

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

420400

(10) ES

(11)

(21)

(22)

NUMERO
FECHA DE PRESENTACION

(10) A1



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES (31) NUMERO 33030/73	(32) FECHA 11-7-1.973	(33) PAIS INGLATERRA
---	--------------------------	-------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	----------------------------------	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

Procedimiento para la obtención de derivados de ciclopentano.-

(71) SOLICITANTE (S)

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Imperial Chemical House, Millbank, Londres, SW1P 3JF, Inglaterra.-

(72) INVENTOR (ES)

(73) TITULAR (ES)

Int. Cl. 2: C07C 11/06 IK

(74) REPRESENTANTE

D. Jaime Gómez-Acebo y Modet.-

**POOR
QUALITY**

428182



PATENTE DE INVENCION

ICI CASE PH.26283-SPAIN

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de ciclopentano.-

Solicitante IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, SW1P 3JF, Inglaterra.-

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de ciclopentano y, en especial, para preparar derivados de 5-trans-ácido prostadiénoico, que poseen actividad luteo-
lítica. Los nuevos compuestos son, por lo tanto, ventajosos cuando
5. se utilizan como anticonceptivos, para la inducción del

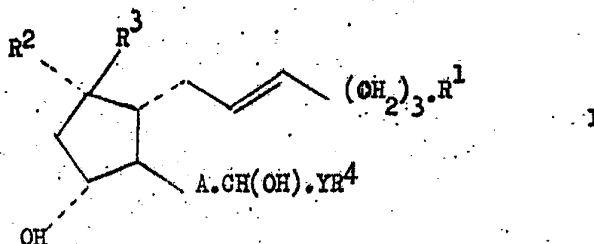


5.

parto o terminación del embarazo o para el control del ciclo de celo, y son útiles, también como hipotensivos o para aliviar el broncoespasmo y como inhibidores de la agregación de las plaquetas sanguíneas o de la secreción gástrica. Los nuevos compuestos son útiles además para ser agregados al semen destinado a la inseminación artificial de animales domésticos, aumentándose con ésto el porcentaje de éxito de la inseminación, especialmente en cerdos y ganado.

De acuerdo con el invento se provee un procedimiento para preparar un derivado de ciclopentano de la fórmula:

10.



15.

donde R^1 es un radical hidroximetil o carboxi, o un radical alcóxicarbonil de hasta 11 átomos de carbono, R^2 es tanto un radical hidroxilo o un radical alcóciloxi de 1 a 4 átomos de carbono y R^3 es un átomo de hidrógeno, o R^2 y R^3 , conjuntamente forman un radical oxo; A es un radical alquilideno o alquilidenoxi de 1 a 5 átomos de carbono, en el último de ellos, la parte de alquilideno está unida al átomo de carbono del grupo $-CH(OH)-$ y el átomo de oxígeno está unido a R^4 ; y R^4 es un radical fenil o naftil que está sin sustituir o es sustituido por átomos halógenos, radicales nitro, hidroxilo o fenil, radicales alquil, alquenil, halogenoalquil, alcóxi alqueniloxi o acilamino, cada uno de hasta 4 átomos de carbono, o radicales dialquilamino, donde cada alquil tiene de 1 a 3 átomos de carbono; dicho compuesto con-

20.

25.

30.



tiene 0 ó 1 radical alquil de 1 a 4 átomos de carbono sobre el átomo de carbono 2,3, p 4; y para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical carboxi, las sales farmacéuticas o veterinariamente aceptables.

5. Un valor adecuado para R^1 cuando es un radical alcoxicarbonil, es, por ejemplo, un radical metoxicarbonil, etoxicarbonil, n-butoxicarbonil, o n-deciloxicarbonil, especialmente tal radical alcoxicarbonil que hasta 5 átomos de carbono.

10. Un valor adecuado para R^2 cuando es un radical alcanoxiloxi de 1 a 4 átomos de carbono, es, por ejemplo, un radical acetoxi o propioniloxi.

15. Un valor adecuado para Y cuando es un radical alquilideno, o para la parte alquilidena de Y cuando es un radical alquilidenoxi es, por ejemplo, un radical metileno, etilideno, isopropilideno, propilideno, 1-metilpropilideno o 1-etilpropilideno, más especialmente tal radical de 1 a 3 átomos de carbono y especialmente un radical metileno o isopropilideno.

20. Los átomos halógenos sustituyentes adecuados en R^4 son, por ejemplo: átomos de cloro, bromo o flúor. Sustituyentes adecuados de alquil, alooxi, alquenil, alqueniloxi o acilamino de hasta 4 átomos de carbono en R^4 son, por ejemplo, los radicales dialquilamino, donde los dos radicales alquil son iguales, por ejemplo, el radical dimetilamino.

25. Así, los radicales aril sustituidos adecuados son, por ejemplo, los radicales clorofenil, cloronaftil, bromofenil, fluorfenil, toлил, xilil, metilnaftil, t-butilfenil, metilclorofenil, trifluorometilfenil, hidroxifenil, metoxifenil, metoxinaftil, bifenilil, dimetilaminofenil y tetrahidronaftil.

30. Los radicales aril preferidos contienen no más de dos sustituyentes según se definiera anteriormente. Valores especiales para R^4 son, por lo tanto, los radicales fenil, 1-naftil, 2-naftil, 2-,3- y 4-clorofenil, 4-bromofenil, 2-, 3- y 4-fluorofenil, 2,3-, 2,4-, 2,5-

428182



5.

2,6-, 3,4- y 3,5-diclorofenil, 2-, 3- y 4-tolil, 2,3-, 3,4- y los radicales 3,5-xilil, 4-t-butilfenil, 3-alilfenil, 3-trifluorometilfenil, 4-hidroxifenil, 2-, 3- y 4-metoxifenil, 4-befinilil, 3-dimetilaminofenil, 2-cloro-4-metilfenil, 1-cloro-2-naftil, 4-cloro-2-naftil, 6-metil-2-naftil, 6-metoxi-2-naftil, y 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil.

10.

Radicales aril especialmente preferidos son los radicales fenil, 3- y 4-clorofenil y 3- y 4-trifluorometilfenil. Un valor adecuado para el radical alquil de hasta 4 átomos de carbono que puede hallarse presente como sustituyente en el átomo de carbono 2,3 ó 4 es, por ejemplo el radical metil, y preferentemente en el átomo de carbono 2.

15.

Ejemplos de sales farmacéutica y veterinariamente aceptables son el amonio, alquil-amonio que contiene de 1 a 4 radicales alquil, cada uno de 1 a 6 átomos de carbono, alcohol-amonio que contiene de 1 a 3 radicales 2-hidroxietil, y sales de metal alcali, por ejemplo las sales de trietil-amonio, etanolamónio, dietanolamónio, sodio y potasio.

20.

