



P. 58.441.11 SEP 1974
Hoe 73/F290

F.C. 6-9-76

Int. Cl.: CO7C; A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

429959/1

entidad alemana

establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS, NO PRESENTES EN LA NATURALEZA" (Clase Internacional CO7c)

Prioridad reivindicada: República Federal Alemana 17 de Septiembre de 1973, número P 23 46 706.3



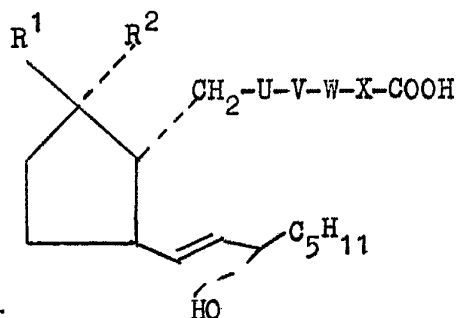
Las prostaglandinas son un grupo de sustancias naturales que eran aisladas desde diferentes tejidos animales. En mamíferos éstas son responsables de un gran número de efectos fisiológicos. Las prostaglandinas naturales poseen un esqueleto fundamental carbonado en general de 20 átomos de carbono y se diferencian predominantemente por el contenido mayor o menor de grupos hidroxilo o de dobles enlaces en el anillo de ciclopentano (en lo que se refiere a la estructura y al efecto de las prostaglandinas, véase, entre otras citas, M. F. Cuthbert "The Prostaglandins" Pharmacological and Therapeutic Advances, William Heinemann Medical Books LTD, Londres 1973).

La síntesis de compuestos análogos de ácidos prostanoicos no presentes en la naturaleza, en los cuales están diferenciados el gran número de los efectos farmacológicos de los ácidos prostanoicos naturales, está ganando en importancia crecientemente.

El presente invento concierne a nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos, no presentes en la naturaleza, de la fórmula general I



5



(I)

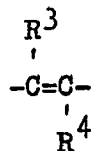
en la que:

10

R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R^1 y R^2 diferentes;

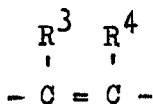
U significa un grupo $(CH_2)_m$, significando m de 0 a 5, un grupo

15



20

en donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo



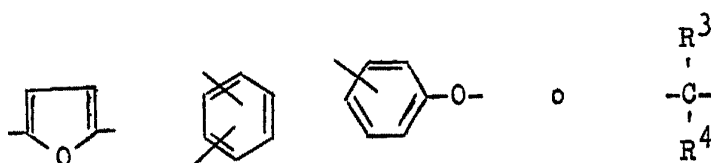
25

en donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

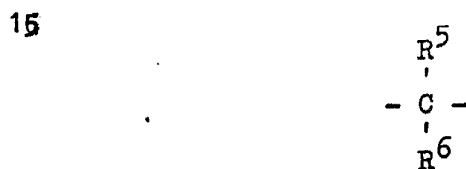
hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, pero
ambos no pueden ser al mismo tiempo hidrógeno, cuando V
y W representan en cada caso un enlace simple y X repre-
senta $(CH_2)_{1-3}$;

5 V significa un enlace simple, oxígeno o
un radical de las fórmulas



en donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan
hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono;

W significa un enlace simple o un radical
de la fórmula



20 en donde R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan
hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono;

X significa un grupo $(CH_2)_m$ en donde m sig-
nifica 0 a 5,

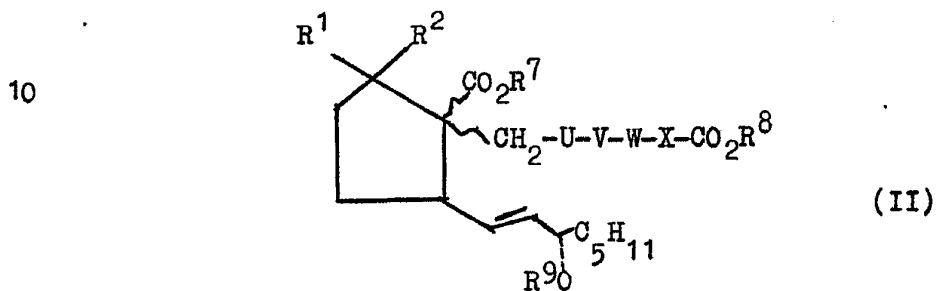
y sus sales fisiológicamente compatibles
con bases orgánicas o inorgánicas.

25 El invento concierne además a un procedi-



miento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, así como a preparados farmacéuticos, que contienen a éstos en calidad de sustancia activa.

5 El procedimiento está caracterizado porque
a) con un compuesto de la fórmula general II,



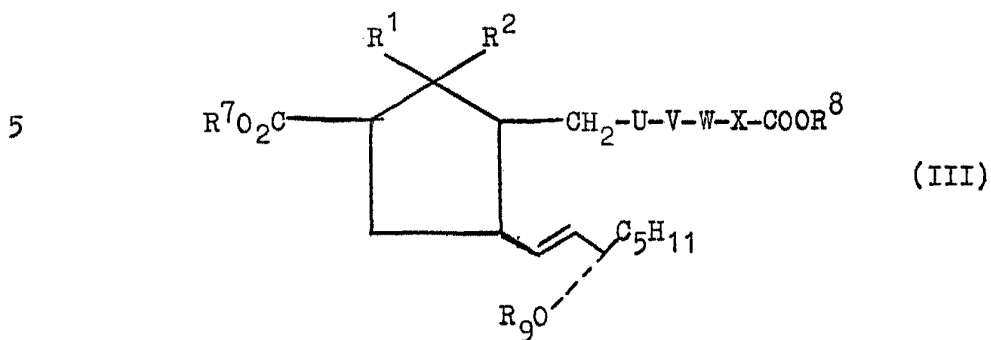
15 en donde U, V, W y X tienen los significados anteriores;
y

R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno;
 R^7 significa alcoholilo con 1 a 5 átomos de
carbono;

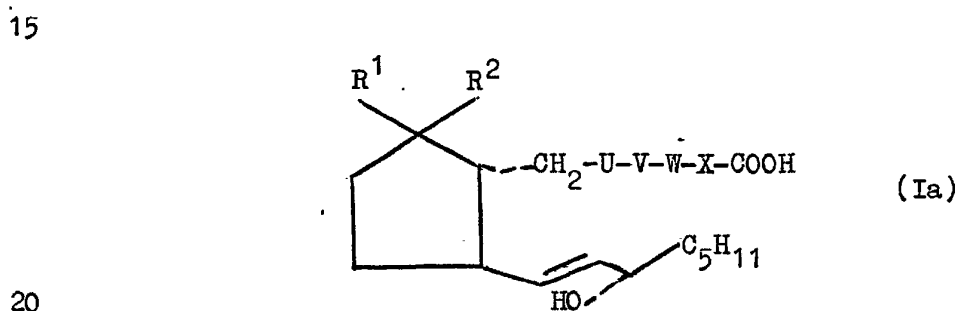
20 R^8 significa alcoholilo con 1 a 5 átomos de
carbono;

R^9 significa alcoholilo eventualmente sus-
tituido con hasta 20 átomos de carbono, arilo, cicloal-
coholilo con 5 a 8 átomos de carbono, pudiendo estar reem-
25 plazado un grupo CH_2 por un átomo de oxígeno, se lleva

a cabo una retrocondensación según Dieckmann, y el producto de reacción de la fórmula general III



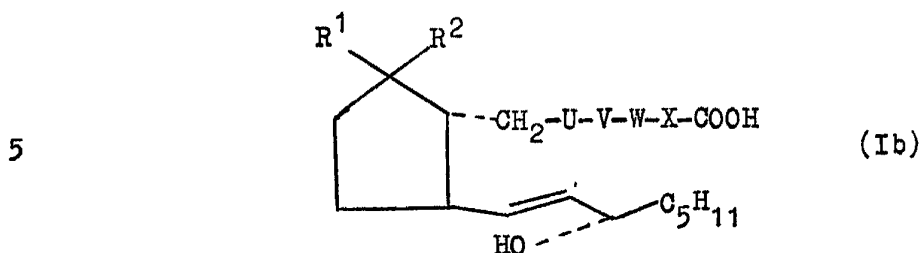
10 en la que los radicales R^1 , R^2 , R^7 , R^8 y R^9 así como U, V, W y X tienen los mismos significados que en la fórmula II, es sometido a una saponificación alcalina, a una descarboxilación y a un desdoblamiento de éter, obteniéndose compuestos de la fórmula general Ia,



en la que R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, y U, V, W y X tienen los significados antedichos, o sus sales con bases orgánicas e inorgánicas;

b) un compuesto de la fórmula general Ia
 25 es reducido con un hidruro metálico complejo para formar

un compuesto de la fórmula general Ib



10 en la que R¹ y R² significan en cada caso hidrógeno o hidroxilo, siendo R¹ y R² diferentes entre sí y U, V, W y X tienen los significados antedichos;

y los productos de reacción se transforman eventualmente en los ácidos libres o en las sales;

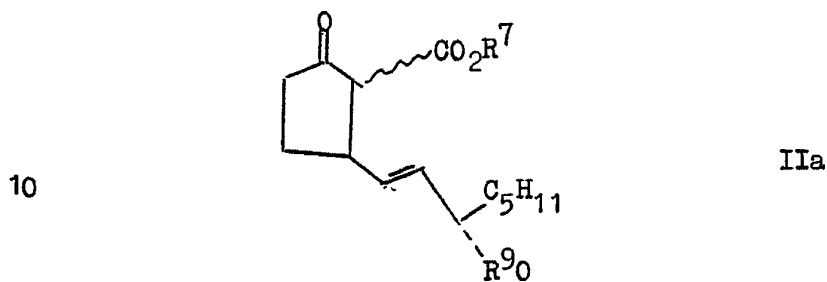
15 U significa preferiblemente una cadena polimetileno con hasta 3 grupos CH₂. De los restantes radicales mencionados para U se prefieren aquellos en los cuales R³ o R⁴ significan un radical alcoholo con hasta 3 átomos de carbono. Los miembros X, W y V forman conjuntamente, de modo preferible, una cadena eventualmente ramificada con

20 hasta 10 miembros. Caso de que V represente un radical fenileno o fenoxi, las restantes partes de la molécula pueden estar en posiciones "orto", "meta" o "para" unas con relación a las otras.

