de metilmagnesio: 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-  
10 metil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo;  
y por reacción con ioduro de etilmagnesio: 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-  
15 15-etil-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-  
20 etil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo.

#### Ejemplo 2

A 0,6 g de ácido 9 $\beta$ -hidroxi-15-oxo-13-prosténico (obtenido por saponificación del éster de etilo correspondiente) disueltos en 30 cc de dietiléter seco se gotea bajo agi-  
25 tación, exclusión de humedad y atmósfera de  $\text{N}_2$ , una solución de ioduro de metilmagnesio en 10 cc de dietiléter (obtenido de 1,26 g de ioduro de metilo y 0,216 g de magnesio), se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente, enfriando con hielo se agrega entonces HCl 0,1-n hasta alcanzar un pH de 4,0, la

422876

- 37 -



fase etérica se separa, se lava con  $H_2O$ , se seca sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se separa por destilación. Después de la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice/diisopropiléter : metanol = 9:1) se obtiene la mezcla 15-epímera del ácido

5 do  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-metil-13-prosténico en forma de aceite.

$R_f$ : 0,17 (diisopropiléter : metanol = 9 : 1)†

IR: 1460, 1700, 3400  $cm^{-1}$ ;

RMN: 5,50 (m), 3,91 (m), 2,33 (t), 1,24 (s), 0,90 (t),

MS: 336 (M- $H_2O$ ), 318, 265, 247.

10 En forma análoga se obtiene de los correspondientes

ácidos  $9\beta$ -hidroxi-15-oxo-13-prosténicos de fórmula III,

por reacción con ioduro de metilmagnesio los ácidos  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-metil-20-nor-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-metil-

20-homo-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-metil-20-bishomo-13-

15 prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15,16,16-trimetil-13-prosténico,

$9\beta,15$ -dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta,$

15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\beta,15$ -

dihidroxi-15,19-trimetil-13-prosténico; por reacción con

20 ioduro de propilmagnesio, los ácidos  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-

propil-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-propil-20-nor-

13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-propil-20-homo-13-prosté-

nico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-propil-20-bishomo-13-prosténico,

$9\beta,15$ -dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-13-prosténico,  $9\beta,15$ -

25 dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta,$

15-dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prosténico,

$9\beta,15$ -dihidroxi-15-propil-19,19-dimetil-13-prosténico; y por

reacción con ioduro de butilmagnesio los ácidos  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-butyl-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-butyl-20-

nor-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-butyl-20-homo-13-prosté-

30 ténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-butyl-20-bishomo-13-prosténico,

$9\beta,15$ -dihidroxi-15-butyl-16,16-dimetil-13-prosténico,  $9\beta,15$ -



dihidroxi-15-butil-16,16-dimetil-20-homo-13-prosténico,  
 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prosté-  
 nico, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-19,19-dimetil-13-prosténico.

5 En lugar de los ioduros de alquilmagnesio mencio-  
 nados se pueden emplear también los correspondientes bromuros  
 de alquilmagnesio.

### Ejemplo 3

10 Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 9 $\alpha$ -hidroxi-15-  
 oxo-13-prostenato de etilo, por reacción con ioduro de metil-  
 magnesio, una mezcla del 15-epímero del 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-  
 metil-13-prostenato de etilo que cromatográficamente (gel de  
 sílice/diisopropiléter) se puede separar en los epímeros puros:

Epímero A:  $R_f = 0,50$  (diclorometano:acetona = 6:1);

IR: 1460, 1720, 3450  $\text{cm}^{-1}$ ;

15 RMN: 5,46 (m), 4,22 (m), 4,08 (q), 2,26 (t), 1,23v(s),  
 1,22 (t), 0,86 (t);

MS: 367 (M-CH<sub>3</sub>), 346, 311, 247.

Epímero B:  $R_f = 0,40$  (diclorometano:acetona = 6:1);

IR, RMN y MS idéntico a los del epímero A.