Se observará que los compuestos de la fórmula I contienen por lo menos cuatro átomos de carbono asimétricos, principalmente, los átomos de carbono 8, 11, 12 y 15, la relativa configuración en tres de los cuales, 8, 11 y 12 se especifica en la fórmula I y que los átomos de carbono 2,3,4,9, y 16 pueden también substituirse asimétricamente, de manera que es obvio que tales compuestos pueden existir en por lo menos dos formas opticamente activas. Debe entenderse que las propiedades útiles del racemato pueden estar presentes en distintas medidas en los isómeros ópticos, y que este invento se refiere a la forma racémica de los compuestos de la fórmula I y toda forma opticamente activa que demuestre las propiedades útiles precedentemente señaladas, siendo tema de conocimiento general la forma en que pueden obtenerse las formas opticamente activas, y la determinación de sus respectivas

25.

30.



propiedades biológicas.

También debe entenderse que la definición precedente comprende de ambos epimeros C-15 y que en la totalidad de las fórmulas químicas en adelante consignadas en esta memoria, está implícita la misma esteoquímica fija en C-8, 9, 11 y 12 que se muestra en la fórmula I.

5.

Un grupo especial de derivados de ciclopentano del invento comprende compuestos de la fórmula I en donde R¹ es un radical carboxi o metoxicarbonil, especialmente un radical carboxi, R² es un radical hidroxil y R³ es un átomo de hidrógeno o R² y R³ conjuntamente forman un radical oxo, A es un radical trans-vinileno, Y es una unión directa o un radical metileno, isopropilideno, metilenoxi o isopropilidenoxi, y R⁴ es un radical fenil, 3- o 4-clorofenil o 3- o 4-trifluorometilfenil y en el caso de aquellos compuestos en los que R¹ es un radical carboxi, las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables.

10.

15.

Un grupo preferido de compuestos del invento, debido a su alta actividad luteolítica, comprende los derivados de ciclopentano de la fórmula I donde Y es un radical metilenoxi y R⁴ es un radical fenil o naftil opcionalmente sustituido con un radical cloro, fluoro o trifluorometil, y especialmente aquellos derivados de ciclopentano donde R¹ es un radical carboxi, metoxicarbonil o etoxicarbonil, R² es un radical hidroxil, R³ es un átomo de hidrógeno, A es un radical trans-vinileno, Y es una unión directa o un radical metileno, isopropilideno, metilenoxi o isopropilidenoxi, y R⁴ es un radical fenil, 3- o 4-clorofenil o 3- o 4-trifluorometilfenil, y en el caso de aquellos compuestos donde R¹ es un radical carboxi, las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables de los mismos según se define precedentemente.

20.

25.

30.

Un grupo preferido de compuestos del invento, debido a su alta actividad luteolítica, comprende derivados de ciclopentano de la fórmula I donde Y es un radical metilenoxi y R⁴ es un radical fenil o



5. naftil opcionalmente sustituido con un radical cloro, fluoro o trifluorometil y especialmente, aquellos derivados de ciclopentano donde R¹ es un radical carboxi, metoxicarbonil, o etoxicarbonil, R² es un radical hidroxi, R³ es un átomo de hidrógeno, A es un radical trans-vinileno, Y es un radical metilenoxi, y R⁴ es un radical 3- o 4-clorofenil o 3- o 4- trifluorometilfenil.

10. Un grupo preferido de derivados de ciclopentano del invento debido a su habilidad de inhibir la secreción gástrica comprende compuestos de la fórmula I donde Y es un radical isopropilidenoxi, y R⁴ es un radical clorofenil o trifluorometilfenil, y especialmente aquellos compuestos donde R¹ es un radical carboxi, metoxicarbonil o etoxicarbonil, particularmente carboxi, R² es un radical hidroxi y R³ es un átomo de hidrógeno o, preferentemente R² y R³ conjuntamente forman un radical oxo, A es un radical trans-vinileno, Y es un radical isopropilidenoxi y R⁴ es un radical clorofenil, especialmente un radical 4-clorofenil.

15. Derivados de ciclopentano particularmente preferidos de la fórmula I son 16-(3-clorofenil)-9 α , 11 α , 15-trihidroxi-17, 18, 19, 20-tetranor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico, 9 α , 11 α , 20. 15-trihidroxi-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-trans-ácido prostadienoico, 16-(4-clorofenoxi)-11 α , 15-dihidroxi-16-metil-9-oxo-18, 19, 20-trinor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico, 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-fenil-17, 18, 19, 20-tetranor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico, 11 α , 15-dihidroxi-9-oxo-16-fenil-17, 25. 18, 19, 20-tetranor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico, y 11 α , 15-trihidroxi-9-oxo-15-(4-trifluorometil-fenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentanonor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico.

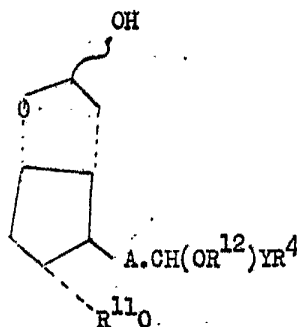
30. El procedimiento del invento se caracteriza por la separación de una mezcla del derivado de ciclopentano - 5-trans- de la fór-



mula I y el correspondiente isómero 5-cis- .

5. En el proceso, un método adecuado para la separación del compuesto 5-trans del invento de una mezcla de los compuestos 5-cis y 5-trans es por la cromatografía, por ejemplo sobre sílice gelatinosa impregnada con nitrato de plata, pero otros medios convencionales de separar la mezcla cis-trans pueden también utilizarse, por ejemplo, la cristalización fraccional.

10. La mezcla de isómeros cis y trans de la cual puede separarse el isómero trans en el precedente proceso puede obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un lactol de la fórmula:



15. donde A, Y y R⁴ tienen los significados antes expresados y R¹¹ y R¹² son, cada uno de ellos, por ejemplo, un radical tetrahidropiran-2-il o alcanoil, con el ilido generado de una sal trifenilfosfonio (4-carboxibutil), por ejemplo el bromuro, por butil-litio en solvente, por ejemplo sulfolano, seguido de hidrolisis por los grupos de protección R¹¹ y R¹². Mientras que esta reacción dá predominantemente el compuesto cis cuando el ilido se genera utilizando una base de sodio, el uso de butil-litio en sulfolano dá una mezcla de isómeros cis y trans que contiene hasta alrededor del 40% del isómero trans. Los grupos de protección R¹¹ y R¹² se retiran, por tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido acético, o con una base, por ejemplo carbonato de potasio en metanol.

20. Alternativamente, la mezcla de isómeros cis y trans usada como material de iniciación en el proceso puede obtenerse por foto-

30.

428182



lisis del isomero cis más fácilmente obtenible, por ejemplo, por irradiación de una solución libre de oxígeno benzeno/metanol del isomero cis, que contiene 2 equivalentes de sulfido difenil con luz de longitud de onda 350 mm. durante 24 horas.