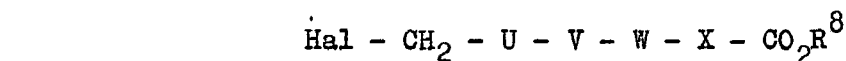
25 Compuestos de partida de la fórmula II que son empleados de acuerdo con el modo de procedimiento a),

están descritos por ejemplo en la solicitud de patente alemana P 2331081.8 (HOE 73/F 171). Pueden obtenerse de acuerdo con los procedimientos allí indicados.

5 Según ello, por ejemplo, un compuesto de la fórmula IIa



15 en la que R⁷ y R⁹ tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula II, son hechos reaccionar en un disolvente aprótico, en presencia de bases, con un éster de ácido halogenocarboxílico de la fórmula IIb



25 en donde U, V, W, X y R⁸ tienen los significados mencionados con ocasión de la fórmula II. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas entre la temperatura ambiente y 140°C en atmósfera inerte. Como disolvente aprótico sirven preferiblemente benceno, tolueno o xi-



leno. Como base se utiliza preferiblemente etilato de sodio anhidro o ter.-butilato de potasio. Los compuestos de la fórmula IIa pueden obtenerse de acuerdo con la memoria de patente belga número 766521.

5 La retrocondensación según Dieckmann se lleva a cabo preferiblemente en presencia de 1 a 1,5 moles de un alcoholato de metal alcalino en un alcohol de manera en sí conocida (véase memoria de patente belga 766521) desde a la temperatura ambiente hasta a una temperatura de 150°C durante 1 a 16 horas en atmósfera gaseosa inerte. El producto de reacción de la fórmula general III es sometido, después de tratamiento usual, bien sea directamente o tras purificación por cromatografía, de manera en sí conocida, a una saponificación alcalina, a una descarboxilación y a un desdoblamiento de éter en medio ácido (véase también memoria de patente belga 766521).

10 Los compuestos de la fórmula general III son preparados de manera en sí conocida del siguiente modo (véase también memoria de patente belga 766521): se disuelven compuestos de la fórmula general II, que pueden obtenerse basándose en la solicitud de patente alemana P 2.331.081.8 (HOE 73/F 171) en una solución anhidra de 1 a 1,5 moles de un alcoholato de metal alcalino en un alcohol, preferiblemente etilato de sodio en alcohol



etílico, y se agita la solución con exclusión de oxígeno y humedad, durante un período entre 1 y 16 horas a temperaturas entre 20 y 150°C. El tiempo de reacción y la temperatura de reacción dependen de la reactividad del compuesto II utilizado; en general la reacción está terminada después de 2 a 6 horas a temperaturas entre 50 y 90°C. Eventualmente la reacción es llevada a término por calentamiento en benceno o solución en xileno a temperaturas hasta de 150°C. Después de ello se acidifica en condiciones moderadas, ventajosamente con sales ácidas de ácidos polivalentes y se somete a tratamiento de modo usual. La preparación a estado puro de los compuestos de la fórmula general III se efectúa por cromatografía sobre gel de sílice. Una variante ventajosa del procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula general Ia consiste en que se saponifican compuestos no purificados de la fórmula general III directamente con una solución alcohólico-acuosa de una base, los ácidos dicarboxílicos resultantes, tras acidificar con ácidos diluidos, se aíslan desde la fase acuosa con un disolvente orgánico, se descarboxilan de modo usual por calentamiento a 180 hasta 110°C durante 1 a 4 horas en benceno o tolueno de modo usual para β -ceto-ácidos, y a continuación se separa el grupo protector de la función alcohol en posición 15 mediante hidrólisis con una



solución acuosa de un ácido orgánico, tal como por ejemplo ácido acético acuoso al 70% o ácido oxálico acuoso-alcohólico al 2%. Los compuestos análogos de ácidos prostanoicos de la fórmula general Ia, brutos, obtenidos, no presentes en la naturaleza, pueden ser purificados por cromatografía, por ejemplo con mezclas de ciclohexano/acetato de etilo con adición de ácido acético, sobre gel de sílice. Estos constituyen racematos y pueden pasar a utilización como tales, pero los compuestos de la fórmula general Ia pueden ser desdoblados en sus antípodas ópticas mediante formación de sales con bases ópticamente activas.

La reducción de los compuestos de la fórmula Ia para formar compuestos de la fórmula Ib de acuerdo con el modo de procedimiento b) se lleva a cabo de manera en sí conocida con hidruros metálicos complejos, convenientemente un boranato de metal tal como por ejemplo borohidruro de zinc en un disolvente orgánico o un boranato de metal alcalino tal como borohidruro de sodio en fase acuoso-orgánica o en solución alcohólica.

Los productos de reacción son tratados de modo usual y son purificados por cromatografía. Los compuestos así obtenidos constituyen, en lo que se refiere a la posición 9, epímeros que pueden ser utilizados directamente o pueden ser desdoblados, de acuerdo con uno



11

de los procedimientos de desdoblamiento usuales para estereoisómeros, por ejemplo con ayuda de la cromatografía en capa delgada, en los epímeros deseados. Si se utilizan como material de partida compuestos racémicos de la fórmula general Ia, se obtienen compuestos racémicos (en lo que se refiere a las posiciones 8 y 12) de la fórmula general Ib. Entonces, por formación de sales con bases ópticas, se puede llevar a cabo un desdoblamiento en antípodas.

La transformación de los ácidos libres en una sal fisiológicamente compatible se efectúa de acuerdo con métodos en sí conocidos. Como sales entran en consideración, por ejemplo, sales de metal alcalino o también sales de trietanolamonio o de bencilamonio.

Los compuestos de la fórmula general I pueden ser designados como ácidos prostanoicos eventualmente racémicos (en lo que se refiere a la nomenclatura, véanse, entre otras citas, N. Andersen, Annals of the New York Academy of Sciences, Volumen 180, Prostaglandins, página 14).

Aparte de los Ejemplos descritos en la parte experimental se pueden obtener, de acuerdo con el procedimiento según el invento, por ejemplo los siguientes compuestos:

ácido 9,15 α -dihidroxi-6-metil-3-oxa-5-cis-13-trans-pros-



tadienoico;

ácido 9,15 α -dihidroxi-5-metil-3-oxa-5,13-trans-prosta-
dienoico;

ácido 7-etil-15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico;

5 ácido 6,6-dietil-15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico;

ácido 9,15 α -dihidroxi-4,4-dimetil-13-trans-prostenoico;

ácido 9,15 α -dihidroxi-2,2-dimetil-3-oxa-13-trans-prostenoico.

10 Los compuestos de la fórmula general I se caracterizan, en comparación con los productos naturales muy afines a ellos, por efectos farmacológicos diferenciados. Compuestos de la fórmula general Ia se caracterizan, por ejemplo, por una propiedad espasmógena pronun-
15 ciada.

Por ejemplo, si en el ácido 15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico (Ejemplo experimental 4, fórmula general Ia, U= (CH₂)₅, V, W, X=O) se introducen sucesivamente en posición 2, y luego en posiciones 3,4,5
20 sendos grupos CH₃ (Ejemplos experimentales 5,6,7,8), entonces con la ramificación con metilo en posición 2 disminuye primero la actividad espasmógena y luego ésta vuelve a subir hasta llegar al compuesto 5-metílico.

El ácido 15 α -hidroxi-5-metil-9-oxo-13-
25 -trans-prostenoico (Ejemplo experimental 5) manifiesta

10 SET. 1974

una buena actividad espasmógena, un efecto de disminución de la presión sanguínea reducido en comparación con el del ácido 15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico y un buen efecto broncodilatador.

5 La actividad farmacológica fué determinada en las disposiciones de ensayo que se describen a continuación.

Efecto sobre la musculatura lisa (estómago aislado de rata de acuerdo con Vane, Br. J. Pharmac. Chemother. 12, 344 (1957)).