20 Análogo se obtiene de los correspondientes 9 $\alpha$ -hi-  
 droxi-15-oxo-13-prostenatos de etilo, por reacción con bromu-  
 ro de metilmagnesio el 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-20-homo-13-  
 prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-20-bishomo-13-  
 prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-13-  
 25 prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-ho-  
 mo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-  
 20-bishomo-13-prostenato de etilo; por reacción con ioduro de  
 etilmagnesio el 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-13-prostenato de eti-  
 lo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-20-homo-13-prostenato de etilo,

422876

- 39 -



9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-20-bishomo-13-prostenato de etilo,  
 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo,  
 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato  
 de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-16,16-dimetil-20-bishomo-  
 5 13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-19,19-dime-  
 til-13-prostenato de etilo; y por reacción con ioduro de pro-  
 pilmagnesio el 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-prostenato de eti-  
 lo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-20-homo-13-prostenato de etilo,  
 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-20-bishomo-13-prostenato de etilo,  
 10 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-13-prostenato de eti-  
 lo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-20-homo-13-pros-  
 te ato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-20-  
 bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-19,  
 19-dimetil-13-prostenato de etilo.

15

#### Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 1 se obtiene de 9 $\beta$ -hidroxi-15-  
 oxo-13-prostenato de etilo, por reacción con bromuro de pentil-  
 magnesio el 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de etilo  
 20 en forma de aceite, Rf = 0,43 (diclorometano : acetona = 6 : 1)  
 IR: 1450, 1720, 3450 cm<sup>-1</sup>;  
 RMN: 5,52 (m), 4,12 (q), 3,92 (m), 2,28 (t), 1,24 (t),  
 0,90 (2 t);  
 MS: 367 (M-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), 349, 303;  
 25 y de 9 $\alpha$ -hidroxi-15-oxo-13-prostenato de etilo por reacción  
 con promuro de pentilmagnesio el 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-  
 13-prostenato de etilo en forma de aceite, Rf = 0,60 (dicloro-  
 metano : acetona = 6 : 1);  
 IR: 1460, 1720, 3450 cm<sup>-1</sup>  
 30 RMN: 5,38 (m), 4,22 (m), 4,10 (q), 2,27 (t), 1,23 (t),



0,85 (2 t);

MJ: 367 (M-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), 349, 303.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes 9 $\beta$ -hidroxi-15-oxo-13-prostenatos de etilo por reacción con bromuro de pentilmagnesio el 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-19,19-dimetil-13-prostenato de etilo; y de los correspondientes 9 $\alpha$ -hidroxi-15-oxo-13-prostenatos de etilo, por reacción con bromuro de pentilmagnesio el 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-19,19-dimetil-13-prostenato de etilo.

#### Ejemplo 5

Bajo exclusión de humedad y atmósfera de N<sub>2</sub> se le agregan a -25° a -20° a una solución de 366,5 mg de 9 $\beta$ -hidroxi-15-oxo-13-prostenato de etilo en 20 cc de éter seco 0,75 cc de una solución 2-molar de metillitio en éter, después de 5 minutos se mezcla bajo enfriamiento con hielo con solución saturada de cloruro amónico, se separa la fase etérea, se lava con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se separa por destilación. Después de la purificación cromatográ-



fica del residuo (gel de sílice/diclorometano : acetona = 6 : 1) se obtiene el 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo en forma de aceite:

5  $R_f$ : 0,28 (diclorometano : acetona = 6 : 1);  
 IR: 1460, 1730, 3420  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 RMN: 5,50 (m), 4,08 (q), 3,86 (m), 2,24 (t), 1,20 (t),  
 1,20 (s), 0,86 (t);  
 MS: 367 (M-CH<sub>3</sub>), 364 (M-H<sub>2</sub>O), 311, 293, 247.

10 En forma análoga se obtiene de los correspondientes 9 $\alpha$ -hidroxi-15-oxo-13-prostenatos de etilo, por reacción con butillitio el 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-16,16-dimetil-13-prostenato  
 15 de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-20-nor-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-19,19-dimetil-13-prostenato de etilo.

20 Ejemplo 6

Una solución de 0,5 g de 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo en 9 cc de dioxano se deja reposar con 4,5 cc de KOH 1-n durante 4 horas bajo atmósferas de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. A continuación se gotea bajo agitación y enfriamiento con hielo hasta un pH de 3 en HCl 1-n. Des  
 25 pués de agregar 17 cc de agua se extrae con éter. La fase etérica se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se separa por destilación. Se obtiene el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico como residuo resinoso.  $R_f$  = 0,17



(diisopropiléter : metanol = 9 : 1).

