

422877



FG 26-3-76

Inst. Cl.: COZC

422877

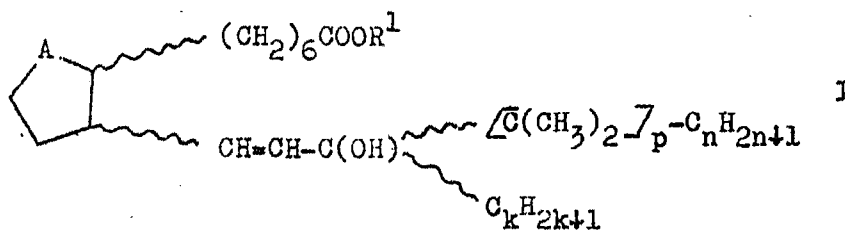
# Memoria Descriptiva

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



422877

- 2 -



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

10 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.

15 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.).

20 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.

30 El objeto de la presente invención son los com-

422877



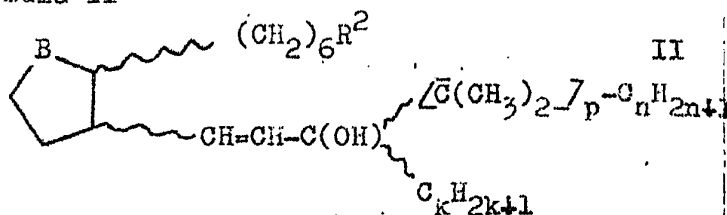
puestos de fórmula I, donde  $R^1$ , A, p, n y k tienen el significado arriba indicado.

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  $-\left[ \overline{C}(\text{CH}_3)_2 \right]_p - \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  y  $-\text{C}_k\text{H}_{2k+1}$  son iguales. Si en los restos  $-\text{C}_k\text{H}_{2k+1}$  y/o  $-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  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





donde  $R^2$  significa un grupo COOH libre o funcionalmente modificado y B significa A, un grupo -CO- funcionalmente modificado ó un grupo -CH(OH)- funcionalmente modificado y donde B solo significa A cuando  $R^2$  es distinto a  $COOR^1$ , y n, p y k tienen el significado de arriba; se hace reaccionar con un agente solvolizante o un agente hidrogenolizante, 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,

422877

- 5 -



5 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-trimetilpropilo, 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.

10  $C_k H_{2k+1}$  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, 15 2,2-dimetilpropilo.

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

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

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

30 Cuando  $p = 1$ , el resto  $-\overline{C}(\text{CH}_3)_2 \int_p -C_n H_{2n+1}$  signifi-

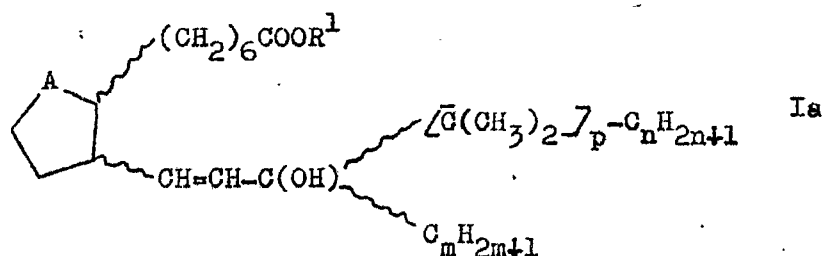


fica preferentemente un resto 1,1-dimetilalquilo de cadena recta con un total de 7 - 9 átomos de carbono, tal como 1,1-dimetilpentilo, 1,1-dimetilhexilo ó 1,1-dimetilheptilo; pero también un resto 1,1-dimetilalquilo ramificado con 7 - 10 átomos de carbono, ante todo 1,1,2-trimetilpentilo, 1,1,4-trimetilpentilo 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  $-\left[ \overline{C}(\text{CH}_3)_2 \right]_p - C_kH_{2k+1}$  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.

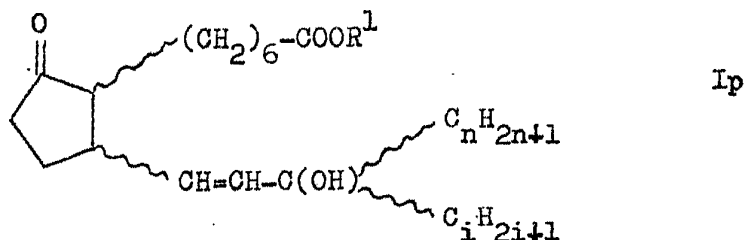
Tienen especial preferencia los compuestos de las fórmulas Ib a Io a continuación que, por lo demás, corresponden a la fórmula Ia y en las cuales los símbolos no designados con más detalle tienen el significado indicado en la fórmula Ia, pero donde sin embargo

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;
5	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;
	en Ik	p significa 1, n significa 5 ó 6;
10	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;
15	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 compuestos de fórmula Ip