10 Como animales de ensayo sirven ratas Wistar de ambos sexos con un peso de 200 a 220 g. Los animales fueron muertos con un golpe en la nuca, se retiró rápidamente el estómago y se colocó en una cubeta de Petri con solución de Krebs previamente calentada. El fondo del estómago, que a causa de su color gris es fácilmente diferenciable de la porción pilórica, fué separado y fué abierto en longitud mediante un corte longitudinal. Después de ello se efectuaron cortes transversales dirigidos uno hacia el otro, que conducen a la producción de una tira apropiada para colgarla dentro del baño de órganos. El baño de órganos contiene la solución de Krebs usual, cuya temperatura fué mantenida en 37°C y a través de la que se hizo borbotear una mezcla de 95% de 15 20 25 O₂ y 5% de CO₂. Con una palanca escritora, cuya carga era



de 1 g, se transfirieron a un quimógrafo las contraccio-
nes generadas por la adición de la sustancia a ensayar al
baño de órganos. Como criterio de ensayo sirvió la con-
tracción lograda después de añadir la sustancia a ensa-
5 yar. El grado del efecto fué determinado por la compara-
ción con una contracción lograda después de 600 ng/ml de
PGA₂. A partir de los valores expresados en % con respec-
to al preparado comparativo se pudo trazar una curva de
dosis/efecto, a partir de la cual se pudo determinar lue-
10 go la dosis activa media.

Todas las sustancias estaban presentes en
forma de soluciones de base en alcohol absoluto y fueron
diluidas adicionalmente hasta su concentración final con
tampón de fosfato (pH=7,4).

15 Ensayo de preparados administrados por vía
intravenosa en cuanto al efecto broncoespasmolítico de
acuerdo con Konzett-Rössler

Excepto por una modificación insignifican-
te, la disposición de ensayo utilizada se correspondía am-
20 pliamente a la descripción de H. Konzett y R. Rössler,
Arch. exp. Path. Pharmacol. 195, 71 (1940). Como anima-
les de ensayo sirvieron cobayas blancos machos con un pe-
so de 400 a 500 g, narcotizados con hexobarbital y con
uretano. Todos los preparados a administrar fueron dilui-
25 dos con tampón de fosfato, pH= 7,4, y se administraron en



un volumen de 0,1 ml.

Para registrar los efectos fisiológicos o farmacológicos se midió el volumen de aire, que aceptaron los pulmones cuando se mantuvo constante la presión máxima de hinchamiento y mediante respiración a sobrepresión se ofreció un volumen constante. Las variaciones de capacidad en las vías respiratorias se manifestaron en el presente caso en un aumento o en una disminución de la cantidad de aire aceptada por los pulmones bajo la presión de hinchamiento constante establecida. Para la generación de un intenso broncoespasmo se inyectaron por vía intravenosa acetilcolina o histamina. En este caso se escogió la dosis del agente excitante que produjo una disminución de aproximadamente 70 a 80% de la capacidad de admisión de los pulmones. La sustancia a ensayar fué administrada por vía intravenosa en la vena yugular. 30 segundos después de ello se efectuó nuevamente una inyección de la dosis ya determinada del agente excitante. La dosis inhibitoria media fué interpretada a partir de la curva de dosis/efecto trazada gráficamente o mediante análisis por regresión.

Ensayo en cuanto al efecto circulatorio

Las propiedades de disminución de la presión sanguínea se investigaron ayudándose del método de Kennegiesser y Lee, Nature 229, 498 (1971).



11 3 1974

Como animales de ensayo sirvieron gatos de ambos sexos con un peso de 2,0 a 3,0 kg.

Los animales fueron narcotizados con pentobarbital en cantidad de 1,7 a 2,8 mg/ml en solución acuosa al 0,9% de NaCl como infusión permanente de 5 mg/kg/hora y fueron tratados previamente con pentolinio (Ansolyzen, May & Baker), 10 mg por animal i.p. La administración de las sustancias de ensayo se efectuó a través de la vena yugular. La presión sanguínea se midió en la sangre en la arteria carótida exterior y se representó mediante un receptor de presión Statham sobre un aparato escritor de varios canales.

Se midió la variación máxima de la presión sanguínea sistólica y diastólica en mm de Hg.

Todos los preparados de ensayo se presentaban en forma de soluciones de base en alcohol absoluto y fueron diluidas, inmediatamente antes del comienzo del ensayo en tampón de fosfato (pH= 7,4), hasta la concentración final.

Compuestos, que además de un efecto debilitado sobre la presión sanguínea tienen buenas propiedades broncodilatatorias, tienen gran valor para una utilización medicinal, por ejemplo para combatir el ataque de asma agudo.

En la Tabla 1 se comparan entre sí las pro-



propiedades espasmógenas, de disminución de la presión sanguínea y broncodilatatorias de algunos compuestos abarcados por el presente invento.



TABLE A 1

Ejemplo Experimental	Efecto sobre la musculatura lisa (estómago de rata aislado) DE ₅₀ (µg/ml)	Broncoespasmólisis DI ₅₀ (µg/kg i.v.) histamina acetilcolina (en cobay as)	Presión sanguínea (variaciones en. mm de Hg) después de 5 µg/kg i.v. (en gatos)
4 ácido 15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico	0,1	0,1	-22/-27 a 0,5 µg/kg
8 ácido 15 α -hidroxi-2-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico.	1,3	>10	0
7 ácido 15 α -hidroxi-3-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico.	1,0	4,0	1,0 -10/-20
6 ácido 15 α -hidroxi-4-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico.	0,5	0,9	0,5 -45/-50
5 ácido 15 α -hidroxi-5-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico	0,2	0,02	0,4 -20/-30

TABLE A 1

Ejemplo Experimental	Efecto sobre la musculatura lisa (estómago de rata aislado) DE ₅₀ (µg/ml)	Broncoespasmólisis DI ₅₀ (µg/kg i.v.) histamina (en cobayas)	acetilcolina
4 ácido 15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico	0,1	0,1	0,1
8 ácido 15 α -hidroxi-2-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico.	1,3		>10
7 ácido 15 α -hidroxi-3-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico.	1,0	4,0	1,0
6 ácido 15 α -hidroxi-4-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico.	0,5	0,9	0,5
5 ácido 15 α -hidroxi-5-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico	0,2	0,02	0,4



TABL A 1

de la Broncoespasmólisis Presión sanguínea (variaciones
alísea DI_{50} ($\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.) en mm de Hg) después de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. (en
de rata histamina acetilcolina gatos)
(en cobayas)

al)

0,1	0,1	-22/-27 a 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	>10	0
4,0	1,0	-10/-20
0,9	0,5	-45/-50
0,02	0,4	-20/-30

11 SET. 1974

Los alcoholes de la fórmula general Ib se caracterizan por un buen efecto espasmógeno; por ejemplo, la DE_{50} en el estómago aislado de rata para el ácido 9,15 α -dihidroxi-3-oxa-5,13-trans-prostadienoico racémico (Ejemplo 29 A) se encuentra en 3,1 $\mu\text{g/ml}$.

Otra ventaja más de los compuestos de acuerdo con el invento se encuentra en su estabilidad frente a ácidos y bases, comparativamente grande en relación con prostaglandinas de las series E y F.

El presente invento permite, por lo tanto, la preparación de compuestos que están diferenciados en sus propiedades farmacológicas con respecto a sus compuestos análogos naturales y son superiores a las prostaglandinas naturales para el tratamiento de determinadas enfermedades.

Como sectores medicinales de utilización se mencionarán, por ejemplo, los siguientes: asma bronquial, alta presión, edemas.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden pasar a administrarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas, eventualmente también en forma de sales con bases orgánicas e inorgánicas, o también en forma de soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inócuos, tales como, por ejemplo, alcoholes monovalentes o polivalentes, dimetil-



sulfóxido, dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, incluso en presencia de vehículos polímeros farmacológicamente inócuos, tales como por ejemplo polivinilpirrolidona. Como preparados, además de las soluciones para infusión o inyección galénicas usuales, entran en consideración también tabletas. Otras formas de administración son cremas, emulsiones, supositorios o aerosoles.

Para la forma de administración por vía oral, los compuestos activos son mezclados preferiblemente con sustancias en sí conocidas y son llevados por métodos en sí conocidos a formas de administración apropiadas, tales como, por ejemplo, tabletas, grageas o cápsulas enchufables. Como excipientes inertes se pueden utilizar, por ejemplo, carbonato de magnesio, lactosa o fécula de maíz con adición de otras sustancias, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio. En tal caso, la preparación puede efectuarse tanto en forma de granulado seco como de granulado húmedo. Como dosis entran en consideración las de aproximadamente 100 mg hasta las de 10 mg por día.

Una unidad de dosificación contiene de modo preferible 10 mg hasta 1 mg de un compuesto de acuerdo con el invento.

Los compuestos pueden ser utilizados por sí solos o juntamente con otras sustancias activas far-



maccológicas, tales como por ejemplo agentes diuréticos o de disminución de la presión sanguínea o agentes anti-asmáticos.

Ejemplo 1

5 Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-1,5-inter-para-fenilen-2,3,4-
-trinor-13-trans-prostenoico racémico

a. Ester etílico de ácido 10-etoxicarbonil-9-oxo-15 α -
-tetrahidropirani-oxi-1,5-inter-para-fenilen-2,3,4-tri-
nor-13-trans-prostenoico racémico

10 1,6 g (3,5 milimoles) de éster etílico de
ácido (5RS, 3''SR)-1- $\sqrt{3}$ '-(4''-etoxicarbonilfenil)-pro-
pil $\sqrt{7}$ -2-oxo-5- $\sqrt{3}$ '''-(2''''-tetrahidropirani-oxi)-trans-
-1''''-octenilo $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico y 4,15 ml de una
solución 1 N anhidra de etilato de sodio en etanol, fue-
15 ron calentados durante 6 horas a ebullición (temperatu-
ra del baño 85 a 90°C). El análisis por cromatografía en
capa delgada de la mezcla de reacción mostró que se ha-
bía consumido todo el material de partida (placas de
Al₂O₃ y ciclohexano/éter 1:1 como agente aluyente). Des-
20 pués de haber añadido 20 ml de tolueno anhidro se evapo-
ró el etanol y se enfrió a -10°C. A la solución enfria-
da se añadieron, con agitación, 4,5 ml de solución acuo-
sa 2 N de NaH₂PO₄. La fase orgánica fué lavada nuevamen-
te con agua y secada sobre MgSO₄. Después de la concen-
25 tración por evaporación se obtuvieron 1,53 g de producto



bruto, que fué cromatografiado sobre 120 g de gel de sílice (Merck, malla 70 - 230 ASTM).

