

PATENTE DE INVENCION

=====
ICI CASE PH.26938-SPAIN.

436832

Inl. Cl^a: 007C 177/00 // A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANOICO

=====

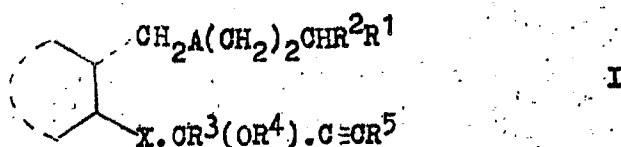
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad
británica, residente en Imperial Chemical House,
Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

=====

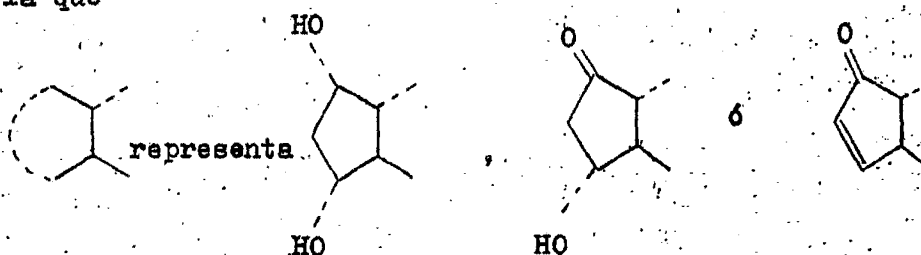
Esta invención se relaciona con un procedimiento
para preparar nuevos derivados del ácido prostanoico que
poseen actividad luteolítica. Por lo tanto, los nuevos com-
puestos son ventajosos cuando se utilizan como anticoncep-
5 tivos o para la inducción del parto o para controlar el ciclo

del estro en animales. Los compuestos pueden ser también
útiles para terminar prematuramente el embarazo, como hipoten-
sivos, para la liberación del broncoespasmo y como inhi-
bidores de la agregación de plaquetas sanguíneas o de la
secreción gástrica.

Según la invención, se proporciona un derivado de
ácido prostanoico de fórmula:



en la que



R^1 es un radical carboxi o hidroximetilo o un radical alcoxi-
carbonilo o alcóximetilo de 2 a 12 átomos de carbono, R^2 , R^3
y R^4 son cada un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de
1 a 5 átomos de carbono, A es un radical etileno o vinileno,
X es un radical etileno o trans-vinileno y R^5 es un radical
fenilo o naftilo que está insustituido o sustituido por ra-
dicales alquilo, alcoxi o haloalcoxi, cada uno de ellos con
1 a 5 átomos de carbono, átomos de halógeno o radicales hi-
droxi o tetrahidropiran-2-iloxi, y para aquellos compuestos
en donde R^1 es un radical carboxi, las sales de adición de
ácido de los mismos farmaceutica o veterinariamente acepta-
bles.

Un valor adecuado para R^1 , cuando éste es un radical

alcoxicarbonilo de 2 a 12 átomos de carbono, es por ejemplo un radical metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, butoxycarbonilo o n-deciloxy-carbonilo, más particularmente un radical alcoxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono y un valor adecuado para R^1 cuando éste representa un radical alcoximetilo de 2 a 12 átomos de carbono es, por ejemplo, un radical metoximetilo, etoximetilo, butoximetilo o n-deciloxy-metilo, más particularmente un radical alcoximetilo de 2 a 5 átomos de carbono.

5

Un valor adecuado para cualquiera de los radicales R^2 , R^3 ó R^4 , cuando representa un radical alquilo, es, por ejemplo, un radical metilo o etilo.

10

Un valor adecuado para un sustituyente halogenado en R^5 es, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo, yodo o fluor, especialmente un átomo de cloro o fluor, un radical haloalquilo adecuado es, por ejemplo, un radical fluoralquilo, en especial un radical trifluormetilo, y un valor adecuado para un sustituyente alquilo o alcoxi en R^5 es, por ejemplo, un radical alquilo o alcoxi de 1 ó 2 átomos de carbono, particularmente un radical metilo o metoxi. El radical R^5 contiene preferiblemente no más de dos de tales sustituyentes.

15

20

Una sal de adición de base farmacéutica o veterinariamente aceptable, adecuada, es, por ejemplo, una sal de amonio, de alquilamonio conteniendo de 1 a 4 radicales alquilo cada uno de ellos con 1 a 6 átomos de carbono, alcanolamonio conteniendo de 1 a 3 radicales 2-hidroxi-etilo, ó de metal alcalino, por ejemplo una sal de trietilamonio, etanolamonio, dietanolamonio, sodio o potasio.

25

30

Podrá observarse que los compuestos de fórmula I

5 contienen por lo menos 3 átomos de carbono asimétricos, especialmente los dos átomos de carbono en los cuales las cadenas laterales están unidas al anillo (la estereoquímica relativa en éstos dos átomos de carbono es fija) y el átomo de carbono del grupo $OR^3(OR^4)$ en la cadena lateral inferior.

10 Además, otros tres átomos de carbono pueden estar sustituidos asimétricamente, de modo que resulta claro que todos los compuestos de la invención pueden existir en al menos dos formas ópticamente activas. Debe entenderse que las propiedades útiles de los racematos descritos en ésta Memoria, pueden estar presentes para diferir grados en los isómeros ópticos y que esta invención se relaciona a la forma racémica de compuestos de fórmula I y con cualquier forma ópticamente activa que muestre las mismas propiedades útiles, constituyendo una materia de conocimiento general la forma

15 en que pueden obtenerse las formas ópticamente activas y determinarse sus propiedades biológicas. Igualmente, debe entenderse que la invención se relaciona tanto con los epímeros C-15, es decir epímeros en el átomo de carbono $OR^3(OR^4)$ de la cadena lateral inferior.

20

25 En un grupo preferido de compuestos, R^1 es un radical carboxi, hidroximetilo o metoxicarbonilo; R^2 y R^4 son átomos de hidrógeno, R^3 es un átomo de hidrógeno o un radical metilo y R^5 es un radical fenilo que está insustituido o sustituido por un átomo de cloro o fluor, o un radical metilo, metoxi, trifluormetilo, hidroxilo ó tetrahidropiran-2-iloxi, y un grupo particularmente preferido que comprende aquellos compuestos en donde R^5 es un radical fenilo, 2-, 3- ó 4-clorofenilo, 2-, 3- ó 4-fluorfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2- ó 3-tolilo, 3-hidroxifenilo ó 3-(tetrahidropiran-2-

30

-iloxi)fenilo.

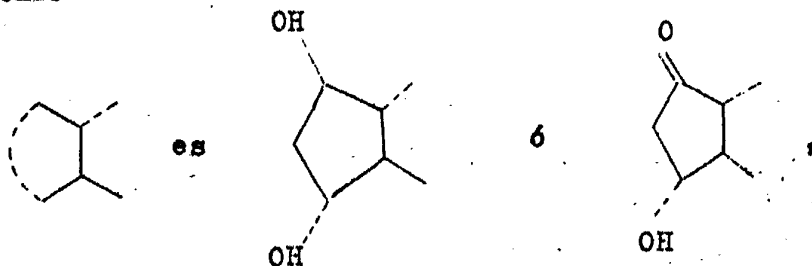
5 Otros grupos preferidos comprenden aquellos compuestos en donde R^1 es un radical carboxi o alcoxicarbonilo como anteriormente se ha indicado, aquellos compuestos en donde R^1 es un radical hidroximetilo y aquellos compuestos en donde R^1 es un radical alcóximetilo como antes se ha indicado, cada uno en combinación con cualquiera de las definiciones de R^5 antes indicadas.

10 Otros grupos preferidos comprenden aquellos compuestos en donde R^2 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno y R^3 es un átomo de hidrógeno o un radical metilo, en combinación con cualquiera de las definiciones de R^5 y R^1 antes indicadas.

15 Otros grupos preferidos comprenden aquellos compuestos en donde A es un radical etileno o cis-vinileno, cada uno en combinación con cualquiera de las definiciones de R^5 , R^1 y R^2 , R^3 y R^4 antes indicadas.

20 Otros grupos preferidos comprenden aquellos compuestos en donde X es un radical etileno o trans-vinileno, cada uno en combinación con cualquiera de las definiciones de R^5 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A antes indicadas.

Otros grupos preferidos comprenden aquellos compuestos en donde



25 cada uno en combinación con cualquiera de las definiciones de

R^5 , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , A y X antes indicados.

Compuestos preferidos en particular de la invención son: ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-17-fenil-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-17-fenil-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inobato de metilo, ácido 17-(3-fluorfenil)- $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, ácido 17-(3-fluorfenil)- $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-15-metil-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, ácido 17-(4-fluorfenil)- $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-17-(2-tolil)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-17-(3-hidroxifenil)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-17- $\sqrt{3}$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, ácido 17-(2-clorofenil)- $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-18,19,20-trinorprost-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-17-(3-trifluormetilfenil)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, ácido $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-17-(3-tolil)-18,19,20-trinorprost-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, y ácido 17-(3-fluorfenil)- $9\alpha, 11\alpha, 15$ -trihidroxi-18,19,20-trinorprost-5-cis-en-16-inoico, en especial los primeros cuatro compuestos.