En forma análoga se obtienen los ésteres de etilo correspondientes, por saponificación con KOH el ácido 9 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico, ácido 9 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15-etil-13-prosténico, ácido 9 $\beta$ , 15-dihidroxi-15-etil-13-prosténico, ácido 9 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15-propil-13-prosténico, ácido 9 $\beta$ , 15-dihidroxi-15-propil-13-prosténico, ácido 9 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15-butil-13-prosténico, ácido 9 $\beta$ , 15-dihidroxi-15-butil-13-prosténico, ácido 9 $\alpha$ , 15-dihidroxi-15-pentil-13-prosténico,

10  $R_f = 0,20$  (diisopropiléter : metanol = 9 : 1);

IR: 1460, 1710, 3450  $\text{cm}^{-1}$ ;

RMN: 5,43 (m), 4,22 (m), 2,36 (t), 0,89 (2 t);

MS: 392 (M-H<sub>2</sub>O), 374, 339, 321, 303;

15 el ácido 9 $\beta$ , 15-dihidroxi-15-pentil-13-prosténico,  $R_f = 0,13$   
(diisopropiléter : metanol = 9 : 1);

IR: 1710, 3420  $\text{cm}^{-1}$ ;

RMN: 5,41 (m), 3,90 (m), 0,90 (2 t);

MS: 392 (M-H<sub>2</sub>O), 374, 321, 303.

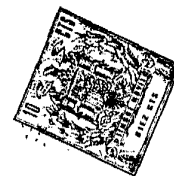
### Ejemplo 7

20 680 mg de 9-etilendioxi-15-hidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo se dejan reposar en una solución de 50 cc de solución etanólica al 1 % de dihidrato de ácido oxálico durante 44 horas a temperatura ambiente. Se neutraliza con solución al 10 % de amoníaco, se mezcla con agua y el alcohol

25 se separa por destilación. El residuo se extrae con diclorometano, el extracto se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se separa por destilación. El residuo oleaginoso obtenido de 15-epímero del 9-oxo-15-hidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo se separa cromatográficamente (gel de sílice/

422876

- 43 -



diisopropiléter) en los 15-epímeros puros.

Epímero A:  $R_f = 0,60$  (diclorometano : acetona = 6:1);

IR: 1460, 1730, 3500  $\text{cm}^{-1}$ ;

RMN: 5,57 (m), 4,10 (q), 2,26 (t), 0,87 (t);

5 MS: 365 (M- $\text{CH}_3$ ), 309, 263.

Epímero B:  $R_f = 0,52$  (diclorometano : acetona = 6 : 1);

IR + RMN + MS idénticos con los del epímero A.

El producto de partida se obtiene como sigue:

7-(5-oxo-2-formil-ciclopentil)-heptanato de metilo

10 se saponifica, la sal argéntica del ácido libre obtenido se hace reaccionar con ioduro etílico al éster etílico, el éster de etilo se hace reaccionar con dimetil-2-cetoheptilfosfonato en presencia de NaH, el 9,15-dioxi-13-prostenato de etilo obtenido se cetaliza con etilenglicol y el 9,9-etilendioxi-15-  
15 oxo-13-prostenato de etilo se hace reaccionar en dietiléter con ioduro de metilmagnesio. Se obtiene el 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo.

RMN: 5,43 (m), 4,07 (q), 3,85 (m), 2,23 (t), 1,21 (s y t)  
0,84 (t).

20 En forma análoga se obtienen los correspondientes 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-15-alkil-13-prostenatos de etilo, por hidrólisis con solución etanólica de dihidrato de ácido oxálico, el 9-oxo-15-hidroxi-15-metil-20-hor-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-metil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-metil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15,16,16-trimetil-13-  
25 prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15,16,16-trimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15,16,16-trimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15,  
30 19,19-trimetil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-