Agente aluyente:

200 ml de ciclohexano/acetato de etilo/tri-
5 etilamina 90:10:1;

900 ml de ciclohexano/acetato de etilo/tri-
etilamina 80:20:1.

Se toman fracciones de 8 ml. A partir de
las fracciones 52 a 130 se obtuvieron 870 mg de produc-
10 to oleoso.

Rf= 0,57 (ciclohexano/acetato de etilo/áci-
do acético glacial 40:60:1).

RMN: 7,65 ppm (4H, cuadruplete); 5,5 ppm
(2 H) 4,65 ppm (1H) 4,5 a 3,4 ppm.

15 b. Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-1,5-inter-para-fenilen-2,3,4-
-trinor-13-trans-prostenoico racémico

710 mg (1,3 milimoles) de éster etílico
de ácido 10-etoxicarbonil-9-oxo-15 α -tetrahidropiranil-
oxi-1,5-inter-para-fenilen-2,3,4-trinor-13-trans-pros-
20 tenoico racémico fueron calentados a 60 hasta 65°C con
agitación durante 6 horas en 20 ml de metanol y 14 ml de
lejía de sosa 0,6 N. El metanol fué evaporado en vacío
en el evaporador rotatorio y la solución acuosa remanen-
te se lavó dos veces con éter y después de ello se satu-
25 ró con NaCl. Se cubrió con éter y se adificó a pH 1 a 2



con ácido clorhídrico 1 N, con agitación y enfriamiento. La fase acuosa fué extraída todavía tres veces más con éter, las fases orgánicas reunidas fueron lavadas una vez con agua y secadas sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la evaporación del éter se obtuvieron 620 mg de material oleoso, que fué calentado a 60 hasta 65°C durante 1 hora con 7 ml de etanol y 5 ml de ácido oxálico acuoso al 2%. Después de eliminar el etanol en vacío se repartió entre éter y agua, y la fase orgánica, tras secar sobre MgSO₄, fue concentrada por evaporación. El residuo oleoso fue cromatografiado sobre 40 g de gel de sílice (Merck, malla 70 - 230 ASTM) con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1, recogiendo fracciones de 4 ml. Las fracciones 57 a 76 proporcionaron después de efectuar la concentración por evaporación 260 mg de producto cristalino: punto de fusión: 110 a 113°C.

R_f = 0,29 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

RMN: 7,65 ppm (4H, cuadruplete), 6,85 ppm (2H), 5,6 ppm (2H), 4,1 ppm (1H).

Ejemplo 2

Acido 15 α -hidroxi-3-metil-9-oxo-4,5,6-trinor-13-trans-prostenoico racémico

a. Ester etílico de ácido 10-etoxicarbonil-3-metil-9-oxo-15 α -tetrahidropirani-4,5,6-trinor-13-trans-prostenoico racémico



11 SEP 1974

2,5 g (5 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3'' SR)-1-(3'-etoxicarbonil-2'-metilpropil)-2-oxo-5- β -(2''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil- γ -ciclopentancarboxílico fueron calentados a 80°C durante 6 horas en 5,8 ml de solución 0,93 N de etilato de sodio en etanol absoluto (5,4 milimoles), y tras añadirse 25 ml de tolueno absoluto, el disolvente fué separado por destilación hasta la temperatura de ebullición de 110°C (presión normal). La solución fué enfriada a 0°C, mezclada con 10 ml de solución al 25% de dihidrógeno-fosfato de sodio y con 20 ml de solución de sal común saturada y enfriada con hielo, y fué extraída por agitación cuatro veces con 100 ml de dietiléter. Los extractos en éter reunidos fueron lavados tres veces con 20 ml de H₂O, fueron secados sobre Na₂SO₄ y el disolvente fué separado por destilación en vacío. El residuo fué cromatografiado sobre gel de sílice de acuerdo con Merck (altura del relleno de la columna 22 cm, diámetro 3,2 cm) y fué eluído con las siguientes mezclas de disolventes y se descompuso en tales casos en 310 fracciones.

<u>Disolvente</u>	<u>Fracciones</u>	
750 ml de ciclohexano/aceta-	1 - 75	16 mg
to de etilo/trietilamina	76 - 130	60 mg
95:5:1	131 - 159	184 mg



750 ml de ciclohexano/aceta- 160 - 310 1264 mg
to de etilo/trietilamina
90:10:1

300 ml de acetato de etilo - 584 mg

5 300 ml de metanol - 354 mg

Las fracciones 131 a 159 contenían 184 mg de éster etílico de ácido 10-etoxicarbonil-3-metil-9-oxo-15 α -tetrahidropirani-
loxi-4,5,6-trinor-13-trans-prostenoico racémico ligeramente impurificado y las fracciones 160 a 310
10 contenían 1264 mg de este compuesto en estado puro.

b. Acido 3-metil-9-oxo-15 α -tetrahidropirani-
loxi-4,5,6-trinor-13-trans-prostenoico racémico

1,26 g del éster antedicho fueron agitados en 20 ml de metanol con 5,1 ml de NaOH 1 N durante
15 48 horas a la temperatura ambiente y durante 5 horas a 50°C bajo argón, el disolvente fué separado por destilación en vacío, el residuo fué mezclado con 20 ml de solución saturada de NaCl, fué acidificado hasta pH 1 con HCl 2 N, y fué extraído tres veces con 150 ml de dietil-
20 éter. Los extractos en éter reunidos fueron lavados a neutralidad, secados sobre Na₂SO₄, concentrados, y proporcionaron 1,18 g de un aceite amarillo. Este fué calentado a reflujo durante 1 hora en 50 ml de benceno y el disolvente fué eliminado en vacío.

25 c. Acido 15 α -hidroxi-3-metil-9-oxo-4,5,6-trinor-13-trans-

11 SET 1974

-prostenoico racémico

El residuo del Ejemplo 2b fue calentado a 50°C durante 2 horas con 18 ml de solución al 2% de ácido oxálico en 30 ml de metanol, y el metanol fué separado por destilación en vacío. El residuo acuoso fué extraído tres veces con 150 ml de dietiléter, los extractos en éter reunidos fueron lavados dos veces con 20 ml de agua, secados con sulfato de sodio y concentrados en vacío. Residuo 1,023 g. El aceite parduzco fué cromatografiado sobre gel de sílice de acuerdo con Merck (altura del relleno de la columna 18 cm, diámetro 2,2 cm).

Disolvente	Fracciones	
750 ml de ciclohexano/aceta-	1 a 160	56 mg
to de etilo/ácido acético	161 a 220	60 mg
15 glacial 66:33:1	221 a 245	320 mg
	246 a 255	134 mg
500 ml de ciclohexano/aceta-	256 a 350	303 mg
to de etilo/ácido acético		
glacial 59:40:1		
20 300 ml de metanol		42 mg

Las fracciones 246 a 255 contenían 134 mg de ácido 15 α -hidroxi-3-metil-9-oxo-4,5,6-trinor-13-trans-prostenoico ligeramente impurificado, y las fracciones 256 a 350 contenían 303 mg de este compuesto en estado puro.

11 SET. 1974



Rf sobre placas de gel de sílice de acuerdo con Merck
(ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial
60:40:1) = 0,1.

	RMN en CDCL ₃	Singulete	7,55 ppm (2H)
5		Multiplete	5,4 - 5,6 ppm (2H)
		Multiplete	4 - 4,15 ppm (1H)

Ejemplo 3

Acido 15 α -hidroxi-3-oxa-9-oxo-5,13-trans-prostadienoico
racémico

10 1,76 g (3,5 milimoles) de éster etílico
de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-trans-
-2'-hexenil)-2-oxo-5- β ''-(2''-tetrahidropirani-
-trans-1''-octenil)- γ -ciclopentancarboxílico fueron calen-
tados a 80°C durante 3½ horas bajo argón con 3,6 ml (3,6
15 milimoles) de solución 1 N de etilato de sodio reciente-
mente preparada. La solución fue mezclada a 0°C con 20
ml de solución de NaH₂PO₄ enfriada con hielo, fue extraí-
da por agitación con 500 ml de dietiléter, lavada con
20 agua, secada y concentrada. Se obtuvieron 1,8 g de un
aceite de color claro, que se disolvió en 16 ml de meta-
nol y se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 ho-
ras con 16 ml de NaOH 0,6 N. La solución fue concentra-
da bajo presión reducida, acidificada a pH2 con HCl 2 N,
extraída con 2 veces 200 ml de dietiléter, lavada con
25 agua, secada y concentrada. Resultaron 1,6 g de un acei-

11 SET 1974

te de color amarillo, que fue puesto en ebullición a reflujo durante 1 hora en 30 ml de benceno. El benceno fue separado por destilación en vacío y el residuo fue disuelto en 25 ml de etanol y agitado con 25 ml de solución al 2% de ácido oxálico durante 6 horas a la temperatura ambiente. El etanol fue separado por destilación a presión reducida, la solución acuosa fue extraída con 2 veces 200 ml de dietiléter, la fase etérea fue lavada, secada y concentrada. Resultaron 1,53 g de producto bruto, que fueron cromatografiados sobre 50 g de gel de sílice de acuerdo con Merck.