5.

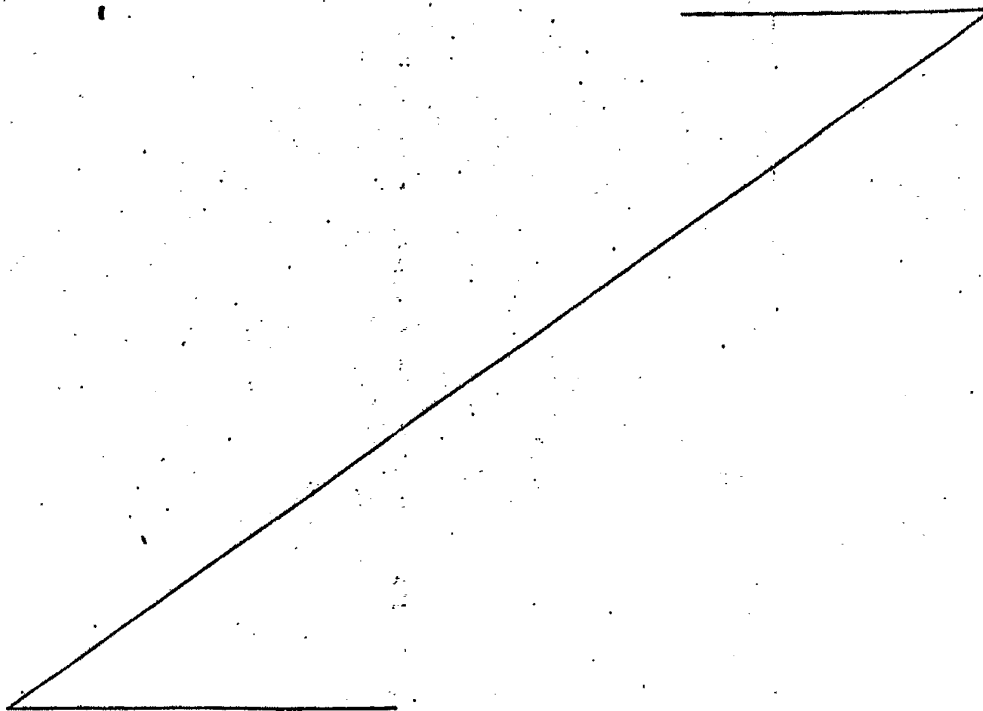
Debe, por supuesto, entenderse que un compuesto ópticamente activo del invento puede obtenerse ya sea resolviendo el racemato correspondiente o llevando a cabo el procedimiento antes descrito a partir de un material de iniciación ópticamente activo.

10.

Según se estableciera precedentemente, los derivados de ciclopentano del invento poseen actividad luteolítica. Por ejemplo, el 16-(3-clorofenoxi)-9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico es alrededor de 50 veces más activo que la prostaglandina F₂ α en una prueba luteolítica en radillas, con dosaje subcutáneo.

15.

Los compuestos del invento son, por lo tanto, útiles, por ejemplo en la inducción del parto, y con este propósito se utilizan —





5. en la misma forma en que se hace la prostaglandina que ocurre en la naturaleza E_1 y E_2 , es decir, administrando una solución estéril, substancialmente acuosa que contenga desde 0,01 a 10 ug./ml. preferentemente 0,01 a 1 ug./ml. de compuesto activo, via administración intravenosa, extraovular o intra-amniótica hasta iniciado el trabajo de parto. Además, con esta finalidad, los compuestos de invento pueden utilizarse en combinación, o concurrentemente, con un estimulante uterino, por ejemplo oxitocina, en la misma forma en que se conoce el uso de la prostaglandina $F_2 \alpha$ en combinación, o concurrentemente con oxitocina para la inducción del parto.

10. Cuando un compuesto del invento ha de utilizarse para el control del ciclo de celo en los animales, puede utilizarse en combinación o concurrentemente con una gonadotropina, por ejemplo PMSG (suero de gonadotropina de yegua preñada) HCG (gonadotropina corionica humana) para acelerar el comienzo del siguiente ciclo.

15. Así, de acuerdo a otra característica del invento se provee una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un derivado de ciclopentano del invento, junto con un diluyente o portador farmacéutica o veterinariamente aceptable.

20. Las composiciones pueden tener una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo, tabletas o cápsulas, una forma adecuada para la inhalación, por ejemplo un aerosol o una solución adecuada para la vaporización, una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo soluciones o suspensiones aceitosas o acuosas inyectables estériles, o una forma de supositorio adecuada para el uso anal o vaginal.

25. Las composiciones del invento pueden ser preparadas por medios convencionales y pueden incorporar excipientes convencionales.

30. El invento se ilustra pero no se limita a los siguientes -
Ejemplos:

428182



Ejemplo 1.

5. Una mezcla de 16-(3-clorofenoxi)-9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis, 13-trans-ácido prostadienoico y el correspondiente compuesto 5-trans, 13-trans se cromatografiaron en capa delgada sobre placas de sílica gelatinosa GF 254, provistas por Merck de Darmstadt que habían sido impregnadas con nitrato de plata antes de su uso. Las placas se revelaron con ácido acético al 10% en acetato etil, y los compuestos separados fueron ubicados removiendo una franja del borde de una placa, vaporizando la franja con solución de sulfato cerico y revelando la franja por calentado. El trans isómero tenía $R_f=0,4$, y el cis isómero $R_f=0,3$. Las franjas requeridas correspondientes al trans isómero fueron retiradas de las placas, y el 16-(3-clorofenoxi)-9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-17, 18, 19, 20-tetranor-5, trans, 13-trans-ácido prostadienoico requerido fue levigado de las mismas. El espectro n.m.r. en deuteriocloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores γ):

- 2,28,2H, triple, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$
- 3,98,3H, múltiple
- 4,16,1H, múltiple
- 4,46,1H, múltiple
- 5,50,2H, múltiple, 5,6-protones trans olefinicos
- 5,70,2H, múltiple, 13,14-protones trans olefinicos
- 6,8-7,4, 4H, múltiple, protones aromáticos.

25. El espectro de masa del derivado tetra (trimetilsilil) mostró $(M-\text{CH}_3)^+$ = 697,3000 (calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{61}\text{ClO}_6\text{Si}_4$ = 697,3017).