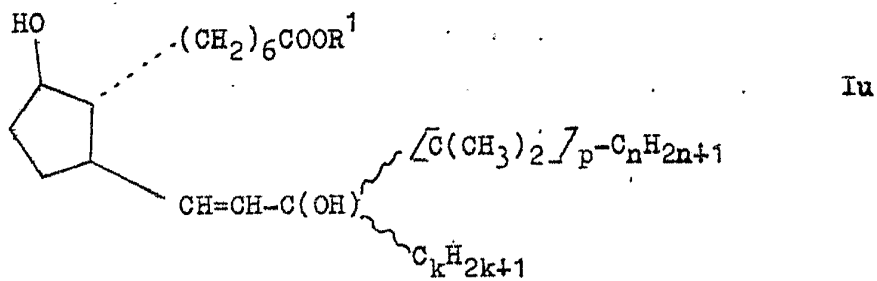
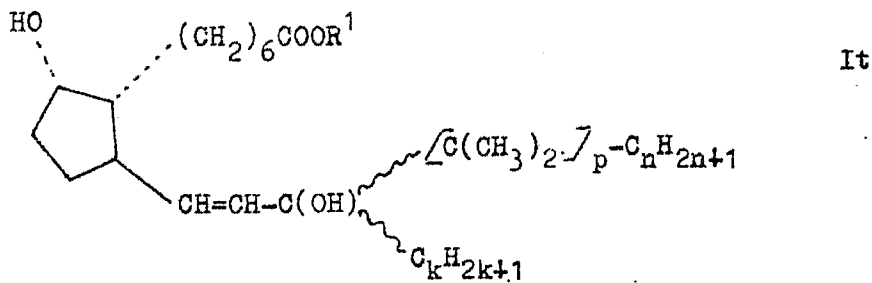
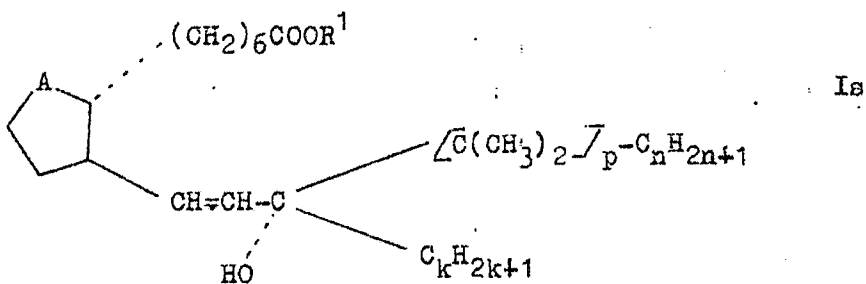
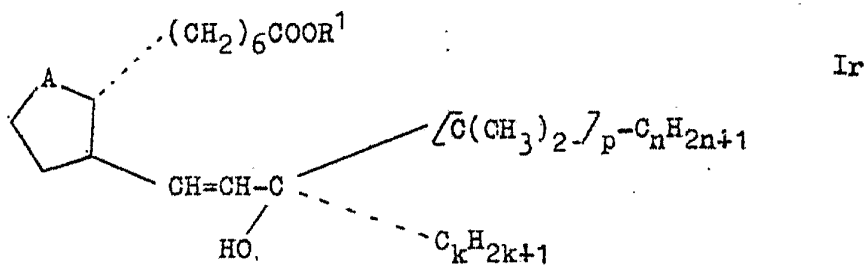
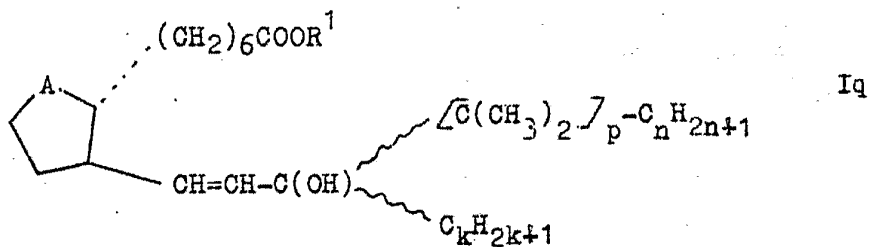


20 donde  $R^1$  y n tienen el significado indicado para la fórmula I y i significa 1 ó 2.

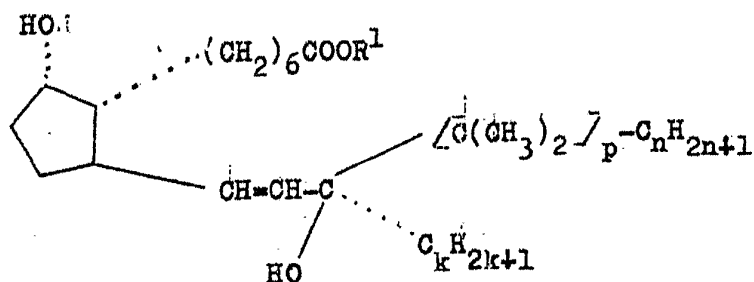
25 Igual que los compuestos de fórmula I se pueden presentar también los compuestos preferentes de fórmula I, especialmente aquellos de fórmulas Ia a Ip en un gran número de formas estereoisómeras. Por regla general se presentan como mezclas de racematos.