	<u>Disolvente</u>	<u>Fracción</u>
15	300 ml de ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 80:20:1	
20	300 ml de ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 70:30:1	1 - 240 157 mg
25	300 ml de ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1	



350 ml de ciclohexano/acetato
de etilo/ácido acético glacial 241 - 400 690 mg
60:40:1

5 350 ml de ciclohexano/acetato
de etilo/ácido acético glacial
50:50:1

10 350 ml de ciclohexano/acetato
de etilo/ácido acético glacial 401 - 550 143 mg
50:50:1

400 ml de metanol 336 mg

Sustancia pura 690 mg.

15 Rf = 0,18 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo
70:35)

RMN (CDCl₃) 6,1 ppm (2H, Singulete)
5,5 - 5,7 ppm (2H, Multiplete)
3,9 - 4,4 ppm (5H, Singulete y Multiplete)

Ejemplo 4

20 Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico

2,5 g (4,8 milimoles) de éster etílico de
ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonilhexil)-2-oxo-5-
-3''-(2'''-tetrahidropiranioloxi)-trans-1''-octenil-7-ci-
25 clopentancarboxílico fueron calentados a 80°C en etanol
absoluto durante 4 horas con 4,7 ml de solución 1,05 N



(50 milimoles) de etilato de sodio en etanol absoluto, a continuación se añadieron 15 ml de tolueno absoluto y el disolvente se separó por destilación a presión normal hasta que se alcanzó el punto de ebullición de 110°C.

5 Se sometió a tratamiento tal como se describe en el Ejemplo 3 y se obtuvieron 2,5 g de producto bruto oleoso. Este fué agitado bajo argón durante 4 horas en 50 ml de etanol con 9 ml de NaOH 0,6 N. El tratamiento se efectuó como en el Ejemplo 3, con un rendimiento de 2,2 g de

10 aceite, que fué calentado a reflujo durante 2 horas sin purificación adicional en 30 ml de benceno absoluto. El disolvente fué concentrado en vacío, el residuo fué agitado a la temperatura ambiente durante 8 horas en 50 ml de etanol con 28 ml de solución acuosa al 2% de ácido

15 oxálico, y después de un tratamiento análogo al del Ejemplo 3 se obtuvieron 1,95 g de producto bruto, a partir del cual, después de cromatografía sobre gel de sílice, por elución con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 70:30:1, se obtuvieron 540 mg de ácido 15 α -

20 -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico puro, además de 250 mg de producto ligeramente impurificado.

RMN en CDCl₃ 6,5 - 6,6 ppm (Singulete 2 Prot)
5,5 - 5,7 ppm (Multiplete 2 Prot)
4 - 4,3 ppm (Multiplete 1 Prot)

25 Cubriendo con éter de petróleo se obtuvie-



ron cristales de punto de fusión 77 a 81°C.

Rf = 0,1 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1)

Ejemplo 5

5 Acido 15 α -hidroxi-5-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico

Análogamente al Ejemplo 3, a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metil-hexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ ''-(2'''-tetrahidropirani-
10 -trans-1''-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,33 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1)

RMN: 7,6 ppm (2H), 5,55 ppm (2H), 4,2 ppm (1H)

Ejemplo 6

15 Acido 15 α -hidroxi-4-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico

Ensayo análogo al Ejemplo 3, a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-metil-hexil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ ''-(2'''-tetrahidropirani-
20 -trans-1''-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,31 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1)

RMN: 7,2 ppm (2H), 5,6 ppm (2H), 4,2 ppm (1H)

Ejemplo 7

25 Acido 15 α -hidroxi-3-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico ra-



11 SET. 1974

cémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-metil-hexil)-2-oxo-5- β '-(2'''-tetrahidropirani-
5 oxi)-trans-1''-octenil γ -ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,34 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

RMN: 6,4 ppm (2H), 5,6 ppm (2H), 4,15 ppm (1H)

Ejemplo 8

10 Acido 15 α -hidroxi-2-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico ra-
cémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-heptil)-2-oxo-5- β '-(2'''-tetrahidropirani-
15 oxi)-trans-1''-octenil γ -ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,41 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

RMN: 6,75 ppm (2H), 5,6 ppm (2H), 4,1 ppm (1H)

Ejemplo 9

20 Acido 2-etil-15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico ra-
cémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(2'-etoxicarbonil-octil)-2-oxo-5- β '-(2'''-tetrahidropirani-
25 oxi)-trans-1''-octenil γ -ciclopentancarboxílico.



Rf= 0,36 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1)

RMN: 6,75 ppm (2H), 5,6 ppm (2H), 4,1 ppm (1H)

Ejemplo 10

5 Acido 2-butil-15 α -hidroxi-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico

1,84 g (3,1 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-decil)-2-oxo-5- β '-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico fueron calentados a 80°C durante 5 horas tal como se describe en el Ejemplo 3 con 3,9 ml de solución 1 N de etilato de sodio en etanol, y tras añadir 25 ml de tolueno absoluto se evaporó el disolvente hasta el punto de ebullición del tolueno. Después de
10
15 tratamiento se obtienen 1,84 g de producto bruto.

Estos fueron agitados durante 48 horas a la temperatura ambiente y durante 72 horas a 60°C con 20 ml de NaOH 0,5 N en 20 ml de metanol, y después de tratamiento proporcionaron 685 mg de aceite, el cual tras
20 saponificación, desdoblamiento de éter y separación por cromatografía -tal como se describe en el Ejemplo 3- proporcionó 240 mg de ácido 2-butil-15 α -hidroxi-9-ceto-13-trans-prostenoico.

La RMN en CDCl₃ es casi idéntica al espectro del Ejemplo 4. Rf = 0,17 (ciclohexano/acetato de eti-
25

11 SET 1974

lo/ácido acético glacial 60:40:1).

Ejemplo 11

Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-2-nor-13-trans-prostenoico ra-
cémico

5 a) Ester etílico de ácido 10-etoxicarbonil-9-oxo-15 α -
-tetrahidropirani-oxi-2-nor-13-trans-prostenoico racémi-
co

10 Análogamente al Ejemplo 1a a partir de
éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(5'-etoxicarbonil-
-pentil)-2-oxo-5- β ''-(2''-tetrahidropirani-oxi)-trans-
-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,23 (ciclohexano/acetato de etilo
85:15)

RMN: 5,6 ppm (2H), 4,65 ppm (1H), 4,4 - 3,3 ppm (7H)

15 b) Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-2-nor-13-trans-prostenoico
racémico

Análogamente al Ejemplo 1b a partir de
éster etílico de ácido 10-etoxicarbonil-9-oxo-15 α -tetra-
hidropirani-oxi-2-nor-13-trans-prostenoico racémico.

20 Rf = 0,31 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acéti-
co glacial 40:60:1)

RMN: 6,35 ppm (2H), 5,65 ppm (2H), 4,2 ppm (1H)

Ejemplo 12

25 Acido 15 α -hidroxi-2-metil-9-oxo-3-nor-13-trans-proste-
noico racémico



11 SET 1974

1,9 g (3,6 milimoles) de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(5'-etoxicarbonil-hexil)-2-oxo-5- β ''-(2''''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico fueron calentados a 80°C durante 6 horas con 4 ml de solución 1 N de etilato de sodio en etanol, y después de añadir 25 ml de tolueno se separó el disolvente por destilación a presión normal hasta el punto de ebullición de 110°C. Después de tratamiento como en el Ejemplo 3 se obtuvieron 1,9 g de aceite.

La saponificación, la descarboxilación y el desdoblamiento de éter se efectuaron en las mismas condiciones que se describen en el Ejemplo 3 y después de tratamiento proporcionaron 1,55 g de producto bruto, a partir del cual, por cromatografía sobre gel de sílice y elución con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1 se obtuvieron 374 mg de ácido 15 α -hidroxi-2-metil-9-oxo-3-nor-13-trans-prostenoico racémico puro. El espectro de RMN es casi idéntico al espectro de RMN del Ejemplo 4.

Rf = 0,14 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1).

Ejemplo 13

Acido 2-etil-15 α -hidroxi-9-oxo-3-nor-13-trans-prostenoico racémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de és-

11 SET 1974

ter etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(5'-etoxicarbonil-
-heptil)-2-oxo-5- β ''-(2'''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-octenil]-ciclopentancarboxílico.

