

20 OCT. 1976

CONCEDIDA

Int. Cl. ⁴³⁹³²² C07C/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en 1 BERLIN -
65, Müllerstrasse 170-172 y en 4619 - -
BERGKAMEN Waldstrasse 14 (ALEMANIA); por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE -
NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO PROSTANOICO".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la pre
paración de nuevos derivados de ácido prostanoico.

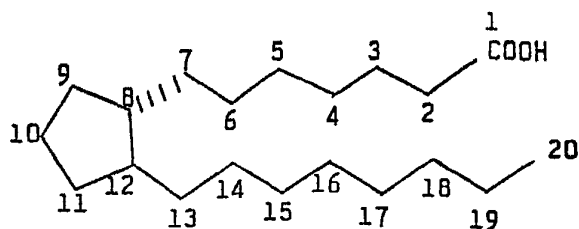
Los nuevos derivados de ácido prostanoico tienen un
espectro de efecto farmacológico similar al de las prostaglan
5 dinas naturales y son utilizables para fines similares.

Las prostaglandinas son ácidos grasos insaturados en
C-20 que manifiestan numerosos y múltiples efectos fisiológicos
(véase T. O. Oesterling y otros, J. Pharmaceutical Sciences -
61 (1972) 1861-1895).

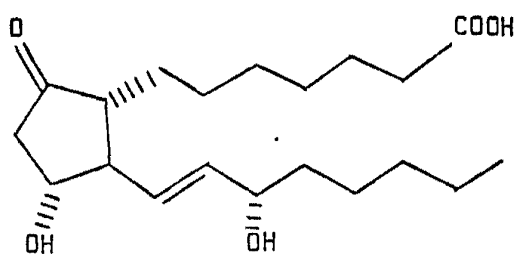
10 Tales efectos son, por ejemplo, vasodilatación, bron-
codilatación, inhibición de la secreción de ácidos estomaca -
les, inhibición de la aglomeración de las plaquetas de la san

gre. Diferentes prostaglandinas naturales, tales como por ejemplo la prostaglandina E_2 y la prostaglandina $F_{2\alpha}$, son apropiadas para iniciar la menstruación, para la inducción de abortos y para provocar dolores del parto.

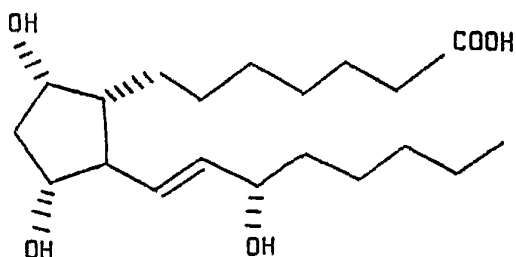
5 Las prostaglandinas conocidas son derivados del ácido prostanoico, que posee la siguiente fórmula:



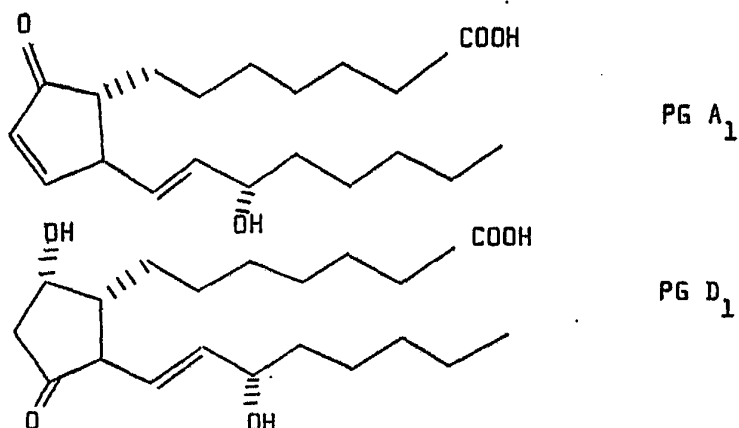
10 Ejemplos de prostaglandinas conocidas, en lo que sigue denominadas PG, son:



PG E_1

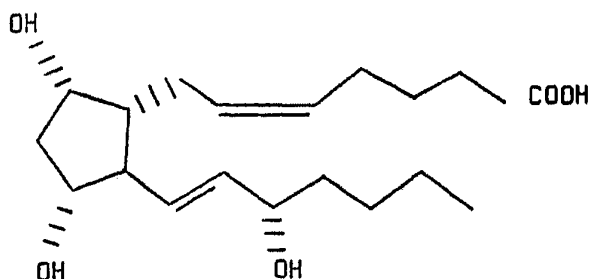


PG $F_{1\alpha}$

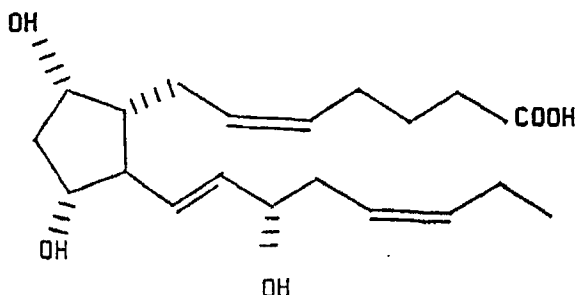


La PG E₂, la PG F_{2α}, la PG A₂ y la PG D₂ coinciden en su estructura fundamental con los compuestos de la serie PG'₁, pero es diferente el modo de unión de los átomos de carbono 5 y 6. En la serie PG'₂ los átomos de carbono C₅ y C₆ están unidos mediante un doble enlace cis.