Tienen especial preferencia los estereoisómeros ópticamente activos de las fórmulas Iq a Iy, sus antípodas ópticos y sus racematos:

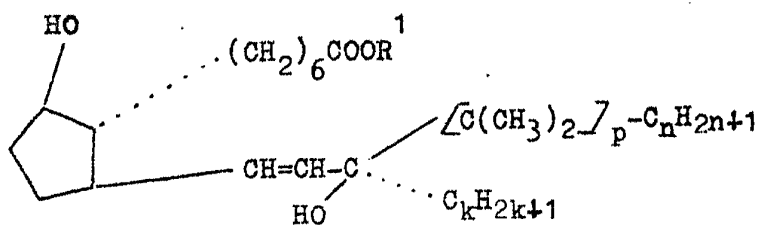
422877



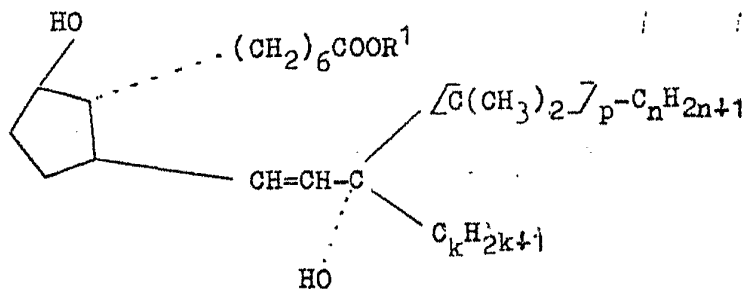
422877



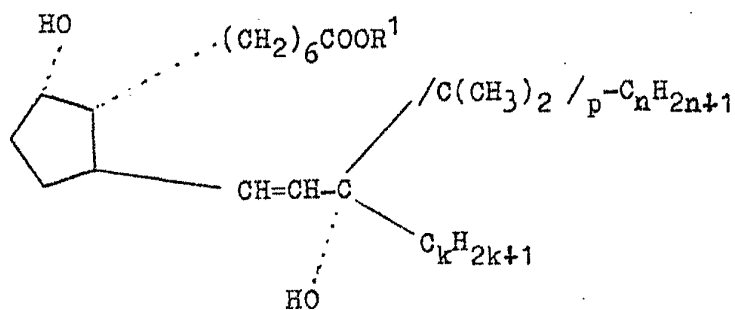
Iv



Iv



Iv



Iv



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 fórmula II tienen los símbolos B, R<sup>2</sup>, p, n y k 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-naftalin-

422877

- 11 -



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-feniletoxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi ó 1- ó 2-naftilmetoxi; alcoxi, preferentemente con hasta 6  
10 átomos de carbono, especialmente terc.butoxi; tetrahidropirani-  
niloxi; ó trialquilsililoxi, 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  
20                   1 a 6 átomos de carbono. Sin embargo, como solo representan 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 alquileo 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 alquileo 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 trime-  
15 tilsililo ó dimetil-terc.butilsililo.

Los compuestos de fórmula I se derivan de los ácidos 7-(2-alkil-ciclopentil)-heptánicos. El ácido 7-(2-octil-ciclopentil)-heptánico se denomina también ácido prostánico cuando las dos cadenas enlazadas con el ciclopentaañillo están  
20 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  
25 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-alkil-, 9,15-dihidroxi-16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-  
30 15-alkil-16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alkil-19,19-dime-



til-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-20-homo- y -20-*oishomo*-, 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.

Tienen especial preferencia los correspondientes compuestos de 15-propilo, 15-butilo y 15-pentilo o 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.

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

En los compuestos de fórmula II se trata, por ejemplo, de ácidos 9-benciloxi-, 9-terc.butoxi-, 9-tetrahidropirani-*loxi*-, 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 bien -13-isoprosténicos; ácidos 9-benciloxi-, 9-terc.butoxi-, 9-tetrahidropirani-*loxi*-, 9-trimetilsililoxi- ó 9-acetoxi-15-hidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-13-prosténicos o bien -13-isoprosténicos; ácidos 9-benciloxi-, 9-terc.butoxi-, 9-tetrahidro-