etil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-etil-20-nor-  
 13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-etil-20-homo-13-  
 prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-etil-20-bishomo-13-  
 prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-etil-16,16-dimetil-  
 5 13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-etil-16,16-dime-  
 til-20-homo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-etil-  
 16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-  
 hidroxi-15-etil-19,19-dimetil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-  
 15-hidroxi-15-propil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-  
 10 15-propil-20-nor-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-  
 propil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-  
 propil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-  
 15-propil-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hi-  
 droxi-15-propil-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de etilo,  
 15 9-oxo-15-hidroxi-15-propil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-proste-  
 nato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-propil-19,19-dimetil-13-  
 prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-13-prostenato  
 de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-20-nor-13-prostenato de  
 etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-20-homo-13-prostenato de  
 20 etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-20-bishomo-13-prostenato de  
 etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-16,16-dimetil-13-prostenato  
 de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-16,16-dimetil-20-homo-13-  
 prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-16,16-dimetil-  
 20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-  
 25 19,19-dimetil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-  
 pentil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-  
 pentil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-  
 pentil-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-  
 15-pentil-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-  
 30 15-hidroxi-15-pentil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato





fica del producto en bruto oleinosos se obtiene el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-13-prosténico.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes bromuros de 1,1-dimetilalquilmagnesio, por reacción con ácido 7-2 $\beta$ -hidroxi-5-(2-formil-etenil)-ciclopentil-7-heptánico el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-20-homo-13-prosténico y el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prosténico; o bien por reacción con ácido 7-2 $\alpha$ -hidroxi-5-(2-formil-etenil)-ciclopentil-7-heptánico el ácido 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-13-prosténico, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-20-homo-13-prosténico y 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prosténico.

#### Ejemplo 10

a) 4,2 g de 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-16,16-dimetil-13-prostenato de metilo se tratan como descrito en el ejemplo 7 con dihidrato de ácido oxálico y se obtiene el 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-13-prostenato de metilo como aceite.

El producto de partida se puede obtener de 7-(5-oxo-2-formil-ciclopentil)-heptanato de metilo por reacción con dimetil-2-oxo-3,3-dimetilheptil-fosfonato, catalización selectiva del grupo 9-oxo con etilenglicol y reducción a continuación del 9,9-etilendioxi-15-oxo-16,16-dimetil-13-prostenato de metilo obtenido con NaBH<sub>4</sub>.

En forma análoga se obtienen de los correspondientes 9,9-etilendioxi-15-hidroxi-13-prostenatos sustituidos, por reacción con dihidrato de ácido oxálico, el 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de metilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de metilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hi-



droxi-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-13-prostenato de propilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de propilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de propilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de butilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de butilo, 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-13-prostenato de butilo.

b) 1,9 g de 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-13-prostenato de metilo se saponifican analogo el ejemplo 6 y se obtiene el ácido 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-13-prosténico.

En forma análoga se obtienen por saponificación de los ésteres correspondientes el ácido 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-homo-13-prosténico y el ácido 9-oxo-15-hidroxi-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prosténico.

#### Ejemplo 11

En el transcurso de 15 minutos se agregan, en porciones, 830 mg de borohidruro sódico a una solución de 1 g de ácido 15-hidroxi-9-oxo-15-pentil-13-prosténico en 30 cc de metanol seco bajo agitación, exclusión de humedad y una atmósfera de  $N_2$ , se agita durante otros 15 minutos a temperatura ambiente, bajo enfriamiento con hielo se ajusta con ácido clorhídrico 0,1-n a un pH de 5, se diluye con agua y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se separa por destilación. Después de la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice/diisopropiléter : metanol = 9 : 1) se obtiene el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prosténico,  $R_f$  = 0,18 (diisopropiléter : metanol = 9 : 1).



En forma análoga se obtienen de los correspondientes derivados de ácido 9-oxo-13-prostenico, por reacción con  $\text{NaBH}_4$ , el 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de metilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de propilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de butilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-13-prostenato de metilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-13-prostenato de propilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-13-prostenato de butilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-prostenato de metilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-prostenato de propilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-prostenato de butilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-13-prostenato de metilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-13-prostenato de propilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-13-prostenato de butilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de metilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de propilo, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de butilo.