El procedimiento para preparar los nuevos derivados de ácido prostanóico de la invención comprende:

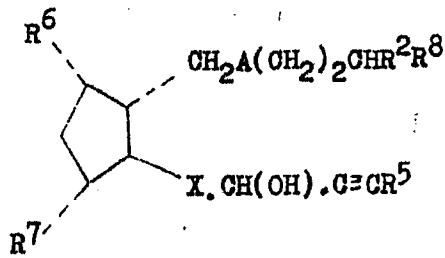
(a) para aquellos compuestos en donde  representa



, R^1 es un radical carboxi y R^3 y R^4 son cada

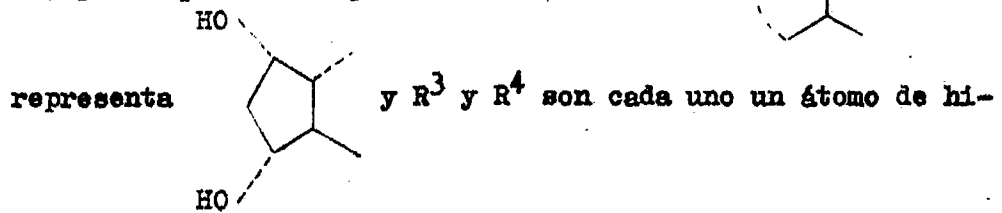
uno un átomo de hidrógeno, la hidrólisis bajo condiciones

básicas de un compuesto de fórmula:

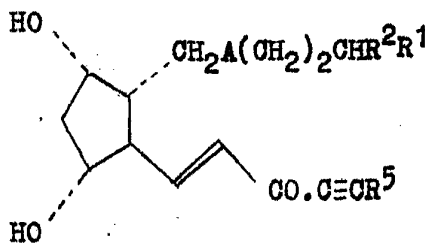


5 en la que R^2 , R^5 , A y X se definen como anteriormente, R^6 es un radical aciloilo de hasta 15 átomos de carbono, por ejemplo un radical 4-fenilbenzoiloilo, R^7 es un radical hidroxi o un radical aciloilo de hasta 15 átomos de carbono, por ejemplo, un radical 4-fenilbenzoiloilo y R^8 es un radical alcocarbonilo de 2 a 12 átomos de carbono, por ejemplo un radical metocarbonilo, por ejemplo utilizando carbonato potásico o hidróxido potásico en un disolvente, tras lo cual y si se desea una sal, el producto se hace reaccionar con una base; o

(b) para aquellos compuestos en donde



15



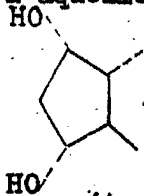
en donde R^1 , R^2 , R^5 , A^1 y A^2 se definen como anteriormente, con, por ejemplo, borohidruro de zinc, tri-isopropóxido de aluminio, isopropóxido de di-isoborniloilo-aluminio o boro-

hidruro sódico; o

(c) para aquellos compuestos en donde

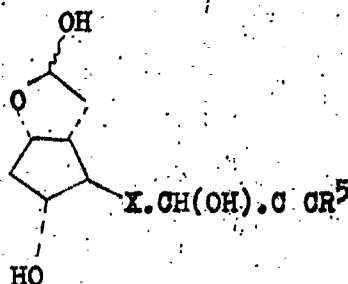


representa



R^1 es un radical carboxi y R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno, la reacción de un lactol de fórmula:

5

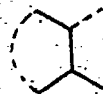


IV

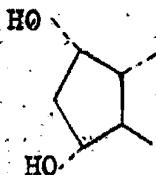
en la que R^5 y X se definen como anteriormente, con una sal de fosfonio de fórmula $(C_6H_5)_3P^+(CH_2)_3CHR^2COOH.Br^-$ en donde R^2 se define como anteriormente, en presencia de una base fuerte, por ejemplo butil-litio o metano-sulfinilmetil-sodio, tras lo cual, si se desea preparar una sal, se hace reaccionar el producto con una base; o

10

(d) para aquellos compuestos en donde

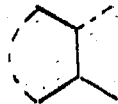


representa

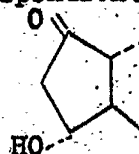


, la reducción del compuesto correspondiente

de la invención en donde



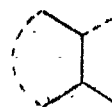
representa



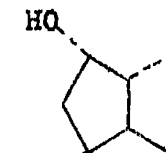
15

por ejemplo con un hidruro de metal complejo, por ejemplo un hidruro de tri(alquilo inferior)litio, tal como hidruro de tri-n-butil-litio o un borohidruro, tal como borohidruro sódico; o

(e) para aquellos compuestos en donde



representa

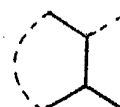


, R¹ es un radical carboxi o alcoxi

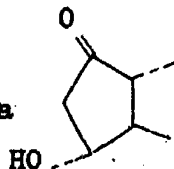
carbonilo, R³ es un radical alquilo y R⁴ es un átomo de hidrógeno, la reacción de una enona de fórmula III en donde R², R⁵

5

y A se definen como anteriormente y R¹ tiene el significado establecido un poco más arriba, con una cantidad equivalente de un haluro de alquilmagnesio que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo un bromuro o yoduro de alquilmagnesio; o (f) para aquellos compuestos en donde



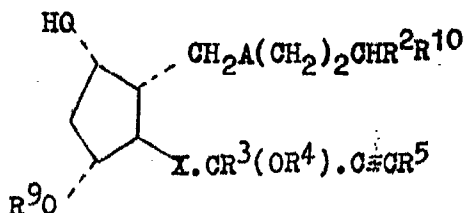
representa



y R³ es un radical alquilo, la oxidación de un compuesto de fórmula:

10

en la que R², R⁵ y A se definen como anteriormente, R³ tiene el significado indicado inmediatamente antes, R⁴ es un radical alquilo o un radical de fórmula R⁹ en donde R⁹ es un radical trialquilsililo, por ejemplo un radical dimetil-t-butilsililo, y R¹⁰ es un radical alcóxicarbonilo o un radical trialquilsililoxycarbonilo, por ejemplo un radical dimetil-t-butilsililoxycarbonilo, con, por ejemplo, un complejo de trióxido de cromo/piridina en dicloruro de metileno; o



15

en la que R², R⁵ y A se definen como anteriormente, R³ tiene el significado indicado inmediatamente antes, R⁴ es un radical alquilo o un radical de fórmula R⁹ en donde R⁹ es un radical trialquilsililo, por ejemplo un radical dimetil-t-butilsililo, y R¹⁰ es un radical alcóxicarbonilo o un radical trialquilsililoxycarbonilo, por ejemplo un radical dimetil-t-butilsililoxycarbonilo, con, por ejemplo, un complejo de trióxido de cromo/piridina en dicloruro de metileno; o

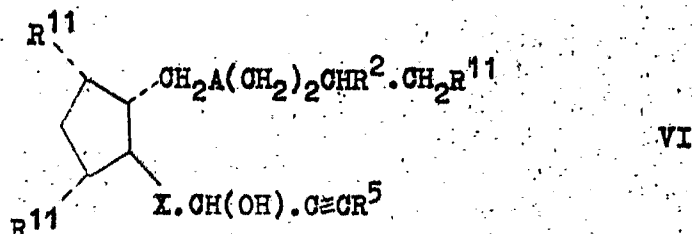
20

(g) para aquellos compuestos en donde R⁴ es un radical alquilo, la reacción de un compuesto de fórmula I en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno, con un haluro de alquilo, por ejemplo un yoduro de alquilo, en presencia de una base fuerte, por

ejemplo hidruro sódico; o

(h) para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical alcoxi-carbonilo, la reacción de un derivado de ácido prostanóico de fórmula I, en donde R^1 es un radical carboxi, con un diazoalcano de 1 a 11 átomos de carbono, o una sal del mismo, por ejemplo una sal de sodio o plata, con un haluro de alquilo de 1 a 11 átomos de carbono, por ejemplo un yoduro o bromuro de alquilo; o

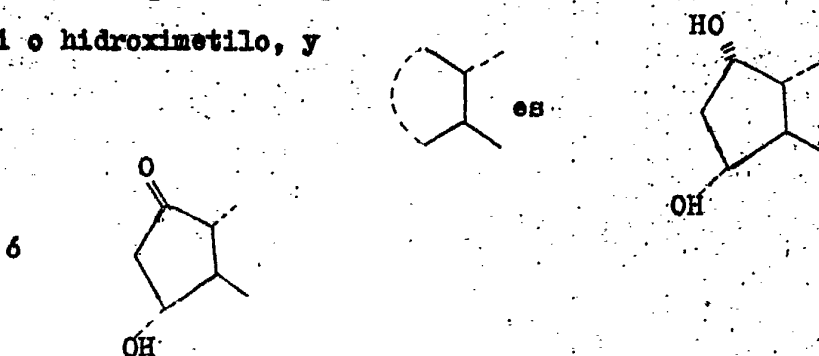
(i) para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical hidroximetilo, la hidrólisis de un compuesto de fórmula:



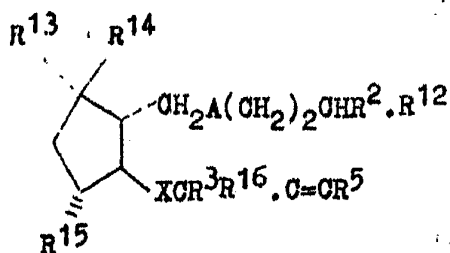
en donde R^2 , R^5 , A y X se definen como anteriormente y R^{11} es un radical ariloxi de hasta 15 átomos de carbono, por ejemplo un radical 4-fenilbenzoiloxi, con por ejemplo un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato potásico en metanol; o

(j) para aquellos compuestos en donde A es un radical trans-vinileno, la separación de una mezcla de un compuesto de fórmula I en donde A es un radical cis-vinileno y el compuesto correspondiente de fórmula I en donde A es un radical trans-vinileno, por medios convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada o por cromatografía; o

(k) para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical carboxi o hidroximetilo, y

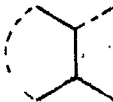



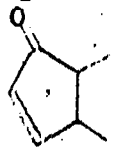
la hidrólisis de un tetrahidropiraniléter de fórmula:



VII

en donde R^2 , R^3 , R^5 , A y X se definen como anteriormente, R^{12} es un radical carboxi o hidroximetilo, R^{13} es un radical hidroxilo o tetrahidropiran-2-iloxi y R^{14} es un átomo de hidrógeno o R^{13} y R^{14} forman conjuntamente un radical oxo, y R^{15} y R^{16} son cada uno un radical hidroxilo o tetrahidropiran-2-iloxi, a condición de que el compuesto VII, contenga por lo menos un radical tetrahidropiran-2-iloxi, con un ácido, por ejemplo ácido acético; o

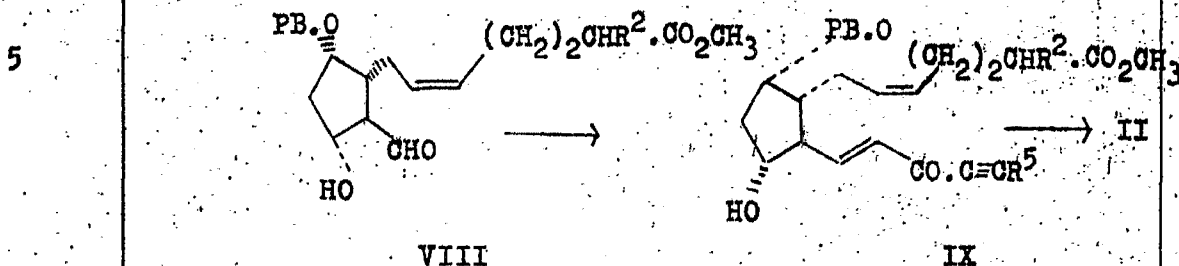
(1) para aquellos compuestos en donde  representa.

la deshidratación de un compuesto de fórmula I en donde  representa , por ejemplo con

una carbodiimida sustituida en presencia de una sal de cobre, por ejemplo N,N'-díciclohexilcarbodiimida en presencia de cloruro cúprico.