422877

- 15 -



piraniloxi-, 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-tetrahidropiraniloxi-,  
9-trimetilsililoxi- ó 9-acetoxi-15-hidroxi-15-alquil-20-bisho-  
5 mo-13-prosténicos o bien 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  
de derivados de 9,9-dimetoxi, 9,9-dietoxi ó 9,9-etilendioxi  
10 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-  
16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-19,19-dimetil-, 9,15-  
15 dihidroxi-15-alquil-20-homo- y -20-bishomo-13-prosténicos o bien  
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-  
droxi-15-alquil-20-homo- y -20-bishomo-13-prosténicos o bien  
20 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  
o bien 13-isoprosténicos. En el caso de que tanto B sea un  
25 grupo -CHOH- ó bien -CO- funcionalmente modificado como R<sup>2</sup> sea  
un grupo COOR<sup>1</sup> funcionalmente modificado se trata en los corres-  
pondientes compuestos de fórmula II, por ejemplo, de los és-  
teres de trimetilsililo o bencilo del ácido 9-terc.butoxi-,



9-benciloxi-, 9-tetrahidropirani-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 benci-  
lo del ácido 9,9-dietoxi- ó 9,9-etilendioxi-15-alquil-15-hidro-  
xi-13-prosténico o bien -13-isoprosténico.

En los compuestos cetohidroxi obtenidos de fórmula  
I (A = -CO-) se trata preferentemente de aquellos de las  
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-  
homo-13-prosténico; o bien -13-isoprosténico; 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 bien 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 fó-  
mulas Ie, Ih, Ii, Im y In, es decir, de derivados del ácido  
9,15-dihidroxi-13-prosténico o bien -13-isoprosténico, espe-  
cialmente de los ácidos 9,15-dihidroxi-15-alquil-, 9,15-dihi-  
droxi-15-alquil-16,16-dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-19,19-  
dimetil-, 9,15-dihidroxi-15-alquil-20-homo- y -20-bishomo-13-  
prosténico; o bien -13-isoprosténico; ante todo de los deriva-  
dos de 15-metilo ó 15-etilo, así como de los compuestos de 15-  
propilo, 15-butilo y 15-pentilo, o bien de sus ésteres, prefe-  
rentemente de sus ésteres de metilo o etilo, o de sus sales fi-

422877



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 acetoni-



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 bá- 15 sico o ácido se puede prescindir también de la adición de un catalizador básico o de un catalizador ácido.

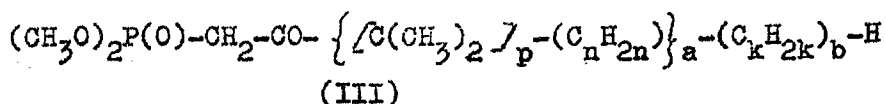
Los agentes hidrogenolizantes son hidrógeno activado química o bien preferentemente catalíticamente. Como fuente para el hidrógeno activado puede servir, por ejemplo, gas 20 de  $H_2$  en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, de un catalizador de metal noble, níquel y cobalto. Los 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 Raney, el níquel también sobre kieselgur o piedra pomez como soporte. 30



Pero también se puede emplear un compuesto cedido 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,

5 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  
 10 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  
 15 hidrógeno nascente también es adecuada la amalgama de sodio o de aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa.

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  
 20 conocido por adición de nitrometano, transformación del compuesto nitro obtenido en la sal sódica del ácido nitrónico, 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  
 25 de fórmula III



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, catalización selectiva en



C-9 y, a continuación, reacción con un compuesto de fórmula IV 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 los significados de arriba y  $(a + b) = (c + d) = (a + c)$ .

5 En forma análoga se pueden obtener otros compuestos de fórmula II (B = -CO- funcionalmente modificado;  $R^2 = -COOR^1$  con  $R^1$  distinto a H y distinto a  $CH_3$ ).

10 Los compuestos de fórmula II (B = -CHOH funcionalmente modificado;  $R^2 = -COOCH_3$ ) se obtienen por regla 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 distintas reacciones.

15 Preferentemente se protege el grupo OH como grupo éter, debiéndose poder disociar fácilmente el grupo protector.

20 Por ejemplo, los compuestos de fórmula II (B = -CHOH- funcionalmente modificado;  $R^2 = -COOCH_3$ ) se obtienen según métodos en sí conocidos de los conocidos 7-[2-hidroxi-5-(2-formil-1-etnil)-ciclopentil]-heptanato de metilo por reacción con dihidropirano, reacción del 7-[2-tetrahidropirani-2-oxi-5-(2-formil-1-etnil)-ciclopentil]-heptanato de metilo obtenido con un compuesto de fórmula IV, ulterior oxidación, 25 por ejemplo, con uno de los agentes de oxidación arriba indicados y nueva reacción con un compuesto de fórmula IV. En forma análoga se pueden obtener también otros compuestos de fórmula II (B = -CHOH- funcionalmente modificado;  $R^2 = COOR^1$  con  $R^1$  distinto a H y distinto a  $CH_3$ ).