#### Ejemplo 12

A 0° se le agregan a una solución de 373 mg de texillimonilborano en 3 cc de tetrahidrofurano seco, bajo exclusión de humedad, en atmósfera de  $\text{N}_2$  y bajo agitación 102,5 mg de terc.butillitio, disueltos en 0,8 cc de pentano. La mezcla se deja reposar durante 15 minutos a 0°, se enfría entonces a -80°, se gotea una solución de 163 mg de ácido 15-hidroxi-9-oxo-pentil-13-prosténico, disueltos en 3 cc de tetrahidrofurano seco, después de 20 minutos se mezcla con agua, se calienta a temperatura ambiente, con ácido clorhídrico al 5 % se ajusta a un pH de 5 y se extrae con éter. El extracto se lava con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se separa por destilación. Después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/diisopropiléter : metanol = 9 : 1) se

422876 - 49 -



obtiene el ácido  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-pentil-13-prosténico  
 $R_f = 0,20$  (diisopropiléter : metanol = 9 : 1).

En forma análoga se obtienen, de los correspondien-  
tes derivados del ácido 9-oxo-13-prosténico, por reducción  
5 con texillimonilborano, el  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-metil-13-proste-  
nato de metilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-metil-13-prostenato de  
propilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-metil-13-prostenato de butilo,  
 $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-etil-13-prostenato de metilo,  $9\alpha,15$ -di-  
hidroxi-15-etil-13-prostenato de propilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-  
10 15-etil-13-prostenato de butilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-propil-  
13-prostenato de metilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-propil-13-proste-  
nato de propilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-propil-13-prostenato de  
butilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-butil-13-prostenato de metilo,  
 $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-butil-13-prostenato de propilo,  $9\alpha,15$ -  
15 dihidroxi-15-butil-13-prostenato de butilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-  
15-pentil-13-prostenato de metilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-pen-  
til-13-prostenato de propilo,  $9\alpha,15$ -dihidroxi-15-pentil-13-  
prostenato de butilo.

Ejemplo 13

20 3 g de trióxido de cromo (secado sobre  $P_2O_5$ ) se  
agregan, bajo agitación, a una solución de 4,65 cc de piridina  
seca en 75 cc de diclorometano seco. El recipiente de reac-  
ción se cierra con un tubo secador y la mezcla se agita duran-  
te 15 minutos a temperatura ambiente. Después se agregan 1,9 g  
25 de  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo (mezcla  
de los 15-epímeros) en 5 cc de diclorometano seco. La mezcla  
se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. A conti-  
nuación se decanta del precipitado alquitranoso y se lava ul-  
teriormente dos veces con éter. Las fases orgánicas reunidas



se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se separa por destilación. El residuo se recoge en éter, se lava con lejía sódica acuosa diluida y solución de cloruro sódico y el disolvente se separa por destilación. Después de separar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/diisopropiléter) se obtienen los dos 15-epímeros del 9-oxo-15-hidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo, epímero A :  $R_f = 0,60$ ; epímero B :  $R_f = 0,52$  (en cada caso con diclorometano : acetona = 6 : 1).

#### Ejemplo 14

10 A una solución de 640 mg de N-clorosuccinimida en 40 cc de tolueno seco se agregan a  $0^\circ$  bajo nitrógeno 0,45 cc de sulfuro dimetílico, la mezcla agitada se enfría a  $-20$  a  $-25^\circ$ , se gotean 240 mg de 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de etilo, disueltos en 10 cc de tolueno seco, se agita  
15 durante otras 2 horas a  $-20$  a  $-25^\circ$ , se gotea entonces una solución de 1 g de trietilamina en 2 cc de pentano, se retira el baño de enfriamiento y después de 5 minutos se agregan 50 cc de éter. La mezcla de reacción se lava con agua, ácido sulfúrico al 5 %, agua, solución saturada de bicarbonato sódico y  
20 agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se separa por destilación. Después de purificar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/diisopropiléter) se obtiene el 9-oxo-15-hidroxi-15-pentil-13-prostenato de etilo,  $R_f = 0,60$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acetona = 6 : 1);  
25 IR: 1460, 1740, 3520  $\text{cm}^{-1}$   
MS: 391 ( $\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5$ ), 373, 365, 319.

#### Ejemplo 15

a) A 280 mg de ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-



prosténico, disueltos en una mezcla de 6 cc de éter y 6 cc de metanol, se agrega solución de diazometano hasta que se mantenga el teñido amarillo, el exceso de diazometano se destruye con ácido acético y el disolvente se separa por destilación.