5 Rf= 0,33 (ciclohexano/acetato de etilo/
ácido acético glacial 40:60:1).
RMN: 5,65 ppm (2H), 4,2 ppm (1H)

Ejemplo 14

Acido 2-butyl-15 α -hidroxi-9-oxo-3-nor-13-trans-proste-
noico racémico

10 Análogamente al Ejemplo 3:

1,9 g (3,4 milimoles) de éster etílico
de ácido (5RS, 3''SR)-1-(5'-etoxicarbonil-nonil)-2-oxo-
-5- β ''-(2'''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-octenil)-
-ciclopentancarboxílico fueron calentados a 80°C duran-
15 te 4 horas con 3,8 ml de solución 1 N de etilato de so-
dio, y después de añadir 30 ml de tolueno absoluto se
separó el disolvente por destilación hasta el punto de
ebullición de 110°C. Tras tratamiento se obtuvieron 1,7
g de un aceite viscoso. Este fue calentado durante 8 ho-
20 ras a 50°C con 30 ml de metanol y 30 ml de lejía de so-
sa 0,3 N. Después de tratamiento y calentamiento duran-
te 1 hora: en benceno se obtuvieron 900 mg de aceite, que
fué calentado a 50°C durante 4 horas con 30 ml de etanol
y 15 ml de solución al 2% de ácido oxálico. Después de
25 efectuar nuevamente tratamiento se obtuvieron 660 mg de

5 producto bruto, que después de cromatografía sobre gel de sílice proporcionaron 245 mg de ácido 2-butiril-15 α -hidroxi-9-oxo-3-nor-13-trans-prostenoico racémico puro y 220 mg más de producto ligeramente impurificado. El espectro de RMN es casi idéntico al del Ejemplo 4.

Rf = 0,19 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1).

Ejemplo 15

10 Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-2,3-dinor-13-trans-prostenoico racémico

a) Ester etílico de ácido 10-carboetoxi-9-oxo-15 α -tetrahidropirani-
loxi-2,3-dinor-13-trans-prostenoico racémico

15 Análogamente al Ejemplo 1a a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(4'-etoxicarbonil-
-W-butiril)-2-oxo-5- Δ 3''-(2'''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-octenil7-ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,26 (ciclohexano/acetato de etilo 85:15).

RMN: 5,6 ppm (2H), 4,7 ppm (1H), 4,4 - 3,0 ppm

20 b) Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-2,3-dinor-13-trans-prostenoico racémico

Análogamente al Ejemplo 1b a partir de éster etílico de ácido 10-carboetoxi-9-oxo-15 α -tetrahidropirani-
loxi-2,3-dinor-13-trans-prostenoico.

25 Punto de fusión 72 a 76°C.



11 SET 1974

Rf = 0,30 (ciclohexano/acetato de etilo/
ácido acético glacial 40:60:1).

RMN: 6,55 ppm (2H), 5,6 ppm (2H), 4,1 ppm (1H)

Ejemplo 16

5 Acido 15 α -hidroxi-2-metil-9-oxo-3,4-dinor-13-trans-pros-
tenoico racémico

Reacción análogamente al Ejemplo 3 a par-
tir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(4'-etoxi-
carbonil-pentil)-2-oxo-5- Δ 3''-(2'''-tetrahidropirani-
10 -trans-1''-octenil Δ 7-ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,32 (ciclohexano/acetato de etilo/
ácido acético glacial 40:60:1).

RMN: 5,65 ppm (4H), 4,15 ppm (1H)

Ejemplo 17

15 Acido 2-etil-15 α -hidroxi-9-oxo-3,4-dinor-13-trans-pros-
tenoico racémico

1,94 g (3,7 milimoles) de éster etílico
de ácido (5RS, 3''SR)-1-(4'-etoxicarbonil-hexil)-2-oxo-5-
- Δ 3''-(2'''-tetrahidropirani-
20 -trans-1''-octenil Δ 7-ci-
clopentancarboxílico fueron calentados a 80°C durante 5
horas con 4,1 ml de solución de etilato de sodio en eta-
nol, y tras añadir 25 ml de tolueno el disolvente fué se-
parado por destilación hasta la temperatura de ebullición
de 110°C. Rendimiento bruto 2 g de aceite. Este fué ca-
25 lentado a 50°C durante 2 días con 35 ml de NaOH 0,3 N en

10
11 SET 1974

35 ml de metanol y, tal como ya se ha descrito varias veces, fué calentado a 80°C durante 1 hora en 30 ml de benceno para efectuar la descarboxilación. Con el fin de separar el grupo protector tetrahidropiranyléter se
5 agitó - tal como ya se describió varias veces - a la temperatura ambiente durante 10 horas en 25 ml de etanol con 23 ml de solución al 2% de ácido oxálico, y después de tratamiento se obtuvieron 1,7 g de un aceite oscuro.

La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó después de elución con ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 70:30:1, 295 mg de un aceite viscoso.

El espectro de RMN similar al del Ejemplo 4.

15 Rf = 0,11 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1).

Ejemplo 18

Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-2-homo-13-trans-prostenoico racémico

20 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(7'-etoxicarbonil-heptil)-2-oxo- Δ^3 ''-(2'''-tetrahidropiranylóxi)-trans-1''-oc-tenil]-ciclopentancarboxílico.

25 Rf = 0,28 (. . ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

17 SET. 1974

RMN: 6,3 ppm (2H), 5,6 ppm (2H), 4,1 ppm (1H)

Ejemplo 19

Acido 15 α -hidroxi-3-metil-4-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico

5 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-metil-4'-oxa-hexil)-2-oxo-5- Δ 3''-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,1 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 30:70:1).

10 RMN: 6 a 6,1 (2H, Singulete), 5,5 a 5,7 ppm (2H, Multiplete), 3,6 a 4,4 ppm (4H, señal ancha)

Ejemplo 20

15 Acido 15 α -hidroxi-3-oxa-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-metoxicarbonil-5'-oxa-hexil)-2-oxo-5- Δ 3''-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

20 Rf = 0,1 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 30:70:1).

RMN (CDCl₃): 5,9 ppm (2H, Singulete)
5,6 - 5,8 ppm (2H, Multiplete)
4 - 4,2 ppm (3H, Singulete con Multiplete)
25 3,4 - 3,7 ppm (señal ancha)



Ejemplo 21

Acido 15 α -hidroxi-3-oxa-9-oxo-5-cis-13-trans-prostadie-
noico racémico

5 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de és-
ter etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-
-oxa-cis-2''-hexenil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ ''-(2'''-tetrahidropiranyl-
oxi)-trans-1''-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,25 (acetato de etilo/metanol 70:35,
gel de sílice)

- 10 RMN: 6,85 ppm (2H, Singulete)
- 5,7 - 5,9 ppm (4H, Multiplete)
- 4 - 4,3 ppm (5H, Singulete y Multiplete)

Ejemplo 22

Acido 15 α -hidroxi-2-metil-3-oxa-9-oxo-13-trans-proste-
noico racémico

15 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de és-
ter etílico de ácido (5RS,3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-5'-
-oxa-heptil)-2-oxo-5- $\sqrt{3}$ ''-(2'''-tetrahidropiranyl-oxi)-
-trans-1''-octenil $\sqrt{7}$ -ciclopentancarboxílico.

20 Rf = 0,13 (gel de sílice, ciclohexano/ace-
tato de etilo/ácido acético glacial 30:70:1).

- RMN: 6,4 ppm (2H, Singulete)
- 5,5 - 5,7 ppm (2H, Multiplete)
- 3,4 - 4,2 ppm (4H, señal ancha)

25 Ejemplo 23

11 SET. 1974

Acido 15 α -hidroxi-3-oxa-9-oxo-2-homo-5-cis-13-trans-pros-
tadienoico racémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de és-
ter etílico de ácido (5RS,3''SR)-1-(7'-metoxicarbonil-5'-
5 -oxa-cis-2'-heptenil)-2-oxo-5- β ''-(2''''-tetrahidropira-
niloxi)-trans-1''-octenil γ -ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,15 (gel de sílice, ciclohexano/ace-
tato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1)

RMN: 6,95 ppm (2H, Singulete)

10 5,4 - 5,7 ppm (4H, Multiplete)

3,9 - 4,4 ppm (5H, Multiplete)

Ejemplo 24

Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-4,7-inter-orto-fenilen-5,6-di-
nor-13-trans-prostenoico racémico

15 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de és-
ter etílico de ácido (5RS,3''SR)-1- β ''-(3''-etoxicarbo-
nilpropil)-bencil γ -2-oxo-5- β ''-(2''''-tetrahidropiranil-
oxi)-trans-1''-octenil γ -ciclopentancarboxílico.

20 Rf = 0,26 (ciclohexano/acetato de etilo/
ácido acético glacial 40:60:1)

RMN: 7,1 ppm (4H), 6,7 ppm (2H), 5,45 ppm (2H)

Ejemplo 25

Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-3,7-inter-para-fenilen-4,5,6-
-trinor-13-trans-prostenoico racémico

25 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de és-



ter etílico de ácido (5RS,3''SR)-1- \angle 4'-(2''-etoxicarbo-
nilletil)-bencil \angle -2-oxo-5- \angle 3''-(2''-tetrahidropirani-
oxi)-trans-1''-octenil \angle -ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,30 (ciclohexano/acetato de etilo/
5 ácido acético glacial 40:60:1).

RMN: 7,1 ppm (4H), 6,8 ppm (2H), 5,5 ppm (2H), 4,05 ppm
(1H)

Ejemplo 26

10 Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-1,7-inter-para-fenilen-2,3,4,5,6-
-pentanor-13-trans-prostenoico racémico

Reacción análogamente al Ejemplo 3 a par-
tir de éster etílico de ácido (5RS,3''SR)-1-(4'-etoxicar-
bonil-bencil)-2-oxo-5- \angle 3''-(2''-tetrahidropirani-
oxi)-trans-1''-octenil \angle -ciclopentancarboxílico.