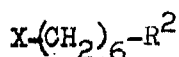
30 Los compuestos de fórmula II ( $R^2$  distinto a  $COOR^1$ )

422877

- 21 -



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 sililo, especialmente en éster de trimetilsililo y a continuación realización de las reacciones descritas más abajo con detalle para la obtención de los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula II ( $R^2$  distinto a  $-COOR^1$ ) se pueden obtener, por ejemplo, también de la sal potásica del 2-ciclopentanocarboxilato de etilo por reacción con compuestos de fórmula V



V

donde X significa Cl, Br, I ó un grupo OH reactivamente modificado, tratamiento del producto de reacción con  $Br_2$  y, por ejemplo,  $H_2SO_4$  acuoso al 10 %, reacción con nitrometano, reducción con  $NaBH_4$ , reacción con metilato sódico, hidrólisis ácida, reacción con un dimetil-2-cetoalquilfosfonato, siendo el resto 2-cetoalquilo bien  $-CH_2-CO-\overset{\curvearrowright}{C}(CH_3)_2\overset{\curvearrowleft}{J}_p-C_nH_{2n+1}$  ó  $-CH_2COC_kH_{2k+1}$ , y reacción del producto de reacción con un compuesto de fórmula  $C_kH_{2k+1}-M$  (cuando el resto 2-cetoalquilo era un grupo  $CH_2CO\overset{\curvearrowright}{C}(CH_3)_2\overset{\curvearrowleft}{J}_p-C_nH_{2n+1}$ ) o bien de fórmula  $M-\overset{\curvearrowright}{C}(CH_3)_2\overset{\curvearrowleft}{J}_p-C_nH_{2n+1}$  (cuando el resto 2-cetoalquilo era un grupo  $CH_2COC_kH_{2k+1}$ ).

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  $R^2$  distinto a  $COOR^1$ , partiendo de



ácido 7-(5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico.

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  $C_nH_{2n+1}-\overline{C}(CH_3)_2\overline{J}_p-Cl$ ,  $C_nH_{2n+1}-\overline{C}(CH_3)_2\overline{J}_p-Br$ ,  $C_nH_{2n+1}-\overline{C}(CH_3)_2\overline{J}_p-I$ , ó bien  $C_kH_{2k+1}-Cl$ ,  $C_kH_{2k+1}-Br$  ó  $C_kH_{2k+1}-I$  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 literatura.

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 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. 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 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 orgá-



nicos, 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 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, tetrahidrofurano, etilenglicoldimetiléter ó dietilenglicoldimetiléter; amidas, tales como dimetilformamida; nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfonas, tales como tetrametilensulfona; o sus mezclas, especialmente las mezclas que contienen agua.

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

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 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, preferentemente de un ácido carboxílico alifático inferior, tal



como ácido acético o ácido propiónico; de un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano; de un hidrocarburo, tal como benceno, tolueno o xileno. Los tiempos de reacción ascienden, según la  
5 presión y temperatura, entre 2 horas y 24 horas.

Los compuestos de fórmula I ( $R^1 = H$ ) se pueden esterificar según métodos conocidos con un agente de esterificación. Se trabaja en un disolvente inerte adecuado, preferentemente anhidro, por ejemplo, en un éter tal como dietiléter  
10 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  
15  $-10^{\circ}$  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 solvolizantes. 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  
20 o etanol, ó con ésteres, 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.

30 Las re-esterificaciones se efectúan preferentemen-



te 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.

5 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 fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales sódicas, potásicas, magnésicas, cálcicas y amónicas, además, las sales amónicas sustituidas, tales como, por ejemplo, 10 las sales dimetil- y dietilamónicas, monoetanol-, dietanol- y trietanolamónicas, ciclohexilamónicas, diciticlohexilamónicas y dibenciletilendiamónicas. A la inversa, los ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante 15 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 20 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 25 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 30 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, cinchonidina, brucina, cinconina, hidroxihidrindamina, morfina, l-feniletilamina, l-matiletilamina, feniloxinaftilmetilamina, quinidina, estricnina, aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina, ésteres de aminoácidos. En forma similar se pueden obtener éster-dia-  
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 regeneración 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, esterificar 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.

422877

- 27 -



Asimismo es naturalmente posible obtener compuestos 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-sustituido.

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, colestestina. 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 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, sazonantes y/o aromatizantes.

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 tanto, también superar o quedar por debajo de los valores arriba indicados.

Los valores  $R_f$  indicados a continuación se determinaron en placas terminadas de capa delgada de gel de sílice  $F_{254}$  de la firma E. Merck. Los espectros infrarrojos (IR) se registraron con Perkin Elmer 6 como película. El espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se midió en un aparato Varian HA-100 en  $CDCl_3$  contra tetrametilsilano como standard interior. Los espectros de masas se registraron con el aparato Varian CH-7.

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 = multipleteo, q = cuarteto, t = tripleteo, d = dupleteo y s = singleteo.

Los espectros de masas (= MS) se caracterizan por la indicación de las crestas más importantes (m/e); aquí significa: M = cresta de molécula, M- $CH_3$  = cresta de molécula menos metilo, M- $H_2O$  = cresta de molécula menos agua, etc.