La mezcla de compuestos 5-cis, 13-trans y 5-trans, 13-trans utilizada como material de iniciación puede obtenerse de acuerdo con lo siguiente:

30. (4-carboxibutil)-bromuro de trifenilfosfonio (156 mg., 0,35



5. Molécula) se secaron a 60°C in vacuo durante 1 hora, y fue luego disuelto en sulfolano (2,7 ml.) en una atmósfera inerte. n-Butil-litio (290 ml. de una solución de 2,29M de hexano) se agregaron por goteo, y la mezcla se resolvió a 35°C durante 45 minutos. 4β - [4-(3-clorofenoxi)-3α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-but-1-trans-enil] -2,3,3a β ; 6a β -tetrahidro-2-hidroxi-5 α) tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopentano - [b] furan (67 mg., 0,13 m molécula) se azetroparon con tolueno y secaron in vacuo. Luego se disolvió en una mezcla de sulfolano (0,8 ml.) y tolueno (0,27 ml.) y se agregó a la solución de fosforano. Después de dos horas, la mezcla se diluyó con agua (10 ml.) y extrajo con eter (4 x 10 ml.) y los extractos etereos se disolvieron. La solución acuosa se ajustó a un pH. 3.0 con 2N ácido oxálico, y se extrajo con 1:1 eter/pentano (5 x 10 ml.). Los extractos combinados se secan y el solvente evaporado bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de capa delgada preparativa sobre placas de sílica gelatinosa GF 254 con metanol al 5% en cloruro de metileno, para dar una mezcla de 16-(30 clorofenoxi)-9α -hidroxi-11α , 15α -bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis, 13-trans-ácido postadiénico y el correspondiente compuesto 5-trans, 13-trans, R_p = 0,3.

10.

15.

20.

La mezcla de Bis- eters de tetrahidropiranil) (63 mg.) se disolvió en tetrahidrofuran (0,46 ml.), se agregó una mezcla de 2:1 de ácido acético y agua (3,7 ml.) y se calentó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Se secó el residuo por azetropeo con tolueno, para dar la mezcla requerida de compuestos 5-cis, 13-trans y 5-trans, 13-trans.

25.

Ejemplo 2.

Los procedimientos descriptos en la primera parte del Ejemplo 1 se repitieron, usando el material de iniciación correspondiente 16-(3-trifluorometil-fenoxi) en lugar de 16-(3-clorofenoxi) para dar 9α,11α,15-trihidroxi-16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor-5-trans,13-

30.

428182



trans-ácido prostadienoico, $R_p = 0,4$ (ácido acético al 10% en acetato etil sobre sílica gelatinosa impregnada en nitrato de plata). El espectro n.m.r. en hexadeuterio-acetona mostró las siguientes características - (valores δ):

- 5. 2,28, triple, 2H $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$
- 3,9-4,6, múltiple, 5H, $\underline{\text{CH}}-\text{O}-$
- 5,45, múltiple, 2H, 5,6-protones trans olefinicos
- 5,65, múltiple, 2H, 13,14-protones trans olefinicos
- 7,1-7,8, múltiple, 3H, protones aromáticos

10. El material de iniciación 16-(3-trifluorometilfenoxi) utilizado en el procedimiento precedente se preparó mediante el procedimiento descrito en la segunda parte del Ejemplo 1, utilizando el correspondiente derivado 3-(trifluorometilfenoxi)butenil ciclo-pentano- [b] furan en lugar del compuesto 3-clorofenoxi.

15. Ejemplo 3.

El proceso descrito en la primera parte del Ejemplo 1 se repite, usando el correspondiente material de iniciación 16-fenil, en lugar del 16-(3-clorofenoxi), para dar 9 \times , 11 \times , 15 \times -trihidroxi-16-fenil-17, 18, 19, 20-tetraox-5-trans, ácido prostadienoico, $R_p = 0,35$ (ácido acético al 10% en acetato etilo sobre sílica gelatinosa impregnada en nitrato de plata). El espectro n.m.r. en hexadeuterio-acetona mostró las siguientes características (valores δ):

- 20. 2,28, triple, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{COOH}$
- 2,8, múltiple, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$
- 25. 3,5-4,5, múltiple, 7H, $> \underline{\text{CH}}-\text{O}-$ y $-\text{OH}$
- 5,5, múltiple, 4H, protones olefinicos
- 7,2, único, 5H, protones aromáticos.

30. El espectro de masa del derivado tetra(trimetilsilil) mostró $M^+ = 647,3360$ (calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_5\text{Si}_4 = 647,3443$).



5. La mezcla de compuestos 5-cis, 13-trans y 5-trans, 13-trans utilizados como material de iniciación pueden obtenerse como se describe en la última parte del Ejemplo 1 utilizando los epimeros C-3 de la cadena lateral mixta de 2,3,3a β , 6a β -tetrahidro-2-hidroxi-4 β - [4-fenil-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-but-1-trans-enil] -5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopenteno [b] furan, para dar una mezcla de los epimeros C-15 mixtos de 9 α -hidroxi-16-fenil-11 α , 15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis, 13-trans-ácido prostadienico y los epimeros mixtos C-15 del correspondiente compuesto 5-trans, 13-trans.

10. La mezcla de bis-(tetrahidropiran-2-il-etera) (200 mg.) se disolvió en tetrahidrofuran (4,2 ml.) una mezcla de 2:1 de ácido acético y agua (11,5 ml.) se agregó, y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora. El residuo se secó por destilación azeotrópica con tolueno, para dar una mezcla de los epimeros C-15 mixtos de 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-fenil-17, 18, 19, 20-tretanor-5-cis, 13-trans-ácido prostadienico y los epimeros C-15 mixtos del correspondiente compuesto - 5-trans, 13-trans.

20. Esta mezcla de dos pares de epimeros se separó por cromatografía de capa delgada sobre placas de sílica gelatinosa gf 254, provistas por Merck de Darmstadt, reveladas con ácido acético al 3% en acetato etil, para dar una mezcla de los epimeros C-15 más polares de los compuestos 5-cis, 13-trans y 5-trans, 13-trans, $R_f = 0,25$, el material de iniciación requerido y una mezcla de los epimeros C-15 menos polares de los compuestos 5-cis, 13-trans y 5-trans, 13-trans, $R_f = 0,35$:

Ejemplo 4.

30. El proceso descrito en la primera parte del Ejemplo 1 se repitió, usando material de iniciación correspondiente 9-oxo-16-fenil en lugar del 16-(3-clorofenoxi), para dar 11 α , 15 α -dihidroxi-9-

428182



oxo-16-fenil-17; 18, 19, 20-tetranor-5-trans, 13-trans, ácido prosta-
dienoico, $R_F = 0,35$ (Ácido acético al 10% en acetato etil sobre sílica
gelatinosa impregnada en nitrato de plata). El espectro n.m.r. en he-
xadeuterioacetona mostró las siguientes características (valores δ):

5.

- 2,85, múltiple, 2H $-\text{CH}_2\text{Ph}$
- 3,5-4,5, múltiplo, 5H $\text{CH}-\text{O}-$ y $-\text{OH}$
- 5,4, múltiplo, 2H, 5,6-protones trans olefinicos
- 5,6, múltiplo, 2H, 13,14-protones trans olefinicos
- 7,2, único, 5H, protones aromáticos.

10.