Se puede obtener un material de partida de fórmula II en donde A es un radical cis-vinileno, R^6 es un radical 4-fenilbenzoiiloxi, R^7 es un radical hidroxilo, R^8 es un radical metoxicarbonilo y R^2 es un átomo de hidrógeno, haciendo reaccionar el éster conocido 7-(2 β -formil-3 α -hidroxil-5 α -(4-fenilbenzoiiloxi)ciclo-pent-1 α -il)-hept-5-cis-enoato de metilo (VIII) con un fosfonato $(CH_3O)_2PO.CH_2COC\equiv CR^5$ en presencia de

una base fuerte, o un fosforano $\text{ph}_3\text{P:CHCOOC}\equiv\text{CR}^5$, para dar una enona IX que, tras la reducción con borohidruro de zinc, triisopropóxido de aluminio o isopropóxido de di-isobutil-aluminio, proporciona el material de partida requerido II.



PB = 4-fenilbenzoilo.

10 Los materiales de partida de fórmula II en donde R^6 es un radical ariloxi distinto a 4-fenilbenzoiloxi o en donde R^8 es distinto a un radical metoxicarbonilo y R^7 es un radical hidroxilo y R^2 es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse de forma análoga a partir de análogos adecuados del éster VIII, cuyos análogos se preparan de un modo completamente similar al VIII mismo.

15 Los materiales de partida de fórmula II en donde R^7 es un radical hidroxilo y R^2 es un radical alquilo, se pueden preparar similarmente a partir de análogos de VIII que contienen un sustituyente alquilo en el átomo de carbono alfa con respecto al éster metilo, cuyos análogos se preparan de un modo similar a VIII mismo.

20 Los materiales de partida de fórmula II en donde R^7 es un radical hidroxilo y A es un radical etileno, pueden prepararse de un modo similar a partir del éster conocido, 7- β -formil-3 α -hidroxilo-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 α -11/-heptanoato de metilo, a partir de ésteres alifáticos superiores análogos y a partir de análogos que contienen un sustituyente.

25

alquilo en el átomo de carbono alfa con respecto al éster metilo.

5 El material de partida de fórmula II en donde R^7 es un radical hidroxilo y X es un radical etileno se pueden obtener llevando a cabo la reducción de la enona IX o un análogo de la misma, en donde A es un radical etileno, o que contiene un sustituyente alquilo en C-2, con borohidruro sódico.

10 Los materiales de partida de fórmula II en donde R^7 es un radical aroiloxi, pueden prepararse similarmente a partir de los ésteres conocidos, 7- $\sqrt{2}$ (β -formil-3 α ,5 α -di(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 α -il)/hept-5-cis-enoato de metilo, y el correspondiente heptanoato, o a partir de análogos del mismo de fórmula II en donde R^2 es un radical alquilo, R^6 y R^7 son radicales aroiloxi distintos al radical 4-fenilbenzoiloxi o R^8 es un radical alcoxicarbonilo distinto a un radical metoxicarbonilo, cuyos análogos se preparan de un modo totalmente similar a los ésteres conocidos.

15 Un material de partida de fórmula III en donde R^1 es un radical metoxicarbonilo, R^2 es un átomo de hidrógeno y A es un radical cis-vinileno, pueden obtenerse a partir del éster conocido, 7- $\sqrt{2}$ (β -formil-3 α ,5 α -dihidroxociclopent-1 α -il)/hept-5-cis-enoato de metilo, por conversión a una enona y ulterior reducción de la enona en la forma descrita anteriormente para compuestos similares. Se pueden obtener de un modo similar otros materiales de partida III en donde R^2 es un radical alquilo, a partir de los análogos adecuados del éster conocido, y los análogos se preparan de una forma completamente similar al éster conocido. Los materiales de partida III en donde A es un radical etileno se pueden obtener similarmente a partir de análogos del éster conocido en donde A es un

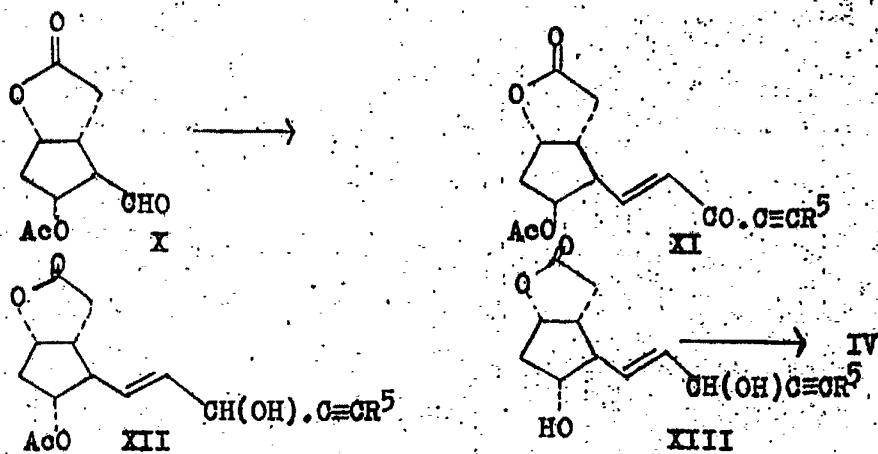
20

25

30

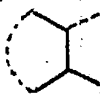
radical etileno, cuyos análogos pueden prepararse similarmente al éster conocido, pero a partir de un precursor hidrogenado.

Los lactoles de fórmula IV en donde X es un radical trans-vinileno, usados como materiales de partida en el proceso (c) de la invención, se pueden obtener por reacción del aldehído conocido X, (Ac = acetilo ó 4-fenilbenzoilo) con un fosfonato de fórmula $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{PO}\cdot\text{CH}_2\text{CO}\cdot\text{C}\text{OR}^5$ o un fosforano de fórmula $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{CHCO}\cdot\text{C}\text{OR}^5$ para dar una enona XI. La enona XI se reduce con borohidruro de zinc, triisopropóxido de aluminio o isopropóxido de di-isoborniloxi-aluminio al correspondiente enol XII, se hidroliza el grupo acilo protector con carbonato potásico en metanol para dar la lactona XIII y esta última se reduce con hidruro de di-isobutil-aluminio al lactol IV requerido.

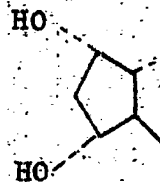


Los lactoles de fórmula IV en donde X es un radical etileno, pueden prepararse similarmente, utilizando borohidruro sódico para la reducción de la enona XI.

El material de partida de fórmula V puede obtenerse por xililación selectiva de un compuesto de la invención de fórmula I en donde



representa

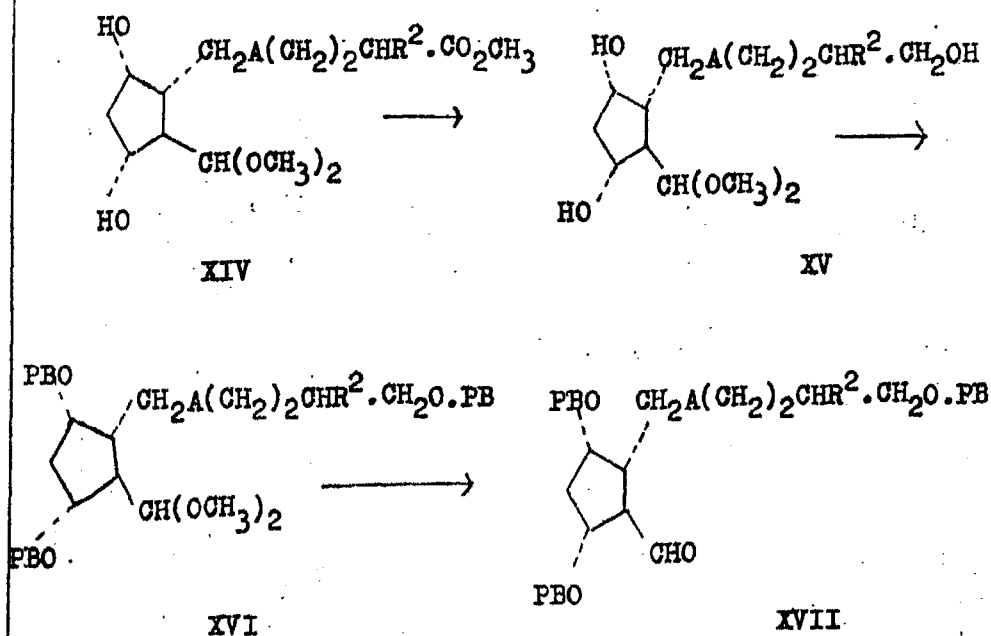


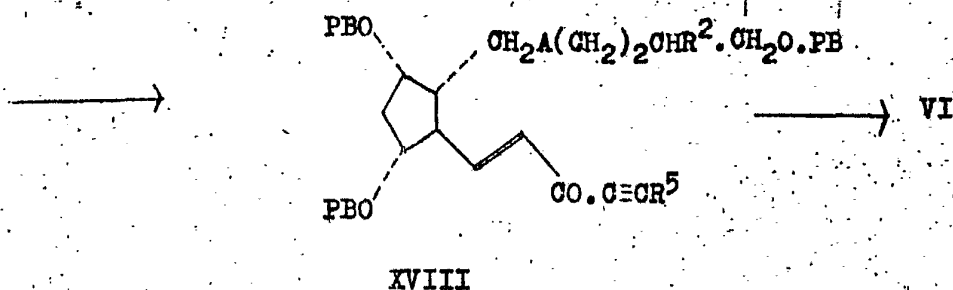
R¹ es un radical carboxi o alcoxicarbonilo y R³ es un radical alquilo, con por ejemplo una trialquilsililamida, por ejemplo (diethylamino)dimetil-t-butilsilano.