5 Después de purificar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/diisopropiléter : metanol = 19 : 1) se obtiene el 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de metilo,

IR: 1740, 3400  $\text{cm}^{-1}$ ;

10 RMN: 5,51 (m), 3,92 (m), 3,66 (s), 2,31 (t), 1,18 (s), 0,92 (t);

MS: 368 (M), 353, 350, 319, 297, 278.

15 En forma análoga se obtiene los ácidos prosténicos sustituidos, obtenibles según los ejemplos 2, 6 y 9, por reacción con diazometano, los correspondientes ésteres de metilo.

20 b) A 300 mg de ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico, disueltos en 3 cc de etanol seco, se agregan 30 mg de ácido p-toluenosulfónico, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente, bajo exclusión de humedad, se diluye con agua, se extrae con éter, la fase etérica se lava con agua, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el disolvente se separa por destilación. Después de purificar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/diclorometano : acetona = 6 : 1) se obtiene el 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo,  $R_f = 0,28$  (dicloro-  
25 metano : acetona = 6 : 1).

30 En forma análoga se obtienen de los ácidos prosténicos sustituidos correspondientes, obtenibles según los ejemplos 2, 6 y 9, por reacción con etanol en presencia de ácido p-toluenosulfónico, los correspondientes ésteres de etilo.



Ejemplo 16

2,8 g de ácido 7- $\bar{2}$ -(3-oxo-1-butenil)-5 $\beta$ -hidroxi-  
 ciclo-pentil)]-heptánico [obtenible de 7-(2-formil-5 $\beta$ -hidroxi-  
 ciclo-pentil)-heptenato de metilo por reacción con dimetil-2-  
 5 oxopropil-fosfonato y ulterior saponificación del éster obte-  
 nido], disueltos en 20 cc de éter seco, se gotean a una solu-  
 ción de bromuro de n-pentilmagnesio, obtenida por adición de  
 0,49 g de virutas de magnesio a una solución de 3,0 g de bro-  
 10 muro pentílico en 20 cc de éter seco, se hierve durante 2 ho-  
 ras bajo nitrógeno, se introducen y agitan, después de enfriar,  
 80 cc de una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se separa la  
 fase etérea, se extrae aún tres veces, cada una con 30 cc de  
 éter, las fases orgánicas reunidas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , el  
 disolvente se separa por destilación y después de purificar el  
 15 residuo cromatográficamente (gel de sílice/diclorometano : ace-  
 tona = 6 : 1) se obtiene el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-  
 13-prosténico,  $R_f = 0,17$  (diisopropiléter : metanol = 9:1).

En forma análoga se obtienen de los correspondien-  
 tes ácidos 7- $\bar{2}$ -(3-oxo-1-alquenil)-5 $\beta$  ( $\alpha$ )-hidroxi-ciclopenti-  
 20 til]-heptánico, por reacción con bromuro de pentilmagnesio,  
 los ácidos 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-13-prosténico, 9 $\beta$ ,15-di-  
 hidroxi-15-propil-13-prosténico, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-  
 13-prosténico, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-13-prosténico, 9 $\beta$ ,  
 15-dihidroxi-15-pentil-13-prosténico, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-  
 25 isopropil-13-prosténico, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-pros-  
 ténico, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico, 9 $\alpha$ ,15-dihi-  
 droxi-15-etil-13-prosténico, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-  
 prosténico, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-13-prosténico, 9 $\alpha$ ,15-  
 dihidroxi-15-pentil-13-prosténico, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isopro-  
 30 pil-13-prosténico y 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prosténico.



En lugar del bromuro de pentilmagnesio se pueden emplear también el cloruro de pentilmagnesio, ioduro de pentilmagnesio o pentillitio.