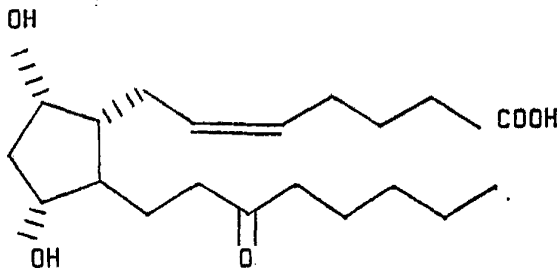
La PG F_{2α} tiene la fórmula:



La PG E₃, la PG F_{3α} y la PG A₃ se diferencian de los correspondientes compuestos PG'₂ en el hecho de que los átomos de carbono 17 y 18 están unidos mediante un doble enlace cis. La PG F_{3α} tiene la fórmula



Es generalmente sabido que los efectos fisiológicos de las prostaglandinas tanto en el organismo de un animal mamífero como también "in vitro" son sólo de corta duración, ya que se convierten rápidamente en productos de metabolismo farmacológicamente inactivos. Así, por oxidación de la función -hidroxi alílica en el átomo de carbono 15 mediante 15-hidroxi-prostaglandin-deshidrogenasas se forma un metabolito fisiológicamente inactivo. A partir de PG F_{2α} se forma, por ejemplo, - por esta oxidación así como por una etapa de hidrogenación, como metabolito principal, el siguiente derivado 13,14-dihidro-15-deshidro (E. Granström y B. Samuelson, Eur. J. Biochem. 10 (1969), 411):



15 que posee sólo muy intensamente debilitados los efectos fisiológicos típicos de esta clase de sustancias.

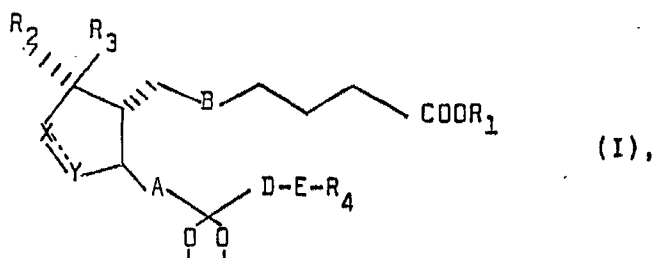
Por lo tanto era deseable desarrollar compuestos análogos de prostaglandina con un espectro de efectos comparable con el de las prostaglandinas naturales y llevar a cabo variaciones estructurales, mediante las cuales se acrecentasen la duración y la selectividad de la actividad.

En una solicitud de patente alemana P 23 28 132.5 se describen cetales de 15-deshidro-prostaglandinas naturales. Se ha encontrado ahora que por modificación de la cadena lateral inferior de prostaglandina, manteniendo el elemento estructural de cetol, se provocan efectos fisiológicos esencialmente acrecentados.

Los nuevos cetales superan en su efecto a las prostaglandinas naturales, y además el efecto se mantiene durante más largo tiempo. Las 15-ceto-prostaglandinas correspondientes a estos cetales manifiestan los efectos fisiológicos típicos de prostaglandinas sólo en forma fuertemente debilitada. Por lo tanto no podían esperarse las favorables propiedades de los nuevos compuestos. Además de ello, los nuevos compuestos tienen la ventaja de que son muy fácilmente asequibles, no poseen ningún centro de asimetría en el átomo de carbono 15 y, por lo tanto, se obtienen en forma pura sin elevado gasto técnico.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de derivados de ácido prostanoico de la fórmula general

I



en donde

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo $-CH_2-U-V$, en donde U es un enlace directo, un grupo carbonilo o carboniloxi y V significa un anillo fenilo sustituido con uno o varios grupos fenilo, grupos alcoxi con 1-2 átomos de carbono o átomos de halógeno, preferiblemente átomos de bromo;

R_2 y R_3 son diferentes y significan un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno o

R_2 y R_3 significan conjuntamente un átomo de oxígeno;

A significa un grupo $-CH_2-CH_2-$ o un grupo $-CH=CH-$ trans;

B significa un grupo $-CH_2-CH_2-$ o un grupo $-CH=CH-$ cis;

D y E conjuntamente significan un enlace directo o

D significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono; y

E significa un átomo de oxígeno o de azufre;

R_4 significa un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono sustituido con un

grupo arilo eventualmente sustituido, un grupo arilo eventualmente sustituido o un grupo benzodioxol-2-ilo;

X --- Y representa $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ ó $-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$, cuando

R₂ y R₃ son diferentes y significan un grupo hidroxilo o un átomo de hidrógeno o

5

X -- Y representa $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, cuando R₂ y R₃ sig

nifican conjuntamente un átomo de oxígeno; y

caso de que R₁ represente un átomo de hidrógeno, las sales con bases fisiológicamente compatibles, así como los correspondientes antípodas y recematos de la fórmula general I.

10

Como grupo arilo R₁ y R₄ sustituido o no sustituido - entran en consideración, por ejemplo: fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno, 1 grupo fenilo, 1-3 grupos alcohilo en cada caso con 1-4 átomos de carbono, 1 grupo clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, carboxilo o hidroxilo.