5 El material de partida de fórmula VI se puede preparar por reducción con hidruro de litio-aluminio del triol XIV a un triol XV, el cual está protegido como el tris(4-fenilbenzoato éster) XVI. El grupo acetal se hidroliza selectivamente al aldehído XVII, el cual se hace reaccionar con un fosfonato o fosforano como se ha descrito anteriormente para dar
10 la enona XVIII, cuya reducción, por ejemplo con isopropóxido de di-isoborniloxi-aluminio, proporciona el material de partida VI.

15 Los materiales de partida VI correspondientes en donde A es etileno, se pueden obtener por los métodos generales antes descritos.

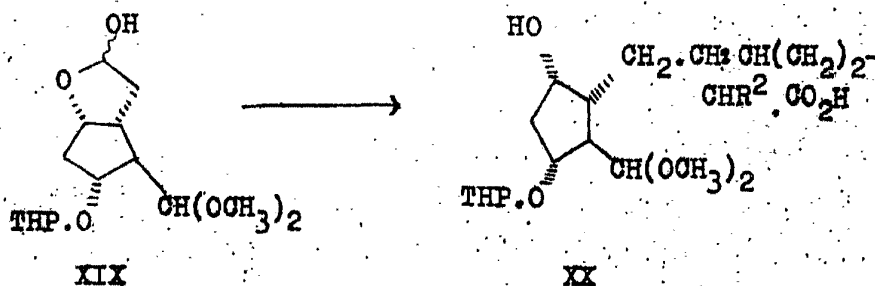
La mezcla de compuestos en donde A es cis-vinileno y compuestos en donde A es trans-vinileno, utilizado como material de partida para el proceso (j),





PB = 4-fenilbenzoilo.

se puede obtener utilizando n-butil-litio como base fuerte en la reacción del lactol conocido XIX con un fosfonato o fosforano como antes se ha descrito, para dar una mezcla de isómeros cis y trans del compuesto XX. La mezcla cis-trans de compuestos XX se convierte luego al material de partida cis-trans requerido del mismo modo que se conoce para convertir el compuesto cis XX al correspondiente compuesto cis de fórmula I.

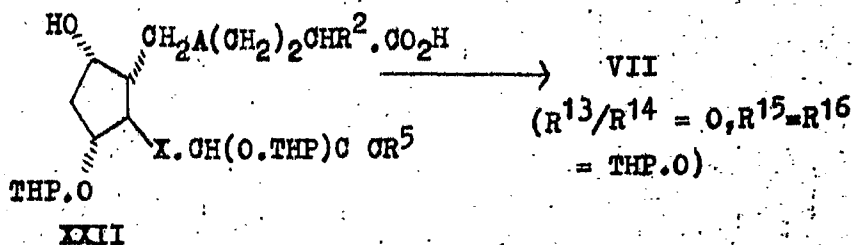
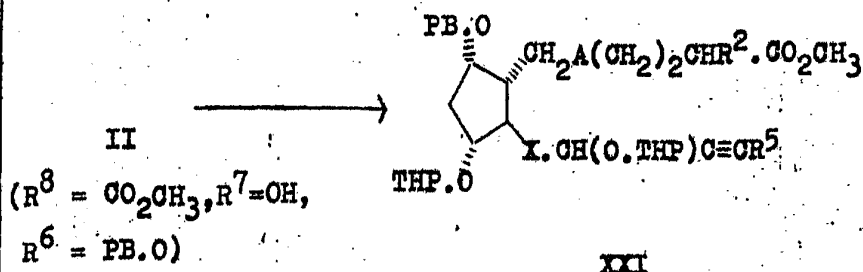


THP = tetrahidropiran-2-ilo.

Los materiales de partida de fórmula VII en donde R^{12} es un radical carboxi, R^{13} y R^{14} forman conjuntamente un radical oxo y R^{15} y R^{16} son cada uno un radical tetrahidropiran-2-iloxi, pueden prepararse haciendo reaccionar un material de partida de fórmula II en donde R^8 es un radical metoxicarbonilo, R^7 es un radical hidroxilo y R^6 es un radical 4-fe-

nilbenzoilo, con dihidropirano, para dar un bis(tetrahidropiranoéter) XXI, el cual se hidroliza con hidróxido potásico al hidroxí ácido XXII el cual se oxida con reactivo de Jones para dar el material de partida requerido VII.

5



THP = tetrahidropirano-2-ilo

PB = 4-fenilbenzoilo

10

Los materiales de partida de fórmula VII en donde R¹² es un radical hidroximetilo, R¹⁴ es un átomo de hidrógeno y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno un radical tetrahidropirano-2-il-oxi pueden prepararse a partir de un compuesto de la invención de fórmula I en donde R¹ es un radical carboxi o alcoxi-carbonilo por reacción del mismo con 2,3-dihidropirano, para dar respectivamente un derivado tris- o tetraquis-tetrahidropirano, el cual se reduce con hidruro de litio-aluminio al material de partida VII requerido.

15

Naturalmente, debe entenderse que se puede obtener un compuesto ópticamente activo de la invención bien resolviend

do el racemato correspondiente o bien llevando a cabo las secuencias de reacción antes descritas a partir de un intermediario ópticamente activo.

5 Como antes se ha indicado, los compuestos de la invención poseen propiedades luteolíticas y, en particular, son más activos como agentes luteolíticos y menos activos como es-
10 timulantes del músculo liso que las prostaglandinas de origen natural. Así, por ejemplo, los epímeros 9-15 mezclados, 9α , 11α , 15-trihidroxi-17-fenil-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, es aproximadamente 50-100 veces tan activo como la prostaglandina $E_2\alpha$ natural como agente luteolítico en hamsters (dosis subcutánea) pero solo posee aproximadamente un décimo de la actividad estimulante del músculo liso. No se ha observado ninguna indicación de toxicidad en mamíferos a las dosis mínimas luteolíticamente eficaces con cualquiera de los compuestos ejemplificados.

15 Cuando un compuesto de la invención se ha de utilizar para la inducción del parto, se utiliza del mismo modo conocido para la prostaglandina E_2 de origen natural, es decir
20 administrando una solución estéril, sustancialmente acuosa, que contiene de 0,01 a 10 $\mu\text{g/ml}$, preferiblemente de 0,01 a 1 $\mu\text{g/ml}$ del compuesto, por infusión intravenosa o por infusión extra-amniótica o intra-amniótica transcervical hasta iniciarse el parto. Igualmente, para esta finalidad, los compuestos
25 de la invención se pueden usar en combinación, o concurrentemente, con un estimulante uterino, por ejemplo oxitocin, del mismo conocido para las prostaglandinas naturales en combinación, o simultáneamente, con oxitocin para la inducción del parto.

30 Cuando se ha de utilizar un compuesto de la inven-

5 ción para controlar el ciclo del estro en animales, por ejemplo vacas o caballos, dicho compuesto se utiliza del mismo modo que los derivados de prostaglandina conocidos como I.G.I. 80996 y I.G.I. 81008 ("Equimate" - marca registrada) para esta finalidad. Los compuestos se pueden utilizar para este fin en combinación, o simultáneamente, con una gonadotropina, por ejemplo gonadotropina de suero de yegua preñada (PMSG) o gonadotropina coriónica humana (HCG) para acelerar el inicio del siguiente ciclo.

10 Por consiguiente, y según otra característica de la invención, se proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un derivado de ácido prostanoico de fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable.

15 Las composiciones pueden tener la forma adecuada para la administración oral, por ejemplo tabletas o cápsulas, una forma adecuada para inhalación, por ejemplo un aerosol o una solución apropiada para pulverización, una forma adecuada para infusión, por ejemplo soluciones o suspensiones estériles, sustancialmente acuosas u oleosas, o en forma de supositorios, adecuados para su empleo anal o vaginal.

20 Las composiciones de la invención se pueden preparar por medios convencionales y pueden contener los excipientes ya tradicionales.

25 La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos. En todos los ejemplos los valores R_p se refieren a placas de gel de sílice suministradas comercialmente por Merck de Darmstadt y las manchas fueron visualizadas bien por fluorescencia bajo radiación ultravioleta, bien por exposición a vapor de yodo o bien por pulverización de

30

las placas con una solución de nitrato de amonio-sodio en ácido sulfúrico y calentamiento. Las soluciones orgánicas fueron secadas con sulfato de magnesio anhidro.

EJEMPLO 1

5 Una solución de 58 mg del enol, 15-hidroxi-17-fenil-9 α ,11 α -di(4-fenilbensoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, en 2,5 ml de etanol anhidro y 1 ml de dicloruro de metileno, se agita con 40 mg de carbonato potásico anhidro en polvo durante 66 horas, a
10 temperatura ambiente, bajo argón. La solución se filtra y el filtrado se purifica por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar los epimeros C-15 de 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-17-fenil-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, R_f =
15 0,20 y 0,27. El espectro r.m.n. en deuterocloroformo, muestra las siguientes absorciones características (valores δ):

7,2 - 7,8, 5H, multiplete, protones aromáticos;

5,76 - 5,9, 2H, protones trans-olefínicos,

5,2 - 5,7, 2H, protones cis-olefínicos,

20 5,1, 1H, C-15 protón.

El espectro de masa para el derivado tri(trimetil-sililo) muestra M^+ = 614.3279 (calculado para $C_{33}H_{54}O_5Si_3$ = 614.3279).