#### Ejemplo 1

Una solución de 0,5 g de 9/3,15-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  $N_2$  a temperatura ambiente. A continuación se gotea bajo agitación y enfriamiento con hielo hasta un pH de 3 en HCl 1-n. Después de agregar 17 cc de agua se extrae con éter. La fase éterica se lava con agua, se seca sobre  $Na_2SO_4$  y el disolvente se separa por destilación. Se obtiene el ácido 9/3,15-dihidro-



xi-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  $9\alpha$ ,  
5 15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico, ácido  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-  
15-etil-13-prosténico, ácido  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-13-pros-  
ténico, ácido  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-prosténico, ácido  
 $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-prosténico, ácido  $9\alpha$ ,15-dihi-  
droxi-15-butil-13-prosténico, ácido  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-  
10 13-prosténico, ácido  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prosténico,  
 $R_f = 0,20$  (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; y

20 la mezcla 15-epímera del ácido  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-  
prosténico en forma de aceite;

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

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

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

25 MS: 336 (M-H<sub>2</sub>O), 318, 265, 247.

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-dihi-  
droxi-15-metil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,-  
16,16-trimetil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,16,16-tri-  
30 metil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-bis-



homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,19,19-trimetil-13-prosténico; 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-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-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,  $9\beta$ ,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-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butyl-20-bishomo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butyl-16,16-dimetil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butyl-16,16-dimetil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butyl-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butyl-19,19-dimetil-13-prosténico.

### Ejemplo 2

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 se separa por destilación. El residuo se extrae con diclorometano, el extracto se lava con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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/

422877

- 31 -



diisopropiléster) 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 ha-  
ce reaccionar con yoduro etílico al éster etílico, el éster  
de etilo se hace reaccionar con dimetil-2-cetoheptilfosfonato  
en presencia de NaH, el 9,15-dioxo-13-prostenato de etilo ob-  
tenido se cataliza con etilenglicol y el 9,9-etilendioxi-15-  
15 oxo-13-prostenato de etilo se hace reaccionar en dietiléter  
con yoduro 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 de los correspondien-  
tes 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-proste-  
nato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-metil-20-homo-13-prostena-  
25 to de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-metil-20-bishomo-13-proste-  
nato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15,16,16-trimetil-13-  
prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15,16,16-trimetil-  
20-homo-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15,16,16-tri-  
metil-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  
etil, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-20-homo-13-prostenato de  
20 etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-butil-20-bishomo-13-prostenato de  
etil, 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



de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-pentil-19,19-dimetil-13-prostenato de etilo, 9-oxo-15-hidroxi-15-pentil-13-prostenato de etilo,  $R_f = 0,60$  (diclorometano : acetona = 6 : 1).

### Ejemplo 3

5                    2,1 g de 15-hidroxi-15-metil-9 $\beta$ -tetrahidropirániloxi-13-prostenato de etilo (obtenible por reacción de 15-oxo-9 $\beta$ -tetrahidropirániloxi-13-prostenato de etilo y ioduro de metilmagnesio), disueltos en 210 cc de benceno se dejan reposar junto con 210 mg de ácido p-toluenosulfónico y 2,1 cc de  
 10 agua durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se lava neutro con agua, se seca sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se separa por destilación. Después de purificar cromatográficamente (gel de sílice/diclorometano : acetona = 6:1) se obtiene el 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo.  
 15  $R_f = 0,28$  (diclorometano:acetona = 6:1).

En forma análoga se obtienen los correspondientes derivados de 9-tetrahidropirániloxi los derivados de 9,15-dihidroxi-15-alkuil-13-prostenato de etilo, la mezcla del epímero del 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato de etilo, como resina:

20  $R_f$ :                0,28 (diclorometano : acetona = 6:1);  
 IR:                1460, 1730, 3420  $cm^{-1}$ ;  
 RMN:             5,50 (m), 4,08 (q), 3,86 (m), 2,24 (t), 1,20 (t),  
                       1,20 (s), 0,86 (t),  
 25 MS:             367 (M- $CH_3$ ), 364 (M- $H_2O$ ), 311, 293, 247.

9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-20-homo-13-prostenato de etilo,  
 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-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-prostenano de etilo,  $9\beta$ , 15-dihidroxi-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-bis-homo-13-prostenato de etilo, 5  $9\beta$ , 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-etil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 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-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-homo-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-bishomo-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15-etil-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15-etil-20-homo-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 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-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15-etil-19,19-dimetil-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15-propil-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15-propil-20-homo-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15-propil-20-bishomo-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-13-prostenato de etilo,  $9\alpha$ , 15-dihidroxi-15-propil-16,16-dimetil-20-homo-13-prostenato de etilo, 25  $9\alpha$ , 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,  $9\beta$ , 15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de etilo en forma de aceite,  $R_f = 0,43$  (diclorometano : 30 acetona = 6 : 1)