15

Para la formación de sales entran en consideración, - como bases fisiológicamente compatibles:

Hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o de potasio, hidróxidos de metales alcalino-térreos, tales como hidróxido de calcio, amoníaco, aminas, tales como etanolamina, dietanolamina, trietilamina, N-metilglucamina, morfolina, tris-(hidroximetil)-metilamina.

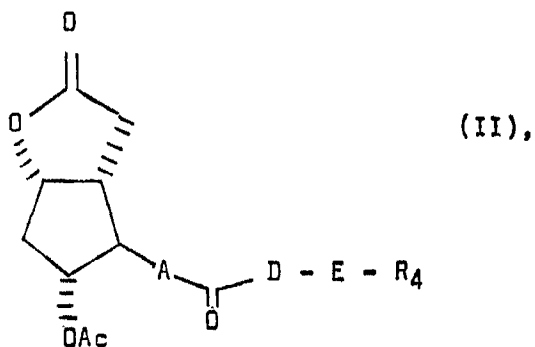
20

El procedimiento para la preparación de las nuevas - prostaglandinas de la fórmula general I, está caracterizado por

25

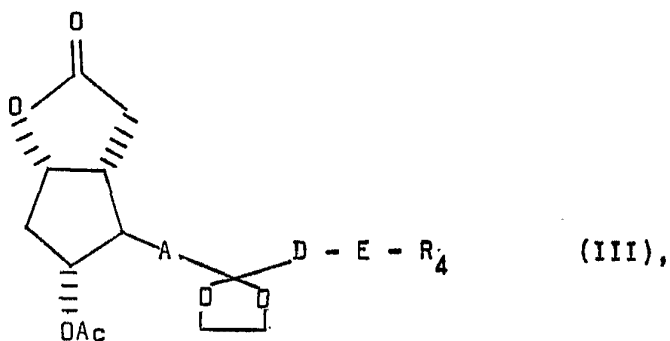
que

a) se somete a catalización con etilén-glicol a una cetona de la fórmula general II



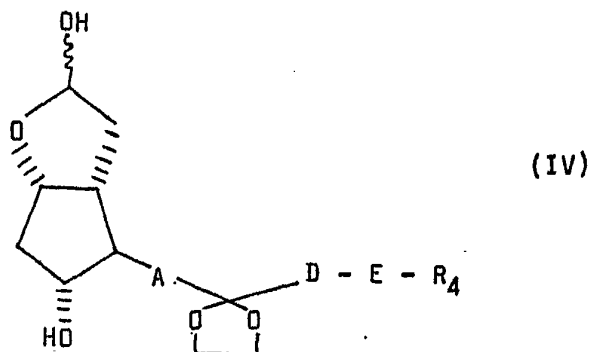
5

en donde A, D, E y R₄ tienen los significados indicados en la fórmula I y Ac representa un grupo acilo alifático o aromático; el cetal obtenido de la fórmula general III

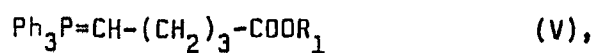


10

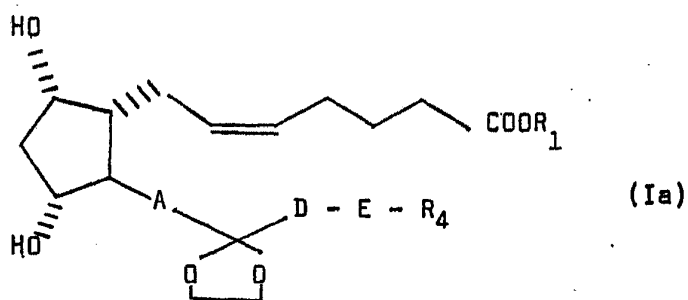
en que A, D, E y R₄ tienen los significados indicados en la fórmula I y Ac tiene el significado indicado en la fórmula II, es reducido según una síntesis de Corey simplificada de acuerdo con la solicitud de patente alemana P 23 26 131.4 con hidru-ro de diisobutilaluminio para formar el hemiacetal de la fórmula general IV



y el hemiacetal de la fórmula general IV es hecho reaccionar con un reactivo de Wittig de la fórmula general V

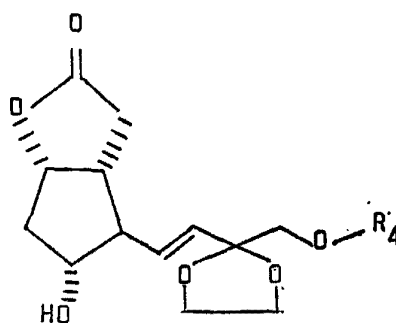


5 en donde Ph significa un grupo fenilo y R_1 tiene los significados indicados en la fórmula I, para formar compuestos de la fórmula general Ia