Ejemplo 17

- 5 a) Una mezcla de 3,4 g de ácido 9 $\beta$ -hidroxi-15-oxo-13-prosténico, 4 g de cloruro de dimetil-terc.butilsililo, 3,7 g de imidazol y 8 cc de DMF se agita durante 72 horas a temperatura ambiente, se vierte en 30 cc de agua de hielo, se extrae tres veces, cada una con 20 cc de éter, los extractos
- 10 etéricos reunidos se lavan con 20 cc de agua, la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se separa por destilación, el residuo se disuelve en 40 cc de éter seco, la solución así obtenida se gotea a una solución de ioduro de metilmagnesio, obtenida por adición de 0,25 g de virutas de magnesio a una
- 15 solución de 1,4 g de ioduro metílico en 30 cc de éter, se agita durante 16 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se introducen y agitan bajo enfriamiento con hielo en 80 cc de HCl acuoso 0,5-n, la fase etérica se separa, se extrae aún tres veces, cada una con 30 cc de éter, las fases orgáni-
- 20 cas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo cromatograficamente (gel de sílice/diclorometano : acetona : 6:1) se obtiene el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico, R<sub>f</sub> = 0,17 (diisopropiléter : metanol = 9 : 1).
- 25 b) 3,5 g de ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico, disueltos en 20 cc de etanol seco, se gotean a una solución de etilato de sodio en etanol seco (obtenido de 0,23 g de sodio y 30 cc de etanol seco), el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene la sal sódica del



ácido  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-metil-13-prosténico.

En forma análoga se obtiene de los correspondientes ácidos prosténicos sustituidos, obtenibles según los ejemplos 2, 6, 9, 10b y 16, por reacción con etilato de sodio sus sales sódicas.

Ejemplo 18

A 2 g de la sal sódica del ácido  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-metil-13-prosténico, disueltos en una mezcla de 10 cc de metanol y 90 cc de  $H_2O$  se gotea a  $0^\circ$  HCl 0,1-n hasta que la reacción sea ácida, se extrae tres veces, cada una con 40 cc de éter, la fase orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$ , el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/diclorometano : acetona = 6 : 1) se obtiene el ácido  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-metil-13-prosténico,  $R_f = 0,17$  (diisopropiléter : metanol = 9 : 1).

Ejemplo 19

a) Análogo al ejemplo 2 se obtiene de ácido  $9\beta$ -hidroxi-15-oxo-13-prosténico, por reacción con bromuro de isobutilmagnesio, el ácido  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-isobutil-13-prosténico.

En forma análoga se obtiene de los ácidos 15-oxo-13-prosténicos correspondientemente sustituidos, por reacción con bromuro de isobutilmagnesio los ácidos  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-isobutil-20-nor-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-isobutil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-isobutil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-isobutil-16,16-dimetil-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-isobutil-16,16-dimetil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta,15$ -dihidroxi-15-isobutil-16,16-



dimetil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-19,19-dimetil-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-20-nor-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-20-homo-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-16,16-dimetil-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-16,16-dimetil-20-homo-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-19,19-dimetil-13-prosténico.

10 b) Análogo al ejemplo 15a se obtiene de ácido  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prosténico por reacción con diazometano el  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prostenato de metilo y en forma análoga también de los demás ácidos 13-prosténicos sustituidos, obtenidos según el ejemplo 19a, por reacción con diazometano los ésteres metílicos de los ácidos  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prosténicos sustituidos allí mencionados.

15 c) Análogo al ejemplo 15b se obtiene del ácido  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prosténico por reacción con etanol en presencia de ácido p-toluenosulfónico el  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prostenato de etilo y en forma análoga también de los demás ácido 13-prosténicos sustituidos, obtenidos según el ejemplo 19a, sus ésteres de etilo.

#### Ejemplo 20

25 Análogo al ejemplo 11 se obtienen de los correspondientes ácidos 9-oxo-15-hidroxi-15-alquil-13-prosténicos, por reducción con  $\text{NaBH}_4$ , los ácidos  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isopropil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-sec.butil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-(1-metilbutil)-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-(1-etilpropil)-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-



15,16-dimetil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-16-metil-  
 13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-16-metil-13-prosté-  
 nico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-16-metil-13-prosténico,  $9\beta$ ,  
 15-dihidroxi-15-pentil-16-metil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihi-  
 5 droxi-15,16-dimetil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-  
 15-etil-16-metil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-  
 propil-16-metil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-  
 butil-16-metil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-pen-  
 til-16-metil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-  
 10 16-etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,16-dietil-13-pros-  
 ténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-16-etil-13-prosténico,  
 $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-16-etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihi-  
 droxi-15-pentil-16-etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,16,  
 16-trimetil-20-nor-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-(1-me-  
 15 tilbutil)-16-metil-20-nor-13-prosténico.