El espectro de masa del derivado tris (trimetilsilil)-9-metoxi
me mostró $M^+ = 617,3358$ (calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{NO}_3\text{Si}_3 = 617,3388$).

La mezcla de compuestos 5-cis, 13-trans y 5-trans, 13-trans
utilizada como material de iniciación puede obtenerse de la siguiente
formas:

15.

La mezcla de los epimeros C-15 mixtos de 9- α -hidroxi-16-fe-
nil-11- α , 15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-
cis, 13-trans ácido prostadienoico y los epimeros mixtos C-15 del co-
rrespondiente compuesto 5-trans, 13-trans (737 mg.) preparado según -

20.

se describe en la segunda parte del Ejemplo 3, se disolvió en acetona
pura (16 ml.) y enfrió a 0°C., se agregó reactivo de Jones (ácido orgá-
nico en acetona, 0,45 ml.) y la solución se revolvió durante 15 minu-
tos a 0°C. Se agregó Isopropanol (3 gotas), seguido de acetato de etil.
La solución se lavó con salmuera saturada y secó, y se evaporó al sol-
vente para dar una mezcla de los epimeros mixtos C-15 de 9-oxo-16-fe-
nil-11- α , 15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-5-
cis, 13-trans ácido prostadienoico y los epimeros mixtos C-15 del --
compuesto correspondiente 5-trans, 13-trans, $R_F = 0,3$ (metanol al 5%
en di-cloruro de metileno).

25.

30.

Una solución de estos epimeros mezclados (761 mg.) en una -



5. mezcla de ácido acético (29 ml.), agua (15 ml.) y tetrahidrofuran (16 ml.) se revolvió a 50°C durante 1 hora, y se evaporaron los solventes para dejar un residuo consistente de una mezcla de los epímeros mixtos G-1 de 11 α , 15 α -dihidroxi-9-oxo-16-fenil-17, 18, 19, 20-tetranor-5-cis, 13-trans-ácido prostadienoico y los epímeros mixtos G-15 del compuesto 5-trans, 13-trans correspondiente.

10. Los epímeros G-15 fueron separados mediante el proceso descrito en el último párrafo del Ejemplo 3 para dar la mezcla de epímeros G-15 más polares de los compuestos 5-cis, 13-trans y 5-trans, 13-trans, el material de iniciación requerido.

Ejemplo 5.

15. Una mezcla de metil 15-(4-trifluorometilfenil)-9-oxo-11 α , 15 α -dihidroxi-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente compuesto 5-trans, 13-trans se cromatografió en capa fina sobre placas de sílica gelatinosa GF 254, provistas por Merck de Darmstadt, que habían sido impregnadas con nitrato de plata antes de su uso. Las placas se revelaron levigandolas dos veces con acetona al 33% en cloruro de metileno y los compuestos separados fueron ubicados retirando una franja del borde de una placa, vaporizando la placa con solución de sulfato cérico y revelando la franja por calentamiento. El trans isómero tenía $R_f = 0,58$, y el cis isómero, $R_f = 0,54$. Las franjas correspondientes al trans isómero fueron retiradas de las placas y se levigó de ellas metil 11 α , 15 α -dihidroxi-9-oxo-15-(4-trifluorometilfenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-5-trans, 13-trans-prostadienoato. El espectro n.m.r. en hexadeuterioacetona mostró los siguientes picos característicos (valores δ):

- 3,5, único 3H, -COOCH₃ protón
- 4,0-4,8, múltiple, 3H, /OH β y -OH
30. 5,3-5,5, múltiple, 3H, 5,6-protones trans olefinicos más protón G-15 β
- 5,8-6,0, múltiple, 2H, 13,14-protones trans olefinicos

428182



7,65, único, 4H, protones aromáticos.

El espectro de masa del derivado bis-(trimetilsilil)-9-metoxima mostró M^+ = 613.2889, (calculado para $C_{30}H_{46}F_3NO_5Si_2$ = 613.2867).

5. La mezcla de metil 15-(4-trifluorometilfenil)-9-oxo-11 α , 15 α -dihidroxi-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el compuesto 5-trans, 13-trans correspondiente utilizado como material de iniciación se preparó según lo que sigue:

10. A una solución de 5 α -hidroxi-2-oxo-4 β - [3-(4-trifluorometilfenil)-2,3,3a β , 6a β -tetrahidro-3-hidroxi-1-trans-propenil] -ciclopenteno [b] furan (300 mg.) en tolueno (10 ml.) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C se agregaron, sucesivamente, 2-metoxipropano (0,9 ml.) redestilado y una solución de tolueno anhídrico-p-ácido sulfónico en tetrahidrofuran (0,04 ml. de una solución al 1%). La solución fue calentada a temperatura ambiente y después de 25 minutos se
15. agregó piridina (0,992 ml.). La solución se enfrió a -78°C y se agregó hidruro de aluminodi-isobutil (0,9 ml. de solución 1,95 M en tolueno). Después de 10 minutos, la reacción fue apagada mediante el agregado de gotas de metanol (0,2 ml.) y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agregó a acetato etil (25 ml.), lavándose rápidamente con una mezcla de 1:1 de salmuera saturada/agua
20. (2 x 5 ml.) y se secó. Se evaporó el solvente para proporcionar la mezcla de lactoles epiméricos, 2,3,3a β , 6a β -tetrahidro-2-hidroxi-5-(1-metoxi-1-metiletóxi)-4 β - [3-(1-metoxi-1-metiletóxi)-3-(trifluorometilfenil)-1-trans-propenil] ciclopenteno [b] furan, R_p =
25. 0,4 (1:1 acetato etil/tolueno).

30. Se secaron (4-Carboxibutil)-bromuro trifenilfosfonio (1,03 g., 2,33 m. molécula) a 70°C in vacuo durante 1 hora, y luego se disolvió en sulfolano (20 ml.) en una atmósfera inerte. Se agregó por goteo n-Butil-litio (3,1 ml. de una solución 1.42 M en hexano) y se revolvió la mezcla a 35°C durante 30 minutos. Los lactoles epiméricos an