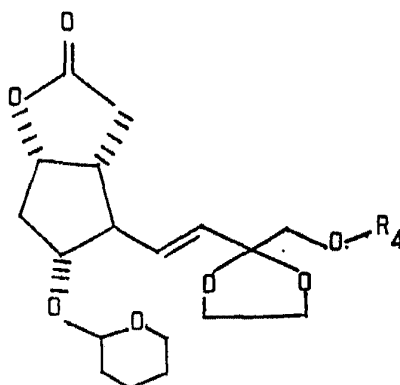
10 y, dependiendo de los significados a fin de cuentas deseados de R_1 , R_2 y R_3 así como B en el producto final de la fórmula general I, eventualmente en los compuestos obtenidos, en cualquier orden de sucesión se esterifica un grupo l-carboxi y/o

se oxida el grupo 9-OH y/o el grupo 11-OH y eventualmente a con-
tinuación se deshidrata el grupo 11-hidroxi con eliminación o -
se reduce el grupo 9-ceto y se aísla el compuesto 9 β -OH y/o se
5 hidrogena el doble enlace 5,6 y eventualmente los compuestos 1-
carboxílicos se transforman en sus sales con bases fisiológica-
mente compatibles; o
b) un cetal de la fórmula general III, preparado según el modo
de procedimiento a), en donde A significa un doble enlace trans,
D significa un grupo CH₂, E significa un átomo de oxígeno, R₄ -
10 significa un radical arilo sustituido o no sustituido y Ac tie-
ne los significados indicados en la fórmula II, se transforma -
por transesterificación en un alcohol de la fórmula general VI



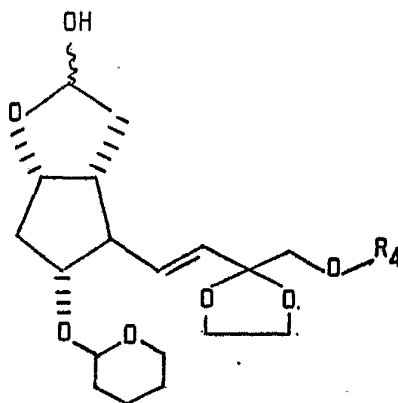
(VI)

15 con dihidropirano se prepara el tetrahidropiraniléter de la fórmula general VII



(VII),

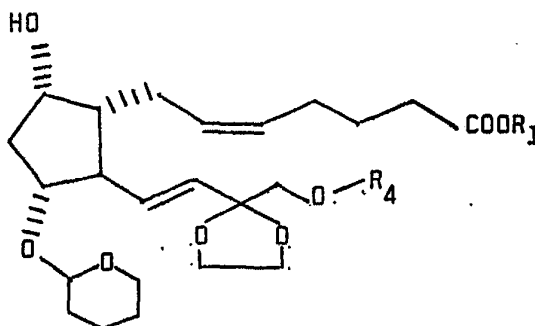
a continuación se reduce con hidruro de diisobutilaluminio para formar el hemiacetal de la fórmula general VIII



(VIII)

5

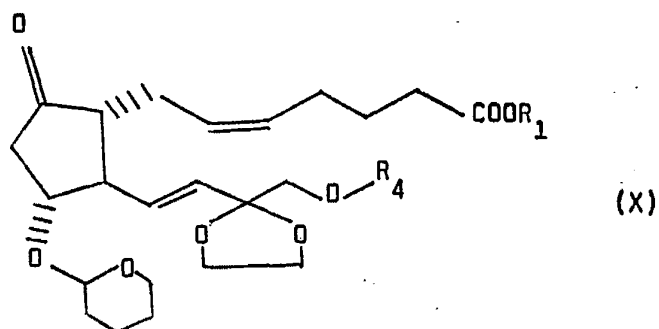
y el hemiacetal de la fórmula general VIII se hace reaccionar con un reactivo de Wittig de la fórmula general V para formar compuesto de la fórmula general IX.



(IX)

10

y, dependiendo de los significados de R_1 , R_2 y R_3 en la fórmula I a fin de cuentas deseado, se separa el radical tetrahidro piraniléter o se oxida con reactivo de Jones para formar compuestos de la fórmula general X



y a continuación se desdobla el tetrahidropiraniéter, se esterifica el grupo carboxi, o se reduce el grupo 9-ceto y se aísla el compuesto 9 -OH.

5 Evidentemente, en lugar de los compuestos ópticamente activos precedentemente mencionados se pueden utilizar también los correspondientes antípodas de los mismos o los racematos.

10 Para la cetalización según el modo de procedimiento a) se somete a cetalización de manera en sí conocida una cetona de la fórmula general II. De este modo, la cetona es calentada con etilén-glicol en presencia de un catalizador ácido, con separación de agua. Como catalizadores ácidos son apropiados ácido para-toluenosulfónico y ácido perclórico.

15 Los cetales de la fórmula general III obtenidos en la primera etapa pueden ser reducidos con una solución de hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente inerte a bajas temperaturas para formar los hemiacetales de la fórmula general IV. De este modo es desdoblado el grupo éster situado junto al anillo de ciclopentano.

20 La reacción se lleva a cabo a bajas temperaturas, -

preferiblemente a temperaturas de aproximadamente -120°C hasta -30°C en un disolvente inerte tal como hexano, tolueno, glicina, dietiléter o tetrahidrofurano.

El hemiacetal de la fórmula general IV es hecho reaccionar con el reactivo de Wittig de la fórmula general V, que se prepara a partir del correspondiente bromuro de fosfonio con metansulfinilmetilsodio o ter.-butilato de potasio en dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo a temperaturas de 0 a 100°C , preferiblemente a $20-80^{\circ}\text{C}$, en un disolvente aprótico tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida. El reactivo de Wittig puede ser puesto en libertad también durante la reacción a partir de bromuro de $4\text{-R}_1\text{-O-CO-trifenilbutilfosfonio}$, con ter.-butilato de potasio.