Los ejemplos siguientes se refieren a preparados  
 farmacéuticos que contienen derivados del ácido prosténico  
 de fórmula general I, o bien sus sales farmacológicamente com-  
 patibles:

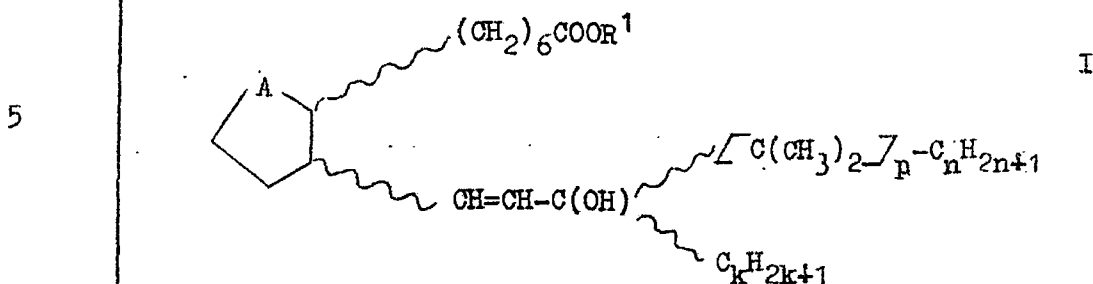
20 Ejemplo A : Tabletas

Una mezcla, compuesta de 30 g de la sal sódica del  
 ácido  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico, 50 g de lacto-  
 sa, 16 g de fécula de maiz, 2 g de polvo de celulosa y 2 g de  
 estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas  
 25 de manera que cada tableta contenga 30 mg de la sustancia ac-  
 tiva.

En forma análoga se preparan tabletas empleando la  
 sal sódica del ácido  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-prosténico.

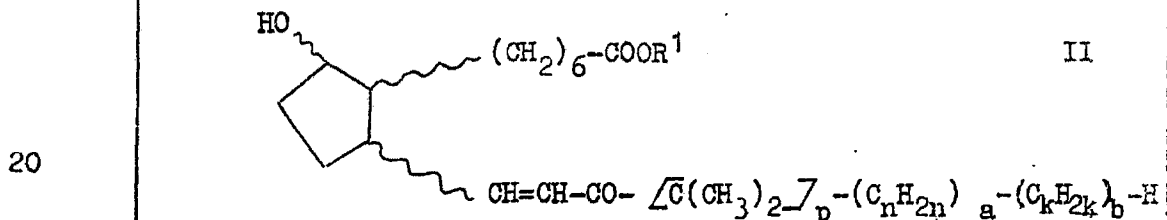


1. Procedimiento para la obtención de derivados del ácido prostánico de fórmula I



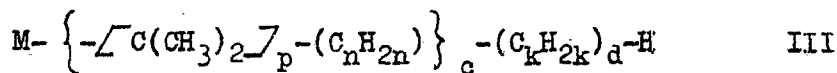
10 en la que R<sup>1</sup> significa H ó alquilo con hasta 4 átomos de carbono, A significa -CO- ó -CH(OH)-, p significa 0 ó 1 y n significa 4, 5, 6 ó 7 y k significa 1, 2, 3, 4 ó 5 y, cuando p=1, también significa 0, y una línea ondulada ( ) indica que estos enlaces pueden estar en las posiciones  $\alpha$  ó  $\beta$ , así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II

15



donde a significa 0 ó 1 y b significa 1 ó 0 y R<sup>1</sup>, p, n y k tienen el significado arriba indicado, ó una de sus sales se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III

25



donde c significa 0 ó 1, d significa 1 ó 0 y M significa un metal alcalino ó MgCl, MgBr ó MgI y n, p y k tienen el significado arriba indicado y  $(a + b) = (c + d) = (a + c) = 1$ , y/o

30 porque un compuesto de fórmula I, por tratamiento con una ba-



422876 - 9 -

se se transforma en sus sales fisiologicamente compatibles  
o por tratamiento con un ácido se liberan de sus sales.

2. Procedimiento para la obtención de derivados del  
ácido prostánico, tal y como queda sustancialmente descrito  
en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 59 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid 15 de Mayo de 1976

Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung

ENRIQUE JORDA Y CAJAL  
D.º Firmado: L. García Fernández