25 El enol citado como material de partida en el proceso anterior se puede preparar como sigue:

Se añade N-butil-litio (13,5 ml de una solución 2,29 M en hexano) gota a gota a una solución agitada de 3,84 g de metilfosfonato de dimetilo en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro a -78 $^{\circ}$ bajo argón. Después de 15 minutos, se añade
30 una solución de 2,5 g de fenilpropilato de etilo en 20 ml de

tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a -78°C , se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas, tras lo cual se ajusta el pH a 5 por adición de ácido acético glacial. El tetrahidrofurano se evapora a temperatura ambiente bajo presión reducida y el residuo se distribuye entre agua y éter dietílico. La capa de éter dietílico se separa, se lava con agua y se seca y el disolvente se evapora. La cromatografía del producto en bruto sobre gel de sílice MFC (75 g) eluyendo con éter dietílico/acetato de etilo (9:1) proporciona fenilpropiolato de etilo sin reaccionar, y la ulterior elución con éter dietílico/acetato de etilo (1:1) proporciona 2-oxo-4-fenilbut-3-inil-fosfonato como un aceite, $R_f = 0,28$ (acetato de etilo). El espectro r.m.n. en deuterocloroformo, muestra las siguientes absorciones (valores δ):

3,45, 2H, doblete, $\begin{matrix} \text{>} \\ \text{>} \end{matrix} \text{P-OH}_2\text{CO-}$
3,90, 6H, doblete, $-\text{CH}_2\text{PO}(\text{OOH}_3)_3$
7,3 - 7,8, 5H, protones aromáticos.

Se añaden 0,6 ml de hidróxido sódico acuoso 1N a una solución de 265 mg de 2-oxo-2-(feniletinil)-fosfonato de dimetilo y 195 mg de 7- $\sqrt{2}$ (β -formil- $3\alpha,5\alpha$ -di(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent- 1α -il/hept-5-cis-enoato de metilo en una mezcla de 10 ml de tolueno y 2 ml de 2-metil-propan-2-ol, bajo argón, a 0°C , y la solución se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 66 horas. Se añade ácido acético glacial para dar un pH de 4,5. La mezcla se distribuye entre acetato de etilo y salmuera, se separa la solución de acetato de etilo, se lava con más salmuera y se seca y los disolventes se evaporan. La cromatografía de capa preparativa del residuo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/tolueno (15:85),

proporciona (después de la extracción) la enona, 15-oxo-17-fenil-9 α ,11 α -di(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, como un aceite $R_f = 0,48$ (tolueno/acetato de etilo, 85:15). El espectro r.m.n. en deuterio-cloroformo, muestra las siguientes absorciones características (valores δ):

3,53, 3H, singlete, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$

5,2-5,6, 4H, multiplete, cis-olefínico, C-9 y C-11 protones.

6,4, 1H, doblete, C-14 protón.

Una solución de 155 mg de la enona en 7 ml de tolueno seco, se agita a temperatura ambiente bajo argón y se trata con isopropóxido de di-isoborniloxialuminio (1,71 ml de una solución 0,36M en tolueno). Después de 20 horas, la solución se distribuye entre acetato de etilo y salmuera, se separa la capa orgánica, se lava con salmuera y se seca y se evapora el disolvente. El residuo se tritura dos veces con pentano (2 x 10 ml), para separar isoborneol y dejar el enol requerido, insoluble en gasolina, 15-hidroxi-17-fenil-9 α ,11 α -di-(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, un aceite viscoso, $R_f = 0,24$ (tolueno/acetato de etilo 85:15),

El 7- β -formil-3 α ,5 α -di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclo-pent-1 α -il/hept-5-cis-enoato de metilo empleado en el proceso anterior, se puede preparar en la forma descrita en la Patente belga No. 807.161.

EJEMPLO 2

A una solución de 17-(3-fluorfenil)-15-hidroxi-9 α ,11 α -di(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis-13-trans-dien-16-inoato de metilo en bruto en 10 ml de metanol

y 5 ml de dimetoxietano, se añade una solución de 400 mg de hidróxido potásico en 2 ml de agua y la mezcla se agita durante 18 horas. El pH de la mezcla se ajusta entonces a 5 y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con salmuera, se secan luego (sulfato de magnesio) y el disolvente se evapora. El residuo se purifica por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice, por elución con 3 % de ácido acético en acetato de etilo, para dar los epímeros C-15 de ácido 17-(3-fluorfenil)-9 α , 11 α , 15-trihidroxi-18,19,20-trinorprosta-5-cis-13-trans-dien-16-inoico, $R_f = 0,50$ y $0,56$ (3 % de ácido acético en acetato de etilo). El espectro de masa mostró $M^+ = 690.3432$ (calculado para $C_{35}H_{59}O_5Si_4F = 690.3425$). El espectro rnm en deuteroacetona mostró las siguientes absorciones características (valores δ).

6,9 - 7,5, 4H, multiplete, protones aromáticos
5,7 - 5,86, multiplete, protones trans-olefinicos
5,14 - 5,7, multiplete, protones cis-olefinicos
5,02 - 5,1, multiplete, protón C-15
3,82 - 4,22, multiplete, protones C-9 y C-11
3,7 - 5,9, joroba amplia, 4 x -OH

11 protones,

El material de partida para el proceso anterior, se prepara repitiendo el proceso descrito en el ejemplo 1, utilizando 3-fluorfenilpropiolato de etilo en lugar de fenilpropiolato de etilo, para dar el 4-(3-fluorfenil)-2-oxobut-3-inilfosfonato de dimetilo, ($R_f = 0,33$ (acetato de etilo)). El espectro rnm en deuterocloroformo mostró las siguientes crestas características (valores δ).

7,0 - 7,45, 4H, multiplete, protones aromáticos,
 3,8, 6H, doblete (J = 12 Hz), 2 x $\overset{\text{O}}{\text{P}}-\text{OCH}_3$
 3,35, 2H, doblete (J = 22 Hz), $-\text{COCH}_2\text{P} \leq /$

y la correspondiente enona, 17-(3-fluorfenil)-15-oxo-9 α , 11 α -
 5 di(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprost-5-cis,13-trans-dien-
 -16-inoato de metilo ($R_p = 0,58$ (15 % de acetato de etilo en
 tolueno)). El espectro r.m.n. en deuterocloroformo mostró las
 siguientes crestas características (valores δ):

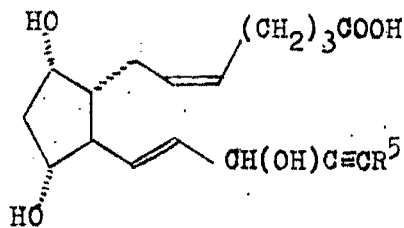
7,0 - 8,25 23 protones, multiplete, protones aromáticos más
 protón C-13

10 6,42, 1 protón, doblete (J = 16 Hz), protón C-14

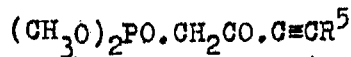
5,2 - 5,6, 4H, multiplete, protones cis-olefínicos,
 protón C-9 y protón C-11

3,52, 3H, singlete, $-\text{CO}_2\text{CH}_3 /$

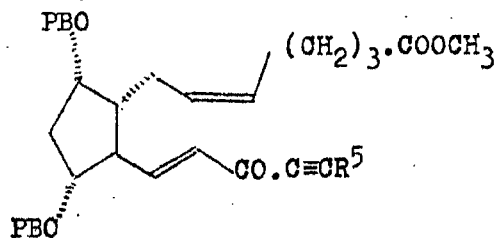
15 De un modo similar, utilizando el éster propílico
 adecuado como material de partida, se preparan los siguientes
 derivados de ácido prostánico de fórmula XXIII por vía de
 los fosfonatos de fórmula XXIV y las enonas de fórmula XXV:



XXIII



XXIV



XXV

R ⁵	Espectro de masa, M ⁺ (a)		R _F (b)	Posfona to R _F (c)	Enona R _F (d)
	Encontrado	Calculado			
4-tolilo	686.3623	686.3676	0,28/0,42	0,41	0,49 (e)
3-clorofenilo	706.3129	706.3104	0,35/0,42	0,41	0,70
2-clorofenilo	706.3069	706.3104	0,49/0,52	0,31	0,38
3-trifluorometilfenilo	740.3384	740.3393	0,48/0,57	0,34	0,56
2,4-diclorofenilo	740.2726	740.2740 ^r	0,52	0,42	0,56
3-tolilo	686.3677	686.3671	0,58/0,66	0,41	0,55
2-tolilo	686.3676	686.3671	0,45/0,59	0,39	0,64
4-fluorfenilo	690.3398	690.3425	0,40/0,79	0,40	0,52
3-metoxifenilo	702.3638	702.3624	0,29/0,36	0,34	0,33
3-(tetrahidropirán-2- iloxi)fenilo	772.4022	772.4043	0,43/0,50	0,29	0,40
2-fluorfenilo	690.3422	690.3425	0,48/0,53	0,31	0,49

(a) M⁺ para el derivado tetra-(trimetilsililo).

(b) sobre gel de sílice, elución con 3 % de ácido acético en acetato de etilo.

(c) sobre gel de sílice, elución con acetato de etilo.

5 (d) sobre gel de sílice, elución con 15 % de acetato de etilo en tolueno.

(e) sobre gel de sílice, elución con 50 % de acetato de etilo en tolueno.

EJEMPLO 3

10 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2, utilizando 11 α ,15-dihidroxi-17-(3-metoxifenil)-9 α -(4-fenilbenzoi-
oxi)-18,19,20-trinorprosta-13-trans-en-16-inoato de metilo en
lugar de 15-hidroxi-17-(3-fluorfenil)-9 α ,11 α -di(4-fenilben-
zoi-oxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato
15 de metilo, para dar los epimeros 0-15 del ácido 9 α ,11 α ,15-
trihidroxi-17-(3-metoxifenil)-18,19,20-trinorprosta-13-trans-

-en-16-inoico, $R_f = 0,35$ y $0,43$ (3 % de ácido acético en acetato de etilo). El espectro rnm del epímero C-15 más polar, en acetona deuterada, mostró las siguientes absorciones características (valores δ):

- 5 6,8 - 7,3, 4H, multiplete, protones aromáticos,
 5,6 - 5,75, 2H, multiplete, protones trans-olefínicos,
 4,9 - 5,05, 1H, proton C-15
 3,75, 3H, singlete, $-\text{CH}_3$,

10 El espectro de masa para el derivado tetra(trimetil-sililo) mostró $M^+ = 704.3809$ (calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{Si}_4 = 704.3780$).