La oxidación selectiva del grupo 9-hidroxi se puede efectuar con carbonato de plata, con reactivo de Fetizon (Tetraedron 29, 2867 (1973), dióxido de manganeso activo (Proc. Chem. Soc. 1964, 110) o platino con oxígeno (Adv. en Carbohydrate Chem. 17, 169 (1962)) en un disolvente inerte. En calidad de disolvente pueden utilizarse benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, acetona, tetrahidrofurano, dietiléter y digxano. Las temperaturas de reacción se encuentran entre 20 y 110°C en el caso de la oxidación con carbonato de plata o de la oxidación según Fetizon, preferiblemente a la temperatura de ebullición del benceno o del tolueno, y en el caso de la oxidación con dióxido de manganeso o platino/oxígeno se encuentran preferiblemente entre 20 y 50°C .

La oxidación del grupo 11-hidroxi se puede llevar a ca

bo con reactivo de Jones (J. Chem. Soc. 1953, 2555) a -40 hasta + 20°C, preferiblemente a -20°C.

Los cetales de la fórmula general III, preparados según el modo de procedimiento a), son transesterificados con un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato de potasio, en metanol a 0 hasta 50°C, preferiblemente a 25°C, para formar compuestos de la fórmula general VI. El alcohol obtenido es transformado con dihidropirano y un catalizador ácido, preferiblemente ácido para-toluenosulfónico, en un disolvente inerte, preferiblemente cloruro de metileno, a temperaturas entre 0 y 50°C, preferiblemente de 5 a 20°C, en los tetrahidropirániléteres de la fórmula general VII. Por reducción con una solución de hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de litio y tri-*n*-butoxi-aluminio en un disolvente inerte se obtienen los hemiacetales de la fórmula general VIII. La reacción se lleva a cabo a bajas temperaturas, preferiblemente a alrededor de -120°C hasta -30°C en un disolvente inerte, tal como hexano, tolueno, glima, dietiléter o tetrahidrofurano. El hemiacetal de la fórmula general VIII es hecho reaccionar con el reactivo de Wittig de la fórmula general V, que se obtiene a partir del correspondiente bromuro de fosfonio con metansulfinilmetil sodio o con *tert*-butilato de potasio en dimetilsulfóxido, para formar compuestos de la fórmula general IX.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas de 0 hasta 100°C, preferiblemente a 20 hasta 80°C, en un disolvente aprótico tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida. El reactivo de Wittig puede ser puesto en libertad también durante la reac

ción a partir de bromuro de 4-R₁-O-CO-trifenilbutilfosfonio con ter.-butilato de potasio.

La oxidación del grupo 9-hidroxi para formar la cetona de la fórmula general X se efectúa con reactivo de Jones (J. Chem. Soc. 1953, 2555). Se trabaja con un exceso del agente oxidante en un agente diluyente apropiado, tal como acetona, a temperaturas entre 0° y -50°C, preferiblemente a -20°C. La reacción está terminada en general después de 5 a 30 minutos.

La hidrólisis de los compuestos de la fórmula general IX y de la fórmula general X para formar los compuestos de la fórmula general I, en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados indicados con ocasión de la fórmula I y A representa un doble enlace trans, B represente un doble enlace cis, D representa un grupo CH₂, E representa un átomo de oxígeno, R₄ representa un radical arilo sustituido o no sustituido y X --- Y representa $\text{CH}_2\text{-}\underset{\text{OH}}{\text{CH}}$, es llevada a cabo de acuerdo con métodos conocidos en una solución acuosa de un ácido orgánico, tal como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, etc. o en una solución acuosa de un ácido inorgánico, tal como por ejemplo ácido clorhídrico. Para mejorar la solubilidad se añade convenientemente un disolvente orgánico inerte miscible con agua. Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol o etanol, y éteres tales como dimetoxietano, dioxano y tetrahydrofurano. Preferentemente, se emplea tetrahydrofurano. La hidrólisis se lleva a cabo a tem-

peraturas entre 20° y 80°C, preferiblemente a 25°C.

Para la preparación de los correspondientes compuestos análogos de $F_{2\beta}$ ($R_2=H$, $R_3=OH$), los derivados de PGE (R_2 y $R_3 = O$), preparados de acuerdo con los modos de procedimiento a) o b), son tratados con un agente reductor apropiado para la reducción de cetonas. Como agentes reductores entran en consideración, por ejemplo: borohidruro de sodio o borohidruro de zinc. La mezcla de epímeros resultante es desdoblada de modo usual por medio de cromatografía en columna o en capas.

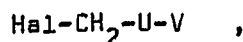
Los compuestos obtenidos según los modos de procedimiento a) o b) pueden eventualmente ser esterificados y/o hidrogenados a continuación según métodos en sí conocidos. Los ácidos libres ($R_1 = CO_2H$) pueden ser transformados con bases fisiológicamente compatibles en las sales.