15 Punto de fusión 106 a 107°C.

Rf = 0,30 (ciclohexano/acetato de etilo/
ácido acético glacial 40: 60: 1)

RMN: 7,65 ppm (4H, Cuadruplete), 6,7 ppm (2H), 5,55 ppm
(2H), 4,05 ppm (1H), 2,97 ppm (2H)

20 Ejemplo 27

Acido 15 α -hidroxi-5-oxa-9-oxo-1,5-inter-para-fenilen-
-2,3,4-trinor-13-trans-prostenoico racémico

25 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de és-
ter etílico de ácido (5RS,3''SR)-1- \angle 2'-(4'-etoxicarbo-
nilfenoxi)-etil \angle -2-oxo-5- \angle 3''-(2''-tetrahidropirani-



oxi)-trans-1'''-octenil7-ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,35 (ciclohexano/acetato de etilo/
ácido acético glacial 40:60:1)

RMN: 7,45 ppm (4H, Cuadruplete), 6,3 ppm (2H), 5,65 ppm
5 (2H), 4,15 ppm (3H)

Ejemplo 28

Acido 1,7-inter-(2,5-furiliden)-15 α -hidroxi-9-oxo-
-2,3,4,5,6-pentanor-13-trans-prostenoico racémico

10 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster
etílico de ácido (5RS,3'SR)-1-(5'-etoxicarbonilfurfuril)-
-2-oxo-5- β '-(2'''-tetrahidropirani-oxi)-trans-1'''-octe-
nil7-ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,13 (gel de sílice, ciclohexano/ace-
tato de etilo/ácido acético glacial 30:70:1)

15 RMN (CDCl₃) 7,1 - 7,3 ppm (1H, Duplete)
6,5 ppm (2H, Singulete)
6,2 ppm (1H? Duplete)
5,5 - 5,7 ppm (2H, Multiplete)
4 - 4,1 ppm (1H, Multiplete)

20 Ejemplo 29

Acidos 9,15 α -dihidroxi-3-oxa-5,13-trans-prostenoicos A
y B racémicos

140 mg de ácido 15 α -hidroxi-3-oxa-9-oxo-
-5,13-trans-prostadienoico racémico fueron disueltos en
20 ml de metanol y en el transcurso de 1,5 horas se aña-



11 SEP 1974

dieron tres veces 150 mg de borohidruro de sodio. La solución de reacción fué ajustada a pH 7 con ácido acético glacial, el disolvente fué separado por destilación en vacío, el residuo en 10 ml de H₂O fué acidificado a
5 pH 1 con HCl 2 N y fué extraído tres veces cada vez con 100 ml de dietiléter. Los extractos en éter reunidos fueron lavados con agua, fueron secados sobre sulfato de sodio y el disolvente fué separado por destilación en vacío.

10 El producto de reacción (140 mg) constituía una mezcla de dos epímeros en lo que se refiere a la posición de los grupos hidroxilo en posición 9. El epímero que pasaba con mayor rapidez sobre gel de sílice (fracción A) fué obtenido en estado puro por cromatografía
15 fía sobre 4 g de gel de sílice de acuerdo con Merck.

Con 200 ml de ciclohexano/acetato de etilo 1:9 se eluyeron

A) 30 mg con Rf = 0,45 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol 70:35)

20 y con 200 ml de acetato de etilo/metanol 8:2 se eluyeron

B) 44 mg con 2 manchas en el CD* (mezcla de ambos epímeros) con

Rf = 0,45

25 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol



11 SET. 1974

70:35)

Rf = 0,39 .

*(CD = cromatografía en capa delgada).

RMN Fracción A: 5,5 - 5,8 ppm (4H, Multiplete)

5

4,7 ppm (3H, Singulete)

4 - 4,2 ppm (6H, Singulete y Multiplete)

RMN Fracción B: 5,5 - 5,8 ppm (4H, Multiplete)

5,2 ppm (3H, Singulete)

4 - 4,1 ppm (6H, Singulete y Multiplete)

10

Ejemplo 30

Acido 9,15 α -dihidroxi-2,3-dinor-13-trans-prostenoico racémico

15

A 110 mg (0,28 milimoles) de ácido 15 α -hidroxi-9-oxo-2,3-dinor-13-trans-prostenoico racémico en 5 ml de isopropanol se añadieron en porciones 130 mg de borohidruro de sodio (desprendimiento de hidrógeno).

20

Después de reposar durante la noche se concentró por evaporación en vacío a una temperatura del baño de 30°C, y el residuo fué mezclado con 20 ml de éter y 10 ml de solución saturada de sal común. Con enfriamiento y agitación se acidificó a pH 2 cuidadosamente con HCl 1 N. La fase acuosa fué extraída dos veces más con éter, las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con solución saturada de sal común, secadas y concentradas. El residuo

25

(115 mg) fué cromatografiado sobre 10 g de SiO₂. Como

11 SET. 1974

agente de elución sirvió ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1.

5 El isómero más rápido posee un valor Rf de 0,20 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1), y el más lento posee un valor Rf de 0,17 en el mismo agente eluyente.

RMN (de la mezcla de isómeros): 5,5 ppm (2H, Multiplete), 5,3 ppm (2H, Singulete), 4,1 ppm (2H, Multiplete).

Ejemplo 31

10 Acido 9,15 α -dihidroxi-1,5-inter-para-fenilen-2,3,4-trinor-13-trans-prostenoico racémico

15 Análogamente al Ejemplo 29 a partir de ácido 15 α -hidroxi-9-oxo-1,5-inter-para-fenilen-2,3,4-trinor-13-trans-prostenoico racémico. Isómero que pasa más rápidamente:

Rf = 0,23 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1).

RMN: 7,6 ppm (4H, tipo A₂B₂), 5,5 ppm (2H), 4,4 - 3,9 ppm (5H)

20 Isómero que pasa más lentamente:

Punto de fusión 124 a 124°C.

Rf = 0,19 (ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 40:60:1)

25 RMN: 7,6 ppm (4H, tipo A₂B₂), 5,45 ppm (2H), 4,3 - 3,7 ppm (5H)



Ejemplo 32

Acido 9,15 α -dihidroxi-3-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoico racémico

5 Análogamente al Ejemplo 29, a partir de 150 mg de ácido 15 α -hidroxi-3-oxa-9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoico racémico se obtuvieron 82 mg de 9,15 α -dihidroxi-3-oxa-5-cis-13-trans-prostadienoico racémico.

Rf = 0,43 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol 70:35).

10 RMN (CDCl₃) 5,4 - 5,7 ppm (4H, Multiplete)
5 ppm (3H, Singulete)
3,9 - 4,3 ppm (6H, Singulete y Multiplete)

Ejemplo 33

Acido 9,15 α -dihidroxi-2-metil-3-nor-13-trans-prostenoico racémico

15 Análogamente al Ejemplo 29, a partir de 70 mg de ácido 15 α -hidroxi-2-metil-9-oxo-3-nor-13-trans-prostenoico racémico se obtuvieron 56 mg de ácido 9,15 α -dihidroxi-2-metil-3-nor-13-trans-prostenoico racémico.

20 Rf = 0,07 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1).

RMN (CDCl₃) 5,4 - 5,7 ppm (2H, Multiplete)
5,0 ppm (3H, Singulete)
3,9 - 4,3 ppm (2H, señal ancha)

25 Ejemplo 34



Ácido 2-etil-9,15 α -dihidroxi-3,4-dinor-13-trans-proste-
noico racémico

Análogamente al Ejemplo 29, a partir de
70 mg de ácido 2-etil-15 α -hidroxi-9-oxo-3,4-dinor-13-
5 -trans-prostenoico se obtuvieron 40 mg de ácido 2-etil-
-9,15 α -dihidroxi-3,4-dinor-13-trans-prostenoico racémi-
co.

Rf = 0,07 (gel de sílice, ciclohexano/ace-
tato de etilo/ácido acético glacial 60:40:1).

10 RMN (CDCl₃) 5,4 - 5,7 ppm (2H, Multiplete)
5,0 ppm (3H, Singulete)
3,9 - 4,3 ppm (2H, señal ancha)

Ejemplo 35

15 Ácido 9,15 α -dihidroxi-3-oxa-2-homo-5-cis-13-trans-pros-
tenoico racémico

Análogamente al Ejemplo 29, a partir de
ácido 15 α -hidroxi-3-oxa-9-oxo-2-homo-5-cis-13-trans-pros-
tenoico racémico.

20 Rf = 0,55 (gel de sílice, acetato de eti-
lo/metanol 70:35).

RMN (CDCl₃) 5,4 - 5,7 ppm (4H, Multiplete)
5,0 ppm (3H, Singulete)
3,9 - 4,3 ppm (6H, Multiplete)

Ejemplo 36

25 Ácido 15 α -hidroxi-5-metil-9-oxo-5-trans-13-trans-pros-



tadienoico racémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS,3'SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-metil-trans-2'-hexenil)-2-oxo-5- β '-(2'''-tetrahidropirani-
5 loxi)-trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico.
RMN (CDCl₃): 6,2 ppm (2H); 5,6 ppm (2H); 5,1 ppm (1H)
4,1 ppm (1H)

Ejemplo 37

10 Acido 9,15 α -dihidroxi-5-metil-13-trans-prostenoico racémico

Análogamente al Ejemplo 30 a partir de ácido 15 α -hidroxi-5-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico.