- tes descriptos (503 mg. 0,88 m.mol) fueron azeotropados con tolueno, secados in vacuo, disueltos en sulfolano (2 ml.) y agregados a la solución de fosforano. Después de 1 hora, la mezcla se diluyó con agua (10 ml.) y extrajo con éter (3 x 20 ml.), y se descartaron los extractos esteros. Se ajustó la solución acuosa a un pH 5,0 con una solución acuosa saturada de ácido oxálico y se extrajo con 1:1 éter/pentano (5 x 20 ml.). Los extractos combinados fueron secados y el solvente evaporado bajo presión reducida, para dar una mezcla de los epimeros mixtos C-15 de 9 α -hidroxi-11 α , 15-bis(1-metoxi-1-metiletoxi)-15-(4-trifluorometilfenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentano-5-cis 13-trans ácido prostadienoico y los epimeros mixtos C-15 del correspondiente compuesto 5-trans, 13-trans $R_p = 0,29$ (5% metanol en cloruro metileno) junto con algo de sulfolano residual.
- Una solución de la mezcla precedente de derivados ácidos prostadienoico (300 mg.) en cloruro de metileno (2 ml.) fue agregada a reactivo de Collins (trioxido de cromo (480 mg.) agregado a cloruro de metileno seco puro (10 ml.) y piridina (0.774 ml.) y se resolvió antes del uso a temperatura ambiente durante 15 minutos) y se revolvió a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó Isopropanol (3 gotas) y la mezcla de reacción se filtró a través de "Celite" (marca registrada), se evaporó hasta secar y se secó aún más por destilación azeotrópica con ciclohexano. El residuo se disolvió en éter y filtró a través de "Celite" evaporándose el solvente para dar una mezcla de los epimeros C-15 mixtos de 11 α , 15-bis(1-metoxi-1-metil-etoxi)-9-oxo-15-(4-trifluorometilfenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentano-5-cis, 13-trans ácido prostadienoico y los epimeros mixtos C-15 del correspondiente compuesto 5-trans, 13-trans, $R_p = 0,44$ (10% metanol en dicloruro de metileno) junto con algo de sulfolano residual.

- La mezcla precedente se disolvió en 3.3 ml. de amortiguador de ácido cítrico de pH 3 y 6.6 ml. de acetona, y se revolvió a tempera

428182



5. tura ambiente durante 18 horas. Los solventes se evaporaron, y se secó el residuo por destilación azeotrópica con tolueno y se sometió a cromatografía de columna sobre sílica gelatinosa CG4 (Mallinokrodt Chemical Works) (35 g.) levigando con una gradiente de proporciones en aumento de acetato etil de ciclohexano para dar los epimeros C-15 más polares de la mezcla de 11 α , 15 α -dihidroxi-9-oxo-15-(4-trifluorometilfenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentano-5-cis, 13-trans-ácido prostadienoico y el correspondiente compuesto 5-trans, 13-trans, $R_f = 0,27$ (ácido acético al 3% en acetato etil).
10. A una solución de esta mezcla de los epimeros C-15 más polares de los compuestos 5-cis, 13-trans y 5-trans, 13-trans (26 mg.) de eter (3 ml.) a 0°C se agregó un exceso de diazometano en eter. Después de 15 minutos, los solventes se evaporaron para dar una mezcla de metil 11 α , 15 α -dihidroxi-9-oxo-15-(4-trifluorometilfenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el correspondiente compuesto 5-trans, 13-trans, el material de iniciación necesario.
15. Ejemplo 6:
Una solución de los epimeros mixtos C-15 de 16-(4-clorofenil)-16-metil-9-oxo-11 α , 15-bis (tetrahidropiran-2-iloxi)-18, 19, 20-trinor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico (78.4 mg.) en una mezcla de ácido acético (3.7 ml.), agua (0,92 ml.) y tetrahidrofuran (1.8 ml.) se revolvió a 50°C durante 5 1/2 horas. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se secó por destilación azeotrópica con tolueno para dar los epimeros C-15 mixtos de 16-(4-clorofenil)-11 α , 15-dihidroxi-16-metil-9-oxo-18, 19, 20-trinor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico. Los epimeros C-15 fueron separados por cromatografía de capa delgada sobre placas de sílica gelatinosa GF 254, provistas por Merck de Darmstadt, levigando dos veces con ácido acético al 1% en acetato etil, las franjas requeridas correspondientes al epimero más polar fueron retiradas de las placas, y el epimero único de
- 20.
- 25.
- 30.



16-(4-clorofenil)-11 α , 15-dihidroxi-16-metil-9-oxo-18, 19, 20-tri-
nor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico, R_p = 0,4 se levigó del -
mismo. El espectro n.m.r. en hexadeuterioacetona mostró los siguientes
picos característicos (valores δ):

5.

- 1,25, doble, 6H, -CH(OH)-C(CH₃)₂-O-
- 2,25, triple, 3H, -CH₂-COOH
- 4,15, múltiple, 2H, protón C-11 β
- 5,4, múltiple, 2H, 5,6-protones trans olefinicos
- 7,15, cuádruple, 4H, protones aromáticos.

10.

El espectro de masa para el derivado 9-metoximetris(trimetil
silil) mostró (M-CH₃)⁺ = 680.3046 (calculado para C₂₅H₄₈NO₅Si₃ =
680.3025).

15.

Los epimeros C-15 mixtos utilizados como material de inicia-
ción en el proceso precedente pueden prepararse de la siguiente forma:

Se disolvió en sulfolano (136 ml.) bajo nitrógeno (4-Carbo-
xi-butil) bromuro de trifenilfosfonio (7.92 g.) y se agregó revolvien-
do n-butil-litio (23.4. ml. de una solución 1.42M en hexano). Después
de 30 minutos a 30°C se agregó una solución de 4 β -dimetoximetil-2,
3,3a β , 6a β -,tetrahidro-2hidroxi-5 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-ci-
clopenteno [b] furan (2.0 g.) en una mezcla de sulfolano (24 ml.) y
tolueno (8 ml.). Después de revolver durante 1 hora, se agregó agua -
(400 ml.) y se extrajo la mezcla con eter (5 x 400 ml.).

20.

25.

Se acidificó la solución acuosa con ácido oxálico a pH5 y
extrajo con 50% eter en pentano (4 x 400 ml.). Se combinaron y secaron
las fases orgánicas y el solvente fue evaporado bajo presión reduci-
da. El residuo fue sometido a cromatografía de columna seca sobre sí-
lica gelatinosa (300 g.) levigando con acetato etil, para dar una --
mezcla de los isómeros 5-cis y 5-trans de 7- [2 β -dimetoximetil-3 α
-hidroxi-5 α -(4-fenilbenzoiiloxi) ciclopent-1 α -il] hept-5-ácido enoi

30.



428182

co, $R_p = 0,33$ (5% metanol en dicloruro de metileno). El espectro n.m.r. en deuteriocloroformo mostró los siguientes valores característicos (valores δ):

- 3,4, único, 6H, $-\text{OCH}_3$
- 5,5, múltiple, 2H, protones olefinicos.