15 El 11α , 15-dihidroxi-17-(3-metoxifenil) 9α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-13-trans-en-16-inoato de metilo utilizado como material de partida en el proceso anterior, se puede preparar como sigue:

20 Se suspenden, bajo argon, 386 mg (2 equivalentes) de 2-(3-metoxifenil)-2-oxobut-3-inilfosfonato de dimetilo y 357 mg (1 equivalente) de 7-[2 β -formil-3 α -hidroxi-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1 α -il]-heptanoato de metilo, en una mezcla de 12 ml de tolueno y 2 ml de t-butanol. Se añaden 1,125 ml (1,5 equivalentes) de una solución acuosa de hidróxido sódico 1M y la mezcla bifásica se agita vigorosamente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sacude con acetato de etilo y salmuera saturada y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo, se secan los extractos orgánicos combinados y se evapora el disolvente. La cromatografía de capa delgada preparativa proporciona 11α -hidroxi-17-(3-metoxifenil)-15-oxo-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-13-trans-en-16-inoato de metilo como un aceite claro, $R_f = 0,7$ (15 % de acetato de etilo

25

30

en tolueno) cuyo espectro rnm en deuterocloroformo muestra las siguientes absorciones características (valores δ):

6,9 - 8,2, 14H, multiplete, protones aromáticos y C-13,

6,44, 1H, doublete, (J=15Hz), protón C-14

5 3,81, 3H, singlete, -OCH₃,

3,58, 3H, singlete, -CO₂CH₃

El proceso descrito en la última parte del ejemplo 1 se repite utilizando 11 α -hidroxi-17-(3-metoxifenil)-15-oxo-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-13-trans-en-16-inoato de metilo en lugar de 15-oxo-17-fenil-9 α , 11 α -di-(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, para dar los epimeros C-15 de 11 α , 15-dihidroxi-17-(3-metoxifenil)-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-13-trans-en-16-inoato de metilo, R_F = 0,31 (50 % de acetato de etilo en tolueno).

EJEMPLO 4

Una solución de 30 mg. de ácido 17-(3-fluorfenil)-9-oxo-11 α , 15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico en 2,5 ml de una mezcla de ácido acético:agua 2:1, se agita a una temperatura ambiente durante 6 horas, y luego a 40°C durante 2½ horas. Los disolventes se evaporan y el residuo contiene los epimeros C-15 mezclados del ácido 17-(3-fluorfenil)-11 α , 15-dihidroxi-9-oxo-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, los cuales se separan por cromatografía de capa delgada sobre gel de sílice, desarrollando con 3 % de ácido acético en una mezcla 1:1 de acetato de etilo y tolueno (R_F = 0,21 y 0,28).

El epímero más polar muestra las siguientes características: el espectro de masa del derivado 9-metoxima-tris-(trimetilsililo), muestra M⁺ = 645.3119 (calculado para

$C_{33}H_{52}FO_5NSi_3 = 645.3137$). El espectro rmn en deuteroacetona, muestra las siguientes crestas características (valores δ):

- 7,0 - 7,6, 4H, multiplete, protones aromáticos
- 5,8 - 6,0, 2H, multiplete, protones trans-olefínicos,
- 5,34 - 5,5, 2H, multiplete, protones cis-olefínicos,
- 5,11, 1H, doblete, ($J = 4\text{Hz}$), protón C-15
- 4,06 - 4,34, 1H, multiplete, protón C-11.

Se repite la secuencia descrita en la segunda parte del ejemplo 3, usando 7- $\sqrt{2}$ β -formil-3 α -hidroxi-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 α -11/hept-5-cis-enoato de metilo en lugar de 7- $\sqrt{2}$ β -formil-3 α -hidroxi-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1 α -11/heptanoato de metilo y 2-(3-fluorfenil)-2-oxobut-3-inilfosfonato de dimetilo en lugar de 2-(3-metoxifenil)-2-oxobut-3-inilfosfonato de dimetilo, para dar sucesivamente:

17-(3-fluorfenil)-11 α -hidroxi-15-oxo-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, $R_F = 0,2$ (15 % de acetato de etilo en tolueno); espectro r.m.n. en deuterocloroformo (valores δ):

- 7,0 - 8,2, 14H, multiplete, protones aromáticos y C-13
- 6,46, 1H, doblete ($J=16\text{ Hz}$), protón C-14
- 5,1-5,6 4H, multiplete, -OH, protones cis-olefínicos y C-9,
- 3,54 3H, singlete, éster metílico

17-(3-fluorfenil)-11 α ,15-dihidroxi-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, $R_F = 0,17$ y $0,30$ (50 % acetato de etilo en tolueno);

A una solución de los dioles epiméricos (115 mg) de 17-(3-fluorfenil)-11 α ,15-dihidroxi-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-

18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo en 5 ml de tolueno anhidro, a 0°C, bajo una atmósfera de argon, se añaden sucesivamente 0,4 ml de 2,3-dihidropirano redestilado y una solución de ácido tolueno-p-sulfónico (0,1 ml de una solución al 1 % en tetrahidrofurano anhidro). La solución se agita a 0°C durante 30 minutos, añadiéndose luego 10 gotas de piridina, y la solución se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, tras lo cual se seca. La evaporación de los disolventes proporciona una mezcla de bis(tetrahidropiranyl-ésteres) epiméricos, 17-(3-fluorfenil)-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-11 α , 15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis, 13-trans-dien-16-inoato de metilo, que se purifica por cromatografía de capa delgada, eluyendo con 15 % de acetato de etilo en tolueno, $R_f = 0,49$ (15 % de acetato de etilo en tolueno).

A una solución de 120 mg de los bis(tetrahidropiranyl-ésteres) epiméricos en 3 ml de 1,2-dimetoxietano, se añade una solución de 200 mg de hidróxido potásico en 2 ml de agua y se añaden entonces unos 3 ml de metanol hasta obtener una solución homogénea. La solución se agita durante 16 horas, se evaporan los disolventes y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y tartrato ácido de sodio acuoso. La capa de acetato de etilo se separa, se seca (sulfato de magnesio), se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de capa delgada (2 eluciones con acetato de etilo) para dar el ácido 17-(3-fluorfenil)-9 α -hidroxi-11 α , 15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, $R_f = 0,33$ (acetato de etilo).

A una solución de 56 mg de ácido 17-(3-fluorfenil)-

5 -9 α -hidroxi-11 α ,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico en 2,5 ml de acetona, a -10°C, se añade reactivo de Jones (ácido crómico en acetona; 0,025 ml de 8N) y después de 15 minutos se añade
otra porción (0,025 ml de reactivo de Jones. Después de otro periodo de 15 minutos, se añade isopropanol en exceso y se evapora el disolvente. El residuo se distribuye entre acetato de etilo e hidrogenotartrato sódico acuoso, se separa la capa de acetato de etilo y se seca (sulfato de magnesio) y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía de capa delgada (elución con acetato de etilo) para dar el
10 ácido 17-(3-fluorfenil)-9-oxo-11 α ,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, $R_F = 0,58$ (acetato de etilo).

15 EJEMPLO 5

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2 usando 17-(3-fluorfenil)-15-hidroxi-9 α ,11 α -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprost-5-cis-en-16-inoato de metilo como material de partida, para dar ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-17-(3-fluorfenil)-18,19,20-trinorprost-5-cis-en-16-inoico, epímeros C-15 mezclados, $R_F = 0,51$ (3 % de ácido acético en acetato de etilo). El espectro de masa del derivado tetra(trimetilsililo) mostró:

25 M^+ = 692.3554, (calculado para $C_{35}H_{61}FO_5Si_4=692.3581$);

espectro r.m.n. en deuterioacetona (valores δ):

7,0 - 7,55, 4H, multiplete, protones aromáticos

4,8 - 5,9, 6H, multiplete, protones cis-olefinicos lábiles,

4,6, 1H, multiplete, protón C-15

3,8 - 4,24, 2H, multiplete, protones C-9 y C-11.

30 El material de partida se prepara como sigue:

A una solución de 150 mg de 17-(3-fluorfenil)-15-oxo-9 α ,11 α -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo en una mezcla de 5 ml de isopropanol y 10 ml de 1,2-dimetoxietano, se añaden 8 mg de borohidruro de sodio. Después de 30 minutos, la solución se ajusta a pH 6 con ácido acético glacial y se evaporan los disolventes. El residuo se distribuye entre acetato de etilo y salmuera, se separa la capa de acetato de etilo y se extrae la capa acuosa con dos porciones más de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se secan y el disolvente se evapora, para dar 15-hidroxi-17-(3-fluorfenil)-9 α ,11 α -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis-en-16-inoato de metilo en bruto, $R_f = 0,24$ (15 % de acetato de etilo en tolueno).

EJEMPLO 6

Una solución de 53 mg de ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-17-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil]-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico en 2 ml de una mezcla 2:1 de ácido acético:agua, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporan y el residuo se somete a cromatografía de capa delgada, eluyendo con 3 % de ácido acético en acetato de etilo, para dar los epímeros C-15 de ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-17-(3-hidroxifenil)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, $R_f = 0,36$ y $0,43$ (3 % de ácido acético en acetato de etilo).