Para la preparación de los ésteres de la fórmula general I, en la cual R_1 representa un grupo alcohol con 1 a 10 átomos de carbono, se hacen reaccionar los compuestos 1-carboxílicos con diazohidrocarburos de modo en sí conocido. La esterificación con diazohidrocarburos se efectúa, por ejemplo, mezclando una solución del diazohidrocarburo en un disolvente inerte, preferiblemente en dietiléter, con el compuesto 1-carboxílico en el mismo disolvente o en otro disolvente inerte, tal como por ejemplo cloruro de metileno. Una vez terminada la reacción en 1 a 30 minutos, se elimina el disolvente y el éster se purifica de modo usual.

Los diazoalcanos o bien son conocidos o bien pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos (Org. Reactions

volumen 8, página 389-394 (1954)).

Para la introducción del grupo éster $-CH_2-U-V-$ para R_1 se hace reaccionar el compuesto l-carboxílico de la fórmula general I con un compuesto halogenado de la fórmula general



en donde Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, U significa un enlace directo, un grupo carbonilo o carboniloxi, y V representa un anillo fenilo sustituido con uno o varios grupos fenilo, con grupos alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono o con átomos de halógeno, preferiblemente átomos de bromo, en presencia de un agente que desprende halogenuro de hidrógeno.

Como agente que desprende halogenuro de hidrógeno se utilizan por ejemplo óxido de plata, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o aminas, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, trioctilamina y piridina. La reacción con el compuesto halogenado se lleva a cabo en un disolvente inerte, preferiblemente en acetona, acetonitrilo, dimetilacetamida, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas de $-80^{\circ}C$ hasta $+100^{\circ}C$, preferiblemente a la temperatura ambiente.

Para la preparación de los ésteres de la fórmula general I, en la cual R_1 , representa un grupo arilo sustituido o no sustituido, los compuestos l-carboxílicos son hechos reaccionar con los correspondientes compuestos arilhidroxílicos con diciclohexilcarbodiimida en presencia de una base apropiada

da, por ejemplo piridina o trietilamina en un disolvente inerte. Como disolvente entran en consideración cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, preferiblemente cloroformo. La reacción se lleva a
5 cabo a temperaturas entre -30°C y $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a -10°C .

La hidrogenación del doble enlace 13,14 y/o 5,6 se
lleva a cabo de modo en sí conocido en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble. Como catalizador es apropiado por ejemplo 10% de paladio sobre carbón.
10 Si se hidrogena a la temperatura ambiente, se pueden saturar tanto el doble enlace 5,6 como también el doble enlace 13,14. A bajas temperaturas, preferiblemente a -80°C hasta -10°C se puede hidrogenar el doble enlace cis-5,6 antes del doble enlace trans-13,14. Una reducción selectiva del doble enlace
15 cis-5,6 en el caso de simultánea presencia de un doble enlace trans-13,14 se produce también con el catalizador boruro de níquel o cloruro de tris (trifenilfosfin)-rodio (I).

Los derivados de prostaglandina de la fórmula general
20 I en que R_1 tiene el significado de un átomo de hidrógeno se pueden transformar en sales con cantidades apropiadas de bases inorgánicas adecuadas y con neutralización. Por ejemplo, al disolver los correspondientes ácidos PG en agua, que contiene la cantidad estequiométrica de la base, después de evaporar
25 el agua o tras añadir un disolvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o acetona, se obtiene la sal inorgánica sólida.

Para la preparación de una sal amínica el ácido PG es disuelto en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol, acetona, dietiléter o benceno y se añade a esta solución, por lo menos, la cantidad estequiométrica de la amina. De este modo la sal resulta habitualmente en forma sólida.

Además de los compuestos de la fórmula general I el procedimiento objeto del presente invento abarca también los nuevos productos intermedios de las fórmulas generales III hasta X.

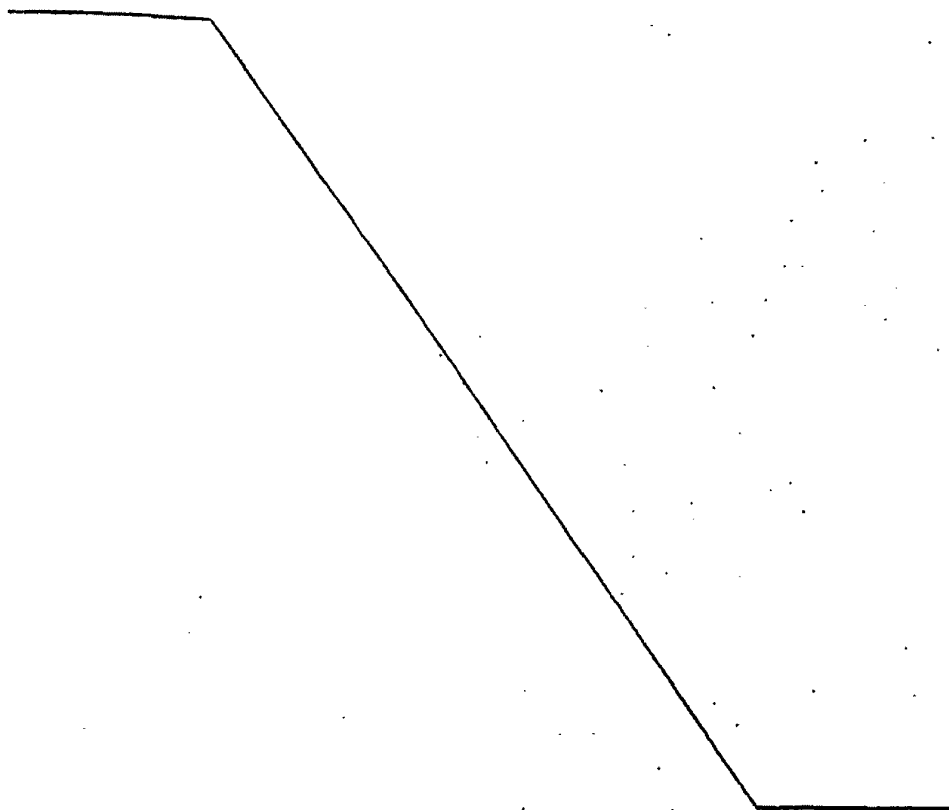
Los nuevos derivados de ácido prostanoico de la fórmula general I son valiosos fármacos, ya que a similaridad de espectro de efectos tienen un efecto esencialmente más intenso y sobre todo esencialmente más largo que el de las correspondientes prostaglandinas naturales. Los nuevos compuestos análogos de prostaglandinas del tipo E, D y F tienen efecto luteolítico muy intenso, a saber para la provocación de una luteólisis se necesitan dosificaciones esencialmente más pequeñas que con las prostaglandinas fundamentales correspondientes.