- IR: 1450, 1720, 3450  $\text{cm}^{-1}$ ;
- RMN: 5,52 (m), 4,12 (q), 3,92 (m), 2,28 (t), 1,24 (t),  
0,90 (2 t);
- MS: 367 ( $\text{M-C}_5\text{H}_{11}$ ), 349, 303;
- 5  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de etilo, en forma de aceite,  $R_f = 0,60$  (diclorometano : acetona = 6 : 1);
- IR: 1460, 1720, 3450  $\text{cm}^{-1}$ ;
- RMN: 5,38 (m), 4,22 (m), 4,10 (q), 2,27 (t), 1,23 (t);  
0,85 (2 t);
- 10 MS: 367 ( $\text{M-C}_5\text{H}_{11}$ ), 349, 303,
- $9\beta$ ,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,  
15  $9\beta$ ,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,  
 $9\alpha$ ,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,  
20  $9\alpha$ ,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,  
 $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-13-prostenato de etilo,  
25  $9\alpha$ ,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 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,  
30  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-16,16-dimetil-20-bishomo-13-prostenato 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,



xi-15-butil-20-nor-13-prostenato de etilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-butil-19,19-dimetil-13-prostenato de etilo.

Ejemplo 4

5 Análogo al ejemplo 3 se obtiene de ácido 15-hidroxi-16,16-dimetil-9 $\beta$ -tetrahidropirani-  
5 xi-16,16-dimetil-9 $\beta$ -tetrahidropirani-  
reacción con ácido p-toluenosulfónico y agua el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-13-prosténico.

En forma análoga se obtienen de los correspondientes derivados de 9-tetrahidropiraziniloxi 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 ó 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.

15 Ejemplo 5

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.

20 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  
25 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-



422877

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-hidroxi-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 6

Análogo al ejemplo 3 se obtiene de ácido 15-hidroxi-15-pentil-9 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi-13-prosténico, por reacción con ácido p-toluenosulfónico y agua el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prosténico, Rf = 0,18 (diisopropiléter: metanol = 9:1).

En forma análoga se obtienen de los correspondientes derivados de 9 $\beta$ -tetrahidropirani-oxi 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 me-



tilo,  $9\beta$ ,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 7

Análogo al ejemplo 3 se obtiene del ácido 15-hidroxi-15-pentil- $9\alpha$ -tetrahidropirani-13-prosténico por reacción con ácido p-toluenosulfónico y agua el ácido  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prosténico,  $R_f = 0,20$  (diisopropiléter: metanol = 9:1).

En forma análoga se obtienen los correspondientes derivados del ácido  $9\alpha$ -tetrahidropirani-13-prosténico por reacción con ácido p-toluenosulfónico y agua el  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prostenato 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-dihidroxi-15-etil-13-prostenato de propilo,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-etil-13-prostenato de butilo,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-prostenato de metilo,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-propil-13-prostenato 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-dihidroxi-15-butil-13-prostenato de



butilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de metilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de propilo, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-pentil-13-prostenato de butilo.

#### Ejemplo 8

5 Análogo al ejemplo 2 se obtiene de 9-etilendioxi-15-hidroxi-15-pentil-13-prostenato de etilo por reacción con dihidrato de ácido oxálico el 9-oxo-15-hidroxi-15-pentil-13-prostenato de etilo,  $R_f = 0,60$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acetona = 6 : 1);  
 IR: 1460, 1740, 3520  $\text{cm}^{-1}$   
 10 MS: 391 ( $\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5$ ), 373, 365, 319.

#### Ejemplo 9

Análogo al ejemplo 3 se obtiene de derivados 9-tetrahidropirani-oxi-13-prosténicos por reacción con ácido p-toluenosulfónico y agua los correspondientes  
 15 — ácidos 7-(2-(3-oxo-1-alquencil)-5 $\beta$  ( $\alpha$ )-hidroxi-ciclopentil)-hepténico, por reacción con bromuro de pentilmagnesio, los ácidos 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-13-prosténico, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-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-isopropil-13-prosténico, 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prosténico, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-13-prosténico, 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-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-isopropil-13-prosténico y 9 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prosténico.

Ejemplo 10

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 1, 4, 5b, 7 y 9, por reacción con etilato de sodio, sus sales sódicas.

Ejemplo 11

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<sub>2</sub>O se gotea a 0° 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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<sub>f</sub> = 0,17 (diisopropiléter : metanol = 9 : 1).

Ejemplo 12

Análogo al ejemplo 3 se obtiene de ácido 15-hidroxi-15-isobutil-9 $\beta$ -tetrahidropirani-loxi-13-prosténico, por reacción con ácido p-toluenosulfónico y agua, el ácido 9 $\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-13-prosténico.