El espectro de masa del derivado penta(trimetilsililo) mostró $M^+ = 760.3833$, (calculado para $C_{38}H_{68}O_6Si_5 = 760.3863$). El espectro r.m.n. en deuteroacetona muestra los siguientes máximos característicos (valores δ):

6,7-7,4, 4H, multiplete, protones aromáticos,

5,7-5,9, 2H, multiplete, protones trans-olefinicos,

5,3-5,6, multiplete, protones cis-olefinicos,

5,0-5,1, 1H, multiplete, protón C-15,

3,6-6,2, señal amplia, protones C-9, C-11 lábiles (5)

12
pro-
nes

EJEMPLO 7

5 Se repite el proceso del ejemplo 2 usando 11 α ,15-
dihidroxi-17-fenil-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprog-
ta-cis-13-trans-dien-16-inoato de metilo en lugar de 17-(3-
fluorfenil)-15-hidroxi-9 α ,11 α -di-(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20
10 -trinorprosta-5-cis-13-trans-dien-16-inoato de metilo, para dar
los epimeros C-15 de ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-17-fenil-
18,19,20-trinorprosta-5-cis-13-trans-dien-16-inoico, $R_F = 0,27$
y $0,37$. (3 % de ácido acético en acetato de etilo). El espectro
de masa del epimero más polar [derivado tetra(trimetilsililo)]
15 mostró $M^+ = 672.3464$, (calculado para $C_{35}H_{60}O_5Si_4 = 672.3519$).
El espectro r.m.n. en deuteroacetona muestra las siguientes
absorciones características (valores δ):

7,2 - 7,5, 5H, multiplete, protones aromáticos,

5,6 - 5,8, 2H, multiplete, protones trans-olefinicos,

20 5,1 - 5,6, 2H, multiplete, protones cis-olefinicos,

4,95-5,05, 1H, protón C-15.

El material de partida para el proceso anterior se
prepara por el proceso descrito en la segunda parte del ejem-
plo 3 usando 7-[2 β -formil-3 α -hidroxi-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)
25 ciclopent-1 α -il]hept-5-cis-enoato de metilo en lugar de
7-[2 β -formil-3 α -hidroxi-5 α -(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-
1 α -il]heptanoato de metilo y 2-oxo-2-fenilbut-3-inilfosfona-
to de dimetilo en lugar de 2-(3-metoxifenil)-2-oxobut-3-inil-
fosfonato de dimetilo, para dar 11 α -hidroxi-15-oxo-17-fenil-
30 9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-

dien-16-inoato de metilo, $R_F = 0,33$ (éster), r.m.n. en deutero-cloroformo (valores δ):

8,15, 2H, doblete ($J = 8\text{Hz}$) } protones C-13 y aromáticos
 7,05 - 7,8, 13H, multiplete }
 5 6,5, 2H, doblete ($J = 16\text{ Hz}$), protones C-14,
 5,2 - 5,6, 3H, multiplete, protones cis-olefinicos,
 4,1 - 4,4, 1H, multiplete, protones C-9,
 3,56, 3H, singlete, éster metílico

que se reduce por el proceso descrito en la última parte del ejemplo 1 a los epimeros C-15 de 11 α ,15-dihidroxi-17-fenil-9 α -(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato, $R_F = 0,51$ y $0,61$ (acetato de etilo).

EJEMPLO 8

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2 usando 17-(3-fluorfenil)-15-hidroxi-15-metil-9 α ,11 α -bis-(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo en lugar de 17-(3-fluorfenil)-15-hidroxi-9 α ,11 α -bis-(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, para dar los epimeros C-15 de ácido 17-(3-fluorfenil)-9 α ,11 α ,15-trihidroxi-15-metil-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico, $R_F = 0,30$ y $0,36$ (3% de ácido acético en acetato de etilo). El espectro de masa del derivado tetra(trimetilsililo) muestra $M^+ = 704,3518$ (calculado para $C_{36}H_{61}FO_5Si_4 = 704,3581$).

El 17-(3-fluorfenil)-15-hidroxi-15-metil-9 α ,11 α -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo usado como material de partida en el proceso anterior, puede obtenerse como sigue:

A una solución de 17-(3-fluorfenil)-9-oxo-9 α ,11 α -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-

dien-16-inoato de metilo (168 mg) en 7 ml de tetrahidrofurano seco, se añade una solución de yoduro de metilmagnesio en éter dietílico (63,5 μ l; 3,4 M) y la solución se agita durante media hora. Se añade más yoduro de metilmagnesio (63,5 μ l; 3,4 M) y se continúa la agitación. Después de media hora, se añaden hidrogenotartrato sódico acuoso saturado, salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y se seca y los disolventes se evaporan. La cromatografía de capa delgada preparativa proporciona 17-(3-fluorfenil)-15-hidroxi-15-metil-9 α ,11 α -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoato de metilo, $R_f = 0,28$ (15 % de acetato de etilo en tolueno. El espectro r.m.n. en deuteroacetona, muestra las siguientes absorciones características (valores δ):

- | | |
|------------|--|
| 7,1 - 8,3, | 22H, multiplete, protones aromáticos |
| 6,22, | 1H, doble doblete ($J=15$ Hz, $J^1=7$ Hz), protón C-13, |
| 5,98, | 1H, doblete ($J = 15$ Hz), protón C-14, |
| 5,2 - 5,7, | 4H, multiplete, C-9, protones C-11 y cis-olefinicos |
| 3,51, | 3H, singlete, éster metílico |
| 1,62, | 3H, singlete, metilo en C-15. |

EJEMPLO 9

Una mezcla de epímeros de 17-(2-fluorfenil)-9 α ,11 α ,15-tri(tetrahidropirán-2-iloxi)-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-in-1-ol se disuelve en 2 ml de una mezcla 2:1 de ácido acético:agua y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía de capa delgada para dar los epímeros C-15 de 17-(2-fluorfenil)-9 α ,11 α ,15-trihidroxi-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-in-1-ol, $R_f=0,3$ (3 % de ácido acético en acetato de etilo), $M^+ = 676.3608$,

(calculado para $C_{35}H_{61}FO_4Si_5 = 676.3631$).

El material de partida para el proceso anterior se prepara como sigue: A una solución de 15 mg de los dioles epiméricos, ácido 17-(2-fluorfenil)-9 α , 11 α , 15-trihidroxi-18, 19, 20-trinorprosta-5-cis, 13-trans-dien-inoico en 1 ml de cloruro de metileno, a 0°C, bajo una atmósfera de argon, se añaden sucesivamente 25 mg de 2,3-dihidropirano redestilado y una solución de ácido tolueno-p-sulfónico (7 μ l de una solución al 1% en tetrahidrofurano anhidro). Después de 20 minutos, la solución se elabora por el proceso descrito en el ejemplo 4, para dar 17-(2-fluorfenil)-9 α , 11 α , 15-tris(tetrahidropiran-2-iloxi)-18, 19, 20-trinorprosta-5-cis, 13-trans-dien-16-inoato de tetrahidropiran-2-ilo en bruto, $R_f = 0,84$ (3 % de ácido acético glacial en acetato de etilo).

Se disuelven 45 ml del derivado tetraquis(tetrahidropiran-2-ilo) en bruto en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro y se añade un exceso de hidruro de litio-aluminio. La mezcla se agita bajo argon a temperatura ambiente durante 45 minutos, se añade luego agua para destruir el exceso de agente reductor y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se separa y se seca y el disolvente se evapora para dar una mezcla en bruto de epimeros C-15 de 17-(2-fluorfenil)-9 α , 11 α , 15-tri(tetrahidropiran-2-iloxi)-18, 19, 20-trinorprosta-5-cis, 13-trans-dien-16-in-1-ol, usado como material de partida sin purificación.

EJEMPLO 10

Acido 17-(3-fluorfenil)-9, 11, 15 -trihidroxi-18, 19; 20-trinorprosta-5-cis, 13-trans-dien-16-inoico	250 μ g.
Citrato sódico B.P.	30,5 mg.
Acido cítrico, anhidro, B.P.	2,8 mg.

Cloruro sódico, Ph. Eur. 35,0 mg.

Agua para inyección, Ph, Eur. hasta 5,0 ml.

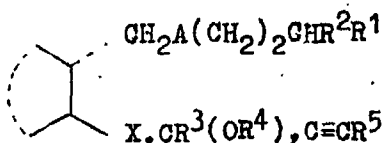
El citrato sódico, ácido cítrico y cloruro sódico se disuelven en la mayor parte de agua, se añade el ácido 17-(3-fluorfenil)-9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-18,19,20-trinorprosta-5-cis,13-trans-dien-16-inoico y la solución se completa a su volúmen con agua para inyección. La solución se filtra para separar materia particulada, se introduce en ampollas de cristal neutro y se coloca en el autoclave, para dar una composición farmacéutica o veterinaria inyectable.

N O T A

=====

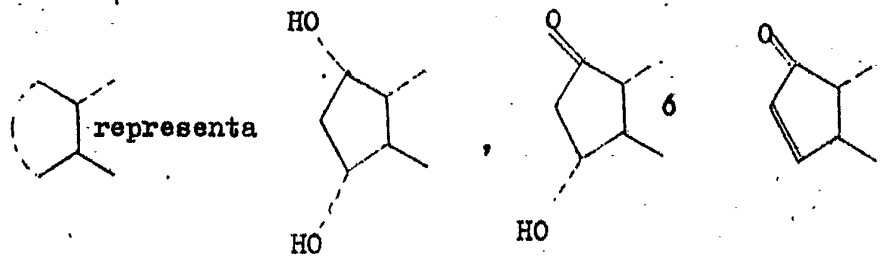
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 17.497/74 de 22 de abril de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Inven- ción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANOICO; caracterizándose por lo si- guiente:

1.- Procedimiento para preparar derivados del ácido prostanoico de fórmula:



I

en la que



5

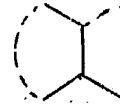
representa

R^1 es un radical carboxi o hidroximetilo o un radical alcoxi-carbonilo o alcoximetilo de 2 a 12 átomos de carbono, R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, A es un radical etileno o vinileno, X es un radical etileno o trans-vinileno y R^5 es un radical fenilo o naftilo que está insustituído o sustituido por radicales alquilo, alcoxi o haloalcoxi, cada uno de ellos con 1 a 5 átomos de carbono, átomos de halógeno o radicales hidroxilo o tetrahidropiran-2-iloxi, y para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical carboxi, las sales de adición de ácido de los mismos farmaceutica o veterinariamente aceptables; caracterizado porque comprende:

10

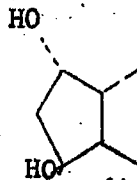
15

(a) para aquellos compuestos en donde



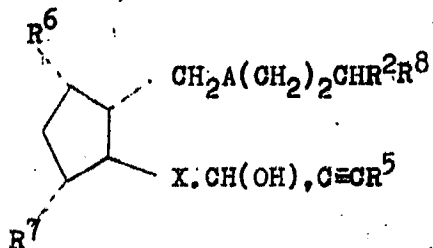
representa

senta



, R^1 es un radical carboxi y R^3 y R^4

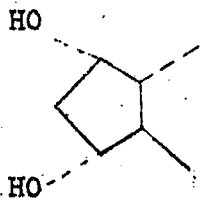
son cada uno un átomo de hidrógeno, la hidrólisis bajo condiciones básicas de un compuesto de fórmula:



II

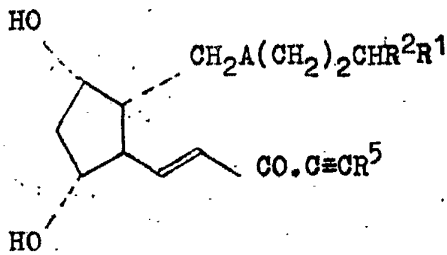
en la que R^2 , R^5 , A y X se definen como anteriormente, R^6 es un radical aroiloxi de hasta 15 átomos de carbono, R^7 es un radical hidroxilo o un radical aroiloxi de hasta 15 átomos de carbono, y R^8 es un radical alcoxi-carbonilo de 2 a 12 átomos de carbono, tras lo cual, y si se desea una sal, el producto se hace reaccionar con una base; o

(b) para aquellos compuestos en donde  representa



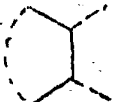
y R^3 y R^4 son cada uno un átomo de

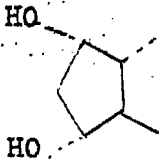
hidrógeno, la reducción de una enona de fórmula:



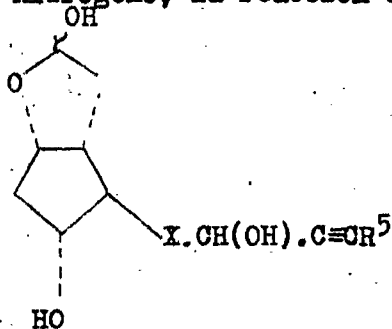
III

en donde R^1 , R^2 , R^5 , A¹ y A² se definen como anteriormente; o

(c) para aquellos compuestos en donde  representa



, R^1 es un radical carboxi, y R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno, la reacción de un lactol de fórmula:

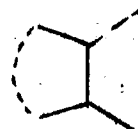


IV

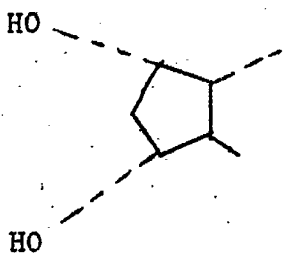
en la que R^5 y X se definen como anteriormente, con una sal de fosfonio de fórmula $(C_6H_5)_3P^+(OH_2)_3CHR^2COOH.Br^-$ en donde R^2 se define como anteriormente, en presencia de una base fuerte, tras lo cual, si se desea preparar una sal, se hace reaccionar el producto con una base; o

5

(d) para aquellos compuestos en donde



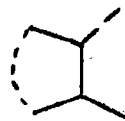
representa



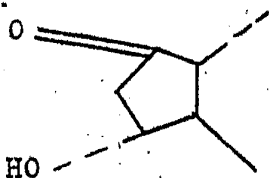
, la reducción del compuesto correspon-

10

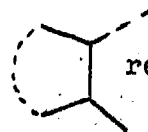
diente de la invención en donde



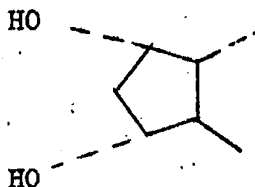
representa



(e) para aquellos compuestos en donde



representa

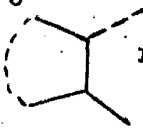


, R^1 es un radical carboxi o alcoxiar-

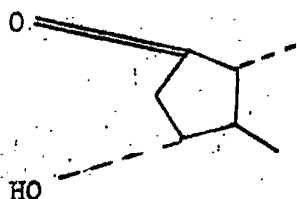
15

bonilo, R^3 es un radical alquilo y R^4 es un átomo de hidrógeno, la reacción de una enona de fórmula III en donde R^2 , R^5 y A tienen los significados definidos anteriormente, y R^1

tiene el significado establecido un poco más arriba, con una cantidad equivalente de un haluro de alquilmagnesio que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, 6

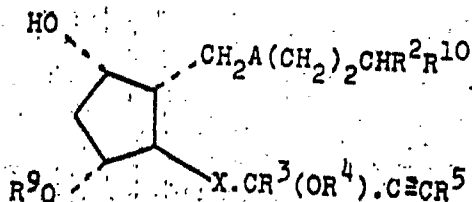
(f) para aquellos compuestos en donde  representa

5



y R^3 es un radical alquilo, la oxidación

de un compuesto de fórmula:



10

en la que R^2 , R^5 y A tienen el significado anteriormente definido, R^3 tiene el significado indicado inmediatamente antes, R^4 es un radical alquilo o un radical de fórmula R^9 , en donde R^9 es un radical trialquilsililo; y R^{10} es un radical alóxicarbonilo o un radical trialquilsililoxicarbonilo, 6

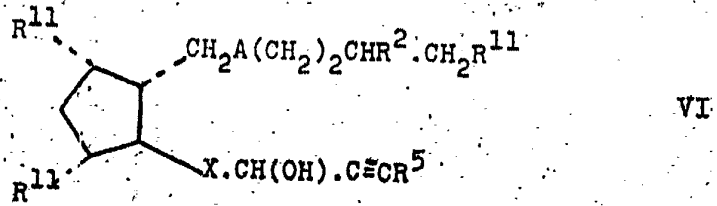
15

(g) para aquellos compuestos en donde R^4 es un radical alquilo, la reacción de un compuesto de fórmula I en la que R^4 es un átomo de hidrógeno, con un haluro de alquilo, en presencia de una base fuerte, 6

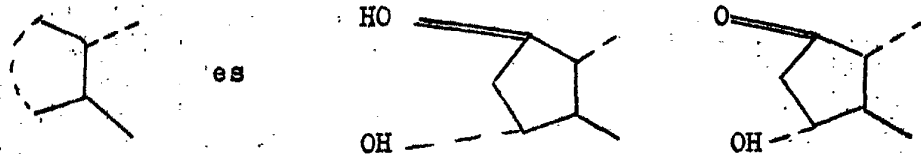
20

(h) para aquellos compuestos en donde R^1 es un radical alcoxicarbonilo, la reacción de un derivado de ácido prostanoico de fórmula I, en donde R^1 es un radical carboxi, con un diazoalcano de 1 a 11 átomos de carbono, o una sal del mis-

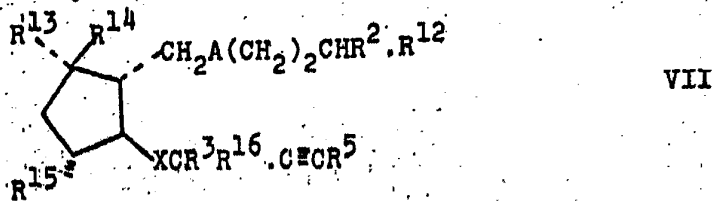
mo, con un haluro de alquilo de 1 a 11 átomos de carbono; 6
 (i) para aquellos compuestos en donde R¹ es un radical hidro-
 ximetilo, la hidrólisis de un compuesto de fórmula



- 5 en donde R², R⁵, A y X se definen como anteriormente y R¹¹
 es un radical ariloxi de hasta 15 átomos de carbono, 6
 (j) para aquellos compuestos en donde A es un radical
 trans-vinileno, la separación de una mezcla de un compuesto
 de fórmula I en donde A es un radical cis-vinileno y el com-
 10 puesto correspondiente de fórmula I en donde A es un radical
 trans-vinileno, por medios convencionales;
 (k) para aquellos compuestos en donde R¹ es un radical car-
 boxi o hidroximetilo, y

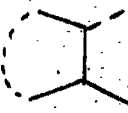


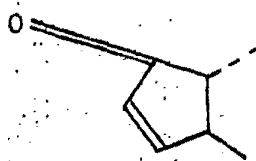
- 15 la hidrólisis de un tetrahidropiranyléter de fórmula:



en donde R², R³, R⁵, A y X se definen como anteriormente,

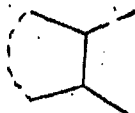
R¹² es un radical carboxi o hidroximetil, R¹³ es un radical hidroxil o tetrahidropiran-2-iloxi y R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o R¹³ y R¹⁴ forman conjuntamente un radical oxo, y R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno un radical hidroxil o tetrahidropiran-2-iloxi, a condición de que el compuesto VII contenga por lo

(1) para aquellos compuestos en donde  representa

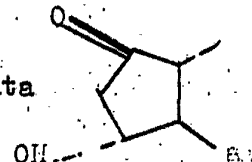


, la deshidratación de un compuesto de

fórmula I en donde



representa



por ejemplo con una carbodiimida sustituida en presencia de una sal de cobre.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1a), caracterizado porque en el material de partida R⁶ es un radical 4-fenilbenzoiloxi y R⁷ es un radical hidroxil.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1a), caracterizado porque en el material de partida, R⁶ y R⁷ son cada uno un radical 4-fenilbenzoiloxi.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa por carbonato potásico o hidróxido potásico en un disolvente.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1k), caracterizado porque en el material de partida R¹² es un radical carboxi, R¹³ es un radical hidroxil y R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, ó R¹³ y R¹⁴ conjuntamente forman un radical oxo, y R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno un radical tetrahidropiran-2-

iloxi.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1 k),
caracterizado porque en el material de partida R¹² es un
radical hidroximetilo y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno un ra-
dical tetrahidropiran-2-iloxi.

7.- Procedimiento según la reivindicación 5 ó 6,
caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en ácido acé-
tico.

10. 8.- Procedimiento para preparar derivados del
ácido prostanoico, tal y como queda sustancialmente descrito
en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

18 SET. 1975

Madrid,

15

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

E. GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ
p. p. Firmado: L. García Fernández