RMN (CDCl₃): 5,5 ppm (5H); 4,2 ppm (2H)

15 Ejemplo 38

Acido 15 α -hidroxi-6-metil-9-oxo-13-trans-prostenoico racémico

20 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS,3'SR)-1-(6'-etoxicarbonil-2'-metil-hexil)-2-oxo-5- β '-(2'''-tetrahidropirani-
loxi)-trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

El valor de R_f y el espectro de RMN son prácticamente idénticos a los descritos en el Ejemplo 5.

Ejemplo 39

25 Acido 15 α -hidroxi-4-etil-9-oxo-13-trans-prostenoico ra-

11 SET



cémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS,3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-4'-etil-hexil)-2-oxo-5- β ''-(2'''-tetrahidropirani-
5 -trans-1''-octenil)-ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,35 (ciclohexano/acetato de etilo/
ácido acético glacial 40:60:1)

Ejemplo 40

10 Acido 15 α -hidroxi-5-etil-9-oxo-13-trans-prostenoico ra-
cémico

Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS,3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-3'-etil-hexil)-2-oxo-5- β ''-(2'''-tetrahidropirani-
-trans-1''-octenil)-ciclopentancarboxílico.

15 RMN (CDCl₃): 6,3 ppm (2H); 5,6 ppm (2H); 4,1 ppm (1H)

Ejemplo 41

Acido 15 α -hidroxi-6-etil-9-oxo-13-trans-prostenoico ra-
cémico

20 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS, 3''SR)-1-(6'-etoxicarbonil-2'-etil-hexil)-2-oxo-5- β ''-(2'''-tetrahidropirani-
-trans-1''-octenil)-ciclopentancarboxílico.

Rf = 0,32 (ciclohexano/acetato de etilo/
ácido acético glacial 40:60:1)

25 Ejemplo 42

21.8.74

10
- 8 FEB 1975
RECEIVED
BUREAU OF
PHARMACEUTICALS

Acido 15 α -hidroxi-9-oxo-4-oxa-1,4-inter-orto-fenilen-
-2,3-dinor-13-trans-prostenoico racémico

5 Análogamente al Ejemplo 3 a partir de éster etílico de ácido (5RS,3''SR)-1- β '-(2''-etoxicarbonil-fenoxi)-propil-2-oxo-5- β '''-(2''''-tetrahidropirani-
niloxi)-trans-1''-octenil-7-ciclopentancarboxílico.

RMN (CDCl₃): 6,8 - 8,2 ppm (4H, Multiplete)

6,4 ppm (2H, Singulete)

5,7 ppm (2H); 4,2 ppm (3H)

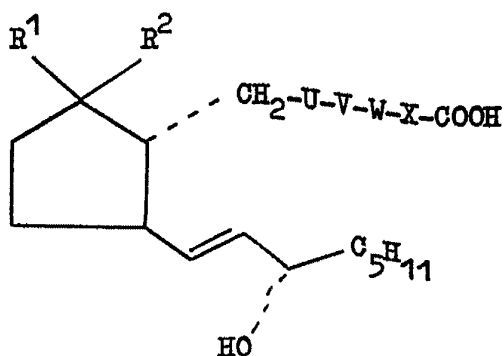
REIVINDICACIONES

10

1a.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos, no presentes en la naturaleza de la fórmula general I

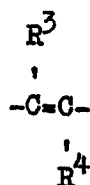
31-1-75.

10
 -8 FEB 1975
 NIX 800

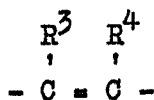


(I)

en la cual R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno o en cada caso hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo R^1 y R^2 diferentes; U significa un grupo $(CH_2)_m$, en donde m significa 0 a 5, un grupo



5 en donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo

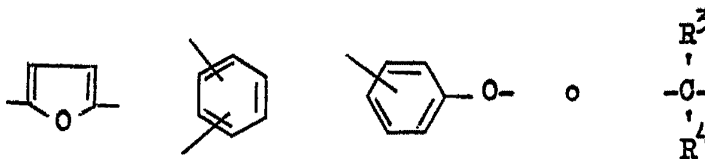


10 en donde R^3 y R^4 son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, pero ambos no pueden ser al mismo tiempo hidrógeno, cuando V

31-1-75.

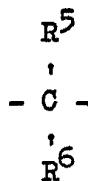


y W representan en cada caso un enlace simple y X = $(CH_2)_{1-3}$; V significa un enlace simple, oxígeno o un radical de las fórmulas



5

en donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono; W significa un enlace simple o un radical de la fórmula



10

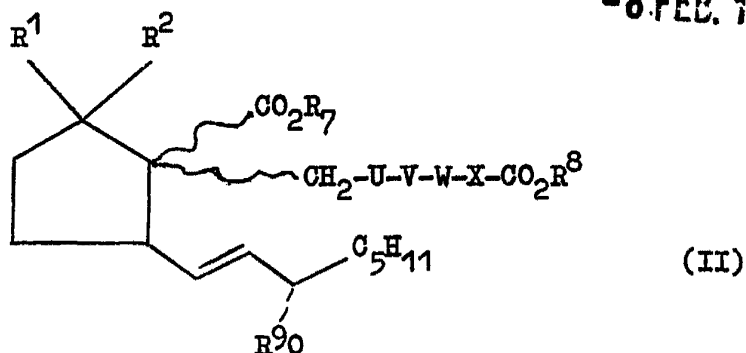
en donde R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y significan hidrógeno o alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono; X significa un grupo $(CH_2)_m$, en donde m significa 0 a 5; y sus sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caracterizado porque a) con un compuesto de la fórmula general II

31-1-75.

A handwritten signature or set of initials, possibly 'ZS', written in ink.

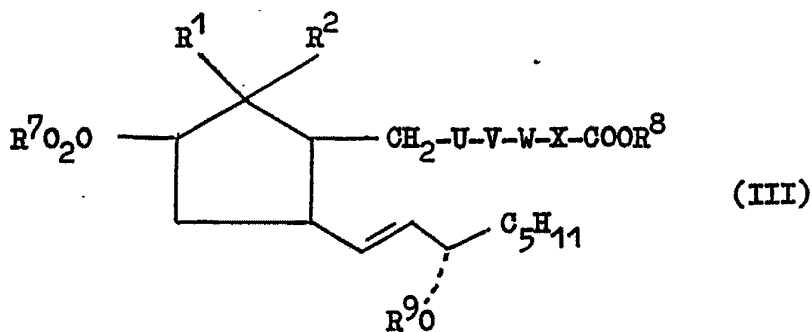


8 FEB. 1975



5 en donde U, V, W y X tienen los significados antedichos; y R¹ y R² significan conjuntamente oxígeno; R⁷ significa alcoholillo con 1 a 5 átomos de carbono; R⁸ significa alcoholillo con 1 a 5 átomos de carbono; R⁹ significa alcoholillo eventualmente sustituido con hasta 20 átomos de carbono, arilo, cicloalcoholillo con 5 a 8 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazado un grupo CH₂ por un átomo de oxígeno, se lleva a cabo una retrocondensación según Dieckmann, y el producto de reacción de la fórmula general III

10



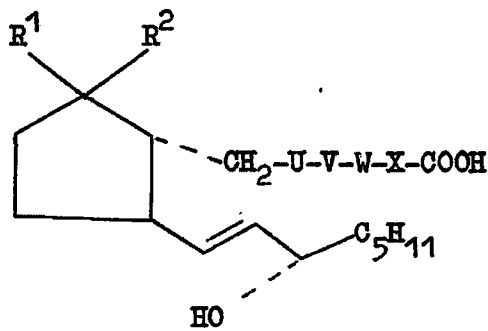
31-1-75.



-8 FEB 1975

en que los radicales R^1 , R^2 , R^7 , R^8 y R^9 así como U, V, W y X tienen los mismos significados que en la fórmula II, es sometido a una saponificación alcalina, a una decarboxilación y a un desdoblamiento de éter, obteniéndose se compuestos de la fórmula general Ia

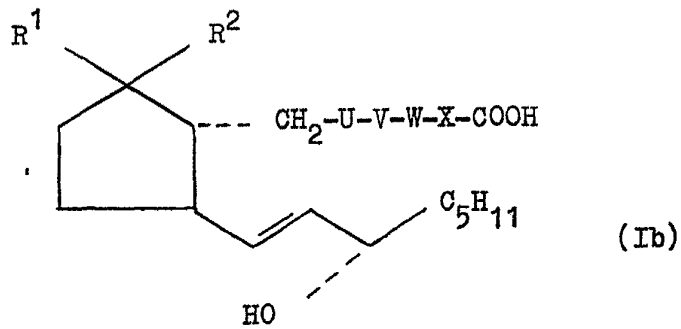
5



en la que R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno y U, V, W y X tienen los significados anteriores, o sus sales con bases orgánicas e inorgánicas; o b) un compuesto de la fórmula general Ia es reducido con un hidruro metálico complejo para formar un compuesto de la fórmula general Ib

10

31-1-75.



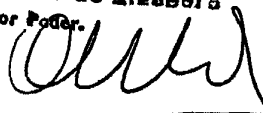
5 en la que R^1 y R^2 significan en cada caso hidrógeno o hidroxilo, siendo R^1 y R^2 diferentes y teniendo U, V, W y X los significados antedichos, y los productos de reacción se transforman eventualmente en los ácidos libres o en las sales.

2ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos, no presentes en la naturaleza.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. JUNIO 1976
P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.


10.6.76
IAG/