5. A una solución de la mezcla de isómeros cis y trans (2.47 g.) en eter (25 ml.) se agregó un exceso de una solución de diazometano en eter. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, el exceso de diazometano se evaporó en una corriente de argón, y la solución de eter se evaporó in vacuo. El residuo fue sometido a cromatografía de columna seca sobre sílica gelatinosa (240g.) levigando con 50% acetato etil en tolueno, y el producto así obtenido fue recromatografiado sobre una columna seca de sílica gelatinosa (450 g.) impregnada con nitrato de plata (54 g.), levigando con 50% acetato etil en tolueno, para dar metil 7- [2 β -dimetoximetil-5 α -hidroxi-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopent-1 α il] hept-5-trans-e-noato en la forma de un aceite transparente, $R_p = 0.7$ (50% acetato etil en tolueno sobre sílica gelatinosa impregnada en nitrato de plata). El espectro n.m.r. de deuteriocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):

- 3,37, único, 6H, $> \text{C}-(\text{OCH}_3)_2$
- 3,63, único, 3H, $-\text{OOCH}_3$
- 4,65, múltiple, 1H, protón C-2 tetrahidropiraniil
- 5,49, múltiple, protones trans olefinicos.

25. Se disolvió en piridina seca (4.4 ml.) bajo argón, metil 7- [2 β -dimetoximetil-5 α -hidroxi-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 α -il] hept-5-trans-e-noato (379 mg.) y se trató con p-cloruro de fenilbenzoil (411 mg.) revolviéndose la mezcla durante 17 horas. Luego se introdujo agua y se continuó revolviendo durante 2 horas. La

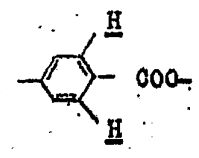
423182



5. mezcla se evaporó bajo presión reducida y se agregó tolueno para ayudar a la remoción azeotrópica de la piridina. Se particionó el residuo entre tolueno (30 ml.) y solución de bicarbonato de sodio saturada (15 ml.). Toda la mezcla fue filtrada a través de "Hyflo" (marca registrada) y se separó la fase orgánica. La capa acuosa fue extraída con tolueno (15 ml.), y se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera (10 ml.) se secaron sobre sulfato de sodio y filtraron, evaporándose el solvente para dar metil 7- [2 α -dimetoximetil-5 α (4-fenilbenzoiloxi)-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 α -11] -hept-5-trans-enoato en la forma de un aceite transparente, $n_D^{20} = 0.57$ (25% pentano en eter). El espectro n.m.r. en deuteriocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):

- 3,41, múltiple, 6H $>C(OCH_3)_2$
- 3,6, único, 3H, $-COOCH_3$
- 15. 5,3-5,5, múltiple, 3H, trans olefinico y protones C-5 β
- 7,-7,7, múltiple, 7H, protones aromáticos
- 8,08-8,21, múltiple, 2H

20.



25. Se revolvió bajo argón a temperatura ambiente una solución de metil 7- [2 β -dimetoximetil-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)-3 α -(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 α -11] hept-5-trans-enoato (550 mg.) en metanol seco (12 ml.) con tolueno-p-ácido sulfónico (1.6 ml. de una solución al 1% de tolueno anhidrico-p-ácido sulfónico en tetrahidrofuran seco) durante 17 horas. Se agregó piridina (2 gotas) y tolueno (40 ml.), y los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se particionó entre acetato etil (50 ml.) y agua (25 ml.), se -

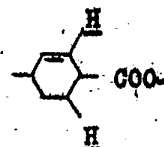
30.

428182



5. separó la fase orgánica, se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado (2 x 15 ml.) y salmuera saturada (15 ml.) y secó, se evaporó el solvente para dar metil 7- 2 -dimetoximetil-3 -hidroxi-5 -
 -(4-fenil-benzoiloxi)ciclopent-1 α -11] hept-5-trans-enoato en la forma de aceite transparente, $R_f = 0.47$ (10% acetato de etil de cloruro de metileno). El espectro n.m.r. en deutericloroformo mostró las siguientes características (valores δ):

- 10. 3,43 } únicos, 6H, $> C(OCH_3)_2$
- 3,48 }
- 3,61, único, 3H, $-COOCH_3$
- 4,17-4,48, múltiple, 2H, $-OH(OCH_3)_2$ y protones C-3 β
- 5,3-5,5, múltiple, 3H, protones olefinicos y C-5 β
- 7,4-7,75, múltiple, 7H, protones aromáticos
- 15. 8,07-8,2, múltiple, 2H



20. Se revolvió vigorosamente bajo argón durante 16 minutos en un sistema de dos fases consistente de 2% isopropanol en cloroformo (12 ml.) y ácido hidrocórico concentrado (6 ml.) metil 7- [2 β -dime
 25. toxi-3 α -hidroxi-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 α -11] hept-5-trans-enoato (306 mg.). La mezcla total de reacción fue vertida en un exceso de bicarbonato saturado y se separó la capa orgánica. Se extra
 jo la solución acuosa con acetato etil (3 x 50 ml.) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml.) y se secaron, y evaporaron para dar metil 7- [2 β -formil-3 α -hidroxi-5 α -(4-fenil-
 30. benzoiloxi)ciclopent-1 α -11] hept-5-trans-enoato en la forma de un aceite transparente, $R_f = 0.4$ (50% acetato etil en tolueno).

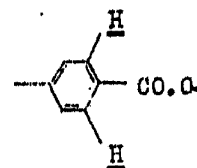


5. Se suspendieron bajo argón en una mezcla de tolueno (9 ml.). dimetil 2-oxo-3-metil-3-(4-clorofenoxi)-butilfosfonato (486 mg.) y metil 7- [2 β-formil-3 α-hidroxi-5 α-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1 α -il] hept-5-trans-enoato (269 mg.). Se agregó una solución de hidroxido de sodio 1M acuosa (1,2 ml.) y la mezcla de dos fases se revolvió vigorosamente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue batida con acetato etilo (20 ml.) y salmuera saturada (20 ml.) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa fue extraída con acetato etilo (2 x 40 ml.), los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporó el solvente. La cromatografía de columna seca utilizando sílica gelatinosa (150 g.) y acetato etilo 50% en tolueno como levigante dio la enona, metil 16-(4-cloro-fenoxi)-11 α -hidroxi-16-metil-15-oxo-9-(4-fenilbenzoiloxi)-18, 19, 20-trinor-5-trans-protadienoato, R_F = 0.66 (ster) como un aceite.

10. El espectro n.m.r. en deuteriocloroformo mostró las siguientes características (valores δ):

- 15. 1,52, único, 6H, dos metilos
- 3,61, único, 3H, -OCH₃
- 5,2-5,5, múltiple, 3H, -5,6-protones trans olefinicos y protones C-9
- 20. 6,7-7,7, múltiple, 13H protones aromáticos y 13, 14-trans olefinicos
- 8,0-8,2, múltiple, 2H

25.