También para provocar abortos se necesitan cantidades esencialmente menores de los nuevos compuestos análogos de prostaglandina en comparación con las prostaglandinas fundamentales.

Al efectuar el registro de la concentración isotónica del útero en una rata narcotizada y en el útero aislado de rata se pone de manifiesto que las sustancias de acuerdo con el invento son esencialmente más eficaces y que sus efectos se mantienen durante más tiempo que en el caso de las prostaglen

dinas naturales.

Los nuevos derivados de ácido prostanoico son apropiados, después de una única administración intrauterina, para inducir una menstruación o para interrumpir un embarazo, tal como lo demuestra la siguiente tabla en el ejemplo de los compuestos 1 a 12 de acuerdo con el invento en comparación con la PG $F_{2\alpha}$ natural. Las investigaciones se realizaron con ratas grávidas según los métodos usuales. Así, ratas grávidas en los días 4 a 7 de la preñez fueron tratadas por vía subcutánea con los compuestos según el invento. En el día 9 los animales fueron muertos y se investigaron los úteros en cuanto a lugares de implantación.



T a b l a

	Compuesto investigado	Efecto relativo (PG F _{2α} =1) sobre el aborto en la rata
1	Ester metílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-prostadienoico	100
2	Acido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-prostadienoico	10
3	Ester para-fenilfenacílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-prostadienoico	30
4	Ester metílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-17-fenil-18, 19, 20-trinor-prostadienoico	30
5	Ester metílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9-hidroxi-11-oxo-15, 15-etilendioxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-prostadienoico	10
6	Ester butílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-prostadienoico	30
7	Ester para-fenilfenacílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-17-fenil-18, 19, 20-trinor-prostadienoico	10
8	Ester metílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-prostadienoico	10
9	Acido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-prostadienoico	3
10	Ester para-fenilfenacílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-prostadienoico	3
11	Ester metílico de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17, 18, 19, 20-tetranor-prostadienoico	3
12	Ester (4-bifenililíco) de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9, 11-dihidroxi-15, 15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16, 17, 18, 19, 20-pentanor-prostadienoico	3

Tal como lo demuestra la tabla, los compuestos obtenidos de acuerdo con el invento, 3 a 100 ml de una dosis menor, son activos exactamente igual de bien como abortivos en comparación con 1 mg por animal de PG F_{2α}.

5 Los nuevos derivados de ácido prostanico, tales como el éster metílico de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prosta-

10 dienoico, son apropiados además para la sincronización del ciclo sexual en animales mamíferos hembras tales como vacas, monas, conejas, cerdas, corderas, etc. Para la administración en la práctica, los compuestos de acuerdo con el invento pueden ser administrados en dosis de 0,1 a 2 mg por cada animal mamífero, por ejemplo por cada vaca, para la sincronización del ciclo sexual. Preferiblemente la sustancia activa se administra en forma de for-

15 mulaciones líquidas, tales como por ejemplo en soluciones oleosas, pudiendo añadirse eventualmente a esta solución agentes favorecedores de la disolución habituales para el técnico en la materia. Se prefiere una mezcla 1:3 de benzoato de bencilo y aceite de ricino.

20 La buena disociación de efectos de las sustancias obtenidas de acuerdo con el invento se muestra en la investigación con otros órganos musculares lisos, tales como por ejemplo en el íleon de cobaya o en la tráquea aislada de conejo, en donde se puede observar una estimulación esencialmente menor que por

25 medio de las prostaglandinas naturales.

Las sustancias activas de la serie PG E manifiestan en la tráquea aislada de conejo, "in vitro", un efecto broncodila-

torio e inhiben intensamente la secreción de ácidos gástricos y actúan regulando en el caso de perturbaciones del ritmo cardíaco. Los nuevos compuestos de las series PG A y PG E disminuyen además la presión sanguínea y actúan de modo diurético.