En forma análoga se obtienen de los derivados de los ácidos 9-tetrahidropirani-loxi-13-prosténicos correspondien

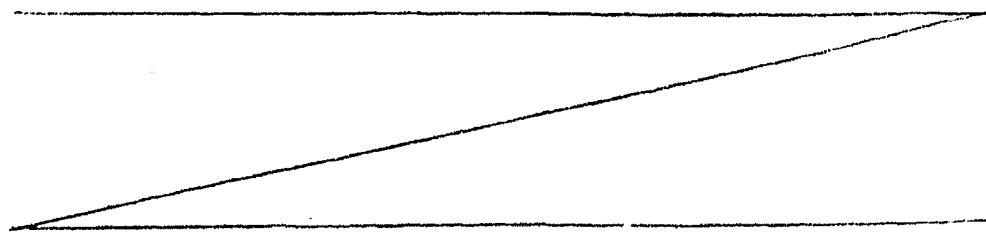


temente sustituidos, por reacción con ácido p-toluenosulfónico y agua, los ácidos  $9\beta$ ,15-dihidroxi-  
15-isobutil-20-nor-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobu-  
til-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-20-  
5 bishomo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-16,16-di-  
metil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-16,16-dime-  
til-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-16,16-  
dimetil-20-bishomo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-isobu-  
til-19,19-dimetil-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobu-  
10 til-20-nor-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-20-ho-  
mo-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-ho-  
mo-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-16,16-dimetil-  
15 20-bishomo-13-prosténico,  $9\alpha$ ,15-dihidroxi-15-isobutil-19,19-  
dimetil-13-prosténico.

### Ejemplo 13

Análogo al ejemplo 3 se obtienen de los correspon-  
dientes derivados de los ácidos  $9\beta$ -tetrahidropirani-  
20 prosténicos, por reacción con ácido p-toluenosulfónico y agua,  
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-

25





- 15,16-dimetil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-etil-16-metil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-16-metil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-16-metil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-16-metil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-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-pentil-16-metil-20-homo-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-metil-16-etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,16-di-  
 10 etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,16-di-  
 etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-propil-16-etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-butil-16-etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-pentil-16-etil-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-20-nor-13-prosténico,  $9\beta$ ,15-dihidroxi-15-(1-metilbutil)-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 compatibles:

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 lactosa, 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 activa.

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



Ejemplo B : Grageas

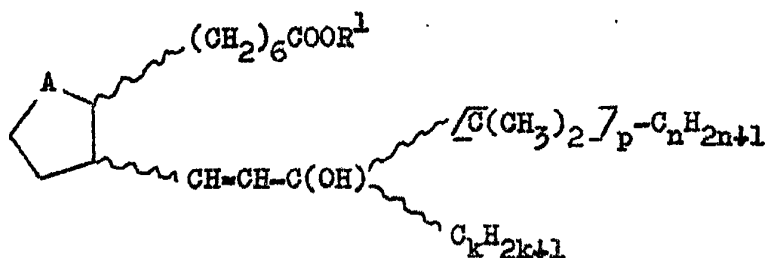
Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual de un recubrimiento compuesto de azúcar, fécula de maiz, talco y traganta.

5 En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o bien sus sales fisiológicamente compatibles.

NOTA

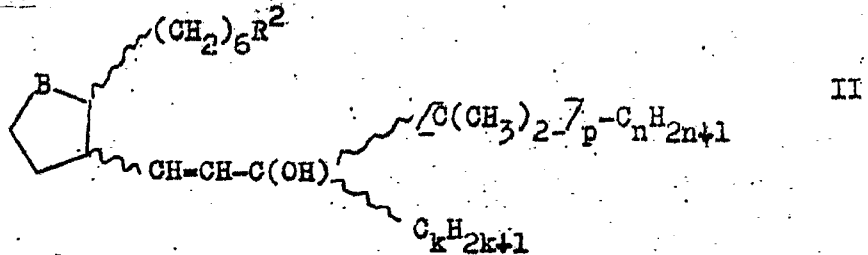
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarle en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que  
15 el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania Federal con el número P 23 05 437 en fecha 3 de febrero de 1973, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, por lo que  
20 se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre:  
Procedimiento para la obtención de derivados del ácido prostánico, caracterizándose por lo siguiente:

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



en la que  $R^1$  significa H ó alquilo con hasta 4 átomos de carbono, A significa  $-CO-$ , 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 ( $\sim$ ) indica que estos enlaces pueden estar en las posiciones  $\alpha$  ó  $\beta$ , caracterizado por que un compuesto de fórmula II

5.



donde  $R^2$  significa un grupo  $COOR^1$ , B significa un grupo  $-CO-$  funcionalmente modificado, y n, p y k tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con un agente solvolizante y, en cada caso, el ácido de fórmula I ( $R^1 = H$ ) se hace reaccionar con una base para obtener la sal fisiológicamente compatible.

10.

15.

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

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT  
BESCHRANKTER HAFTUNG

GOMEZ ACEBO Y RUBEN  
Firmado: L. Gasia Fernández