30. La enona (225 mg.) se revolvió bajo argón a temperatura ambiente con una solución 0,36M de di-isobornil-oxialuminio isopropoxido en tolueno (5.84 ml., 6 equivalentes). Después de 16 horas, la mez

428182



5. ola se particionó entre agua y acetato etil, y filtró a través de "Hyflo", lavando la almohadilla del filtro con acetato etil. La capa orgánica se separó, lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio y filtró, y se evaporó el solvente para dejar un producto crudo, que fue purificado por cromatografía de columna seca sobre sílica gelatinosa (120 g.) levigando con 50% acetato etil en tolueno, para dar una mezcla de dioles epimeros, metil 16-(4-clorofenil)-11 α , 15-dihidroxil-16-metil-9 α -(4-fenilbenzoxil)-18, 19, 20-trinor-5-trans, 13-trans-prostadienato, junto con los correspondientes esteres iso-propil.
10. A una solución de dioles epimeros (132 mg.) en dicloruro de metileno (2 ml.) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0° se agregó sucesivamente 2,3,-dihidropirán redestilado (175 mg.) seguido por una solución de tolueno-p-ácido sulfónico (50 ml.) de una solución al 1% en tetrahidrofuran. Después de 10 minutos, se agregó una gota de piridina.
15. y la solución fue sucesivamente lavada con una solución de bicarbonato de sodio saturado, y se secó. La evaporización de los solventes dio una mezcla de C-15 bis epimérico(eter tetrahidropiránil), $R_p = 0,8$ (25% acetato etil en tolueno).
20. El bis epimérico crudo (tetrahidropirán-2-il-eters) (170 mg.) se revolvió a temperatura ambiente bajo argón en una mezcla de metanol (2 ml.), agua (2 ml.), y 1,2-dimetoxietano (1,5 ml.) con hidróxido de potasio (2,05 ml.)(de una solución 1M en metanol, 10 equivalentes) durante 16 horas. Se agregó ácido acético glacial para ajustar el pH de la solución en 7 y se evaporan los solventes bajo presión reducida.
25. Se particionó el residuo entre agua, y acetato etil y extrajo con acetato etil, (2 x 30 ml.). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secaron, y se evaporó el solvente para dar los epimeros C-15 mixtos de 16-(4-clorofenil)-16-metil-11 α , 15-bis(tetrahidropirán-2-iloxi)-18, 19, 20-trinor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienico, $R_p = 0,5$ (acetato etil), junto con una pequeña cantidad -
- 30.

422422



de 4-ácido fenilbenzoico.

5. La mezcla precedente (127 mg.) se disolvió en acetona pura (2,8 ml.) y enfrió a 0°C, se agregó reactivo de Jones (ácido crómico en acetona, 0,68 ml.) y la solución se revolvió durante 15 minutos a 0°C. Se agregó isopropanol (3 gotas), seguido por acetato etilo. La solución se lavó con salmuera saturada y secó, y se evaporó el solvente para dar los epímeros mixtos C-15 de 16-(4-clorofenil)-16-metil-9-oxo-11, 15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-18, 19, 20-trinor-5-trans-ácido prostadienoico, $R_p = 0.7$ (acetato etil), el material de intocación necesario.

10.

Ejemplo 7.

% w/v

	16-(4-Clorofenoxi)-9, 11, 15-trihidroxi-17, 18, 19, 20-tetranor-5-trans-13-trans-ácido prostadienoico	0,003
15.	Fosfato de hidrógeno sodio	0,30
	Fosfonato de sodio	2,90
	Agua para inyectar	Hasta 100

20. Se disolvió el fosfato de sodio en aproximadamente el 80% del agua, seguido por el derivado de ácido prostadienoico, y, cuando se disolvió, el fosfato de hidrógeno sodio. La solución se llevó el volumen con agua para inyectar, y se verificó el pH para que estuviera entre 6.7 y 7.7. Se filtró la solución para retirar la materia — particulada, se esterilizó por filtración y se llenaron ampollas de vidrio neutral presterilizadas bajo condiciones escópticas. Inmediatamente antes de uso, se diluye el contenido de una ampolla en cloruro de sodio B.P. para su administración por infusión intravenosa.

25.

El derivado de ácido prostadienoico, pueda, por supuesto, ser reemplazado por una cantidad equivalente de otro derivado de ácido prostanoico del invento.

30. Ejemplo 8.



5.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 7 se repitió omitiendo en fosfato de sodio B.P. y el fosfato ácido de sodio B.P. para conseguir ampollas que contengan una solución acuosa estéril de 16-(4-clorofenoxi)-9 α , 11 α ; 15-trihidroxi-17, 18, 19, 20-tetranor-5-trans, 13-trans-ácido prostadienoico, que se utilizan en la forma descrita en el Ejemplo 7.

10.

El derivado de ácido prostadienoico puede reemplazarse por una cantidad equivalente de otro ácido protadienoico del invento, de manera de dar otras soluciones acuosas estériles.

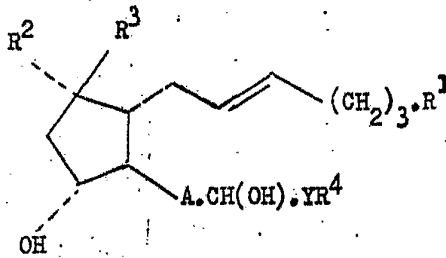
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

15.

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de ciclo-pentano, de fórmula:

20.



25.

en donde R¹ es un radical hidroximetilo o carboxi, o un radical alcoxycarbonilo de hasta 11 átomos de carbono; bien R² es un radical hidroxilo o un radical alcanciloxi de 1 a 4 átomos de carbono y R³ es un átomo de hidrógeno, o bien R² y R³ juntos forman un radical oxo; A es un radical etileno o trans-vinileno; Y es un enlace directo o un radical alquilideno o alquilidenoxi de 1 a 5 átomos de carbono, estando, en el segundo de éstos, la parte alquilideno enlazada al átomo de carbono del grupo -CH(OH)- y el átomo de oxígeno está enlazado al R⁴; y R⁴

30.





5. es un radical fenilo o naftilo insustituido o sustituido por átomos de halógeno, radicales nitro, hidroxilo o fenilo, radicales alquilo, alqueno, halogenoalquilo, alcoxi, alquenoiloxi o acilamino cada uno de hasta 4 átomos de carbono, o radicales dialquilamino en que cada alquilo es de 1 a 3 átomos de carbono; y cuyo compuesto contiene 0 ó un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono en los átomos de carbono 2, 3 ó 4; y cuando R¹ es un radical carboxi, las sales farmacéutica o veterinariamente aceptables, caracterizado porque comprende separar una mezcla del derivado 5-trans-ciclopentano de fórmula I y del correspondiente 5-cis-isómero.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la separación de una mezcla del derivado 5-trans-ciclopentano de fórmula I y el correspondiente 5-cis-isómero se efectúa por cromatografía o cristalización fraccional.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la cromatografía se efectúa sobre gel de sílice impregnada con nitrato de plata.

20. 4.- Procedimiento para la obtención de derivados de ciclopentano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

16 FEB. 1976

Madrid,

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,

GÓMEZ ACEBO Y MUBET
S. p. Firmados L. Gacis Faruollos