5 Las sustancias activas de la serie F, de acuerdo con el invento, actúan de modo broncoconstrictivo en menor grado que la prostaglandina $F_{2\alpha}$ natural, lo cual es grandemente ventajoso para su administración en la terapéutica. Para la administración medicinal las sustancias activas pueden ser transformadas en una forma apropiada para la inhalación o bien para
10 la administración por vía oral o parenteral. Para la inhalación se preparan convenientemente soluciones de aerosol o de pulverización.

Para la administración por vía oral son apropiadas, -
15 por ejemplo, tabletas, grageas o cápsulas.

Para la administración por vía parenteral se utilizan soluciones estériles, inyectables, acuosas u oleosas.

Las sustancias activas obtenidas de acuerdo con el invento deben servir, en unión con las sustancias auxiliares conocidas y usuales en la galénica, por ejemplo para la producción de preparados para provocar un aborto, para regular el ciclo de menstruación o para iniciar un parto. Para este fin, -
20 pueden utilizarse soluciones acuosas estériles que contienen 0,01-10 $\mu\text{g/ml}$ del compuesto activo, en forma de infusión intravenosa. Para la preparación de soluciones acuosas isotónicas -
25 son especialmente apropiados los ácidos y las sales de la fórmula general I. Para aumentar la solubilidad pueden agregarse

alcoholes, tales como etanol y etilénglicol.

En las fórmulas II y III Ac significa el radical acilo de un ácido carboxílico alifático o aromático. Ejemplos de radicales de ácidos carboxílicos alifáticos son los radicales acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, hexanoílo y heptanoílo. No obstante, son posibles también radicales acilo de ácidos carboxílicos alifáticos de cadena larga, ramificada y sustituidos con halógeno, con amino o con hidroxilo. Como radicales de ácidos carboxílicos aromáticos se mencionarán los radicales benzoílo, para-toluílo, para-nitrobenzoílo, para-fenilbenzoílo etc.

EJEMPLO 1

a) (1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-3,3-etilendioxi-4-fenoxy-1-butenil]-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]heptan-3-ona.

Fórmula III: A = trans-CH=CH; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = fenilo; Ac = benzoílo.

2 g de (1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-3-oxo-4-fenoxy-1-butenil]-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]heptan-3-ona (punto de fusión 134°C, preparado análogamente a la DOS 2.223.365), 5 ml de etilénglicol y 30 mg de ácido para-toluenosulfónico fueron calentados a reflujo con un aparato separador de agua durante 6 horas en 50 ml de benceno. Después del enfriamiento se diluyó con éter, se agitó varias veces con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó en vacío hasta sequedad. El residuo oleoso fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de

sílice. Con éter/hexano (7 + 3) se eluyeron 1,8 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR (en CHCl_3) : 1770, 1715, 1590, 1500, 970/cm.

De manera análoga, a partir de las correspondientes cetonas insaturadas se prepararon los siguientes cetales:

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-3-(4-clorofenil)-1-propenil \int -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3,3,0] \int -octan-3-ona.

Fórmula III: A = trans-CH=CH; D-E-R₄ = 4-clorofenilo; Ac = benzoílo. Punto de fusión 84,5°C.

La cetona de partida (punto de fusión 128-129°C) fue preparada análogamente a la DOS 2.322.142.

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-1-decenil \int -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3,3,0] \int -octan-3-ona.

Fórmula III: A = trans-CH=CH, D-E-R₄ = n-heptilo; Ac = benzoílo; punto de fusión: 92°C.

(La cetona de partida fue preparada análogamente a la DOS 2.150.361).

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-propoxi-1-butenil \int -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3,3,0] \int -octan-3-ona.

Fórmula III: A = trans-CH=CH; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = n-propilo; Ac = benzoílo;

aceite incoloro, IR: 1770, 1715, 1600, 1100, 970/cm.

(La cetona de partida, punto de fusión 74°C, fue preparada análogamente a la DOS 2.234.708).

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-6-metoxi-1-hexenil \int -7-para-fenilbenzoiloxi-2-oxabicyclo[3,3,0] \int -octan-3-ona.

Fórmula III: A = trans-CH=CH; D = -CH₂-CH₂-CH₂-; E = -O-; R₄ = me-

tilo; Ac= para-fenilbenzoilo;

punto de fusión: 112°C (la cetona de partida, punto de fusión 79°C, fue preparada análogamente a la DOS 2.327.813).

5 (1S,5R,6R,7R)-6-/[E]-3,3-etilendioxi-5-fenil-1-pentenil 7-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]7-octan-3-ona.

Fórmula III: A = trans-CH=CH; D-E-R₄=CH₂-CH₂-fenilo; Ac= benzoílo.

Punto de fusión: 135°C.

10 (La cetona de partida, punto de fusión 118°C, fue preparada análogamente a la DOS 2.234.709.

(1S,5R,6R,7R)-6-/[E]-3,3-etilendioxi-4-(para-flúorofenoxi)-1-butenil 7-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]7-octan-3-ona.

15 Fórmula III A = trans-CH=CH; D= -CH₂-; E= -O-; R₄= para-fluorofenilo; Ac= benzoílo.

aceite incoloro, IR: 1770, 1715, 1600, 1500, 975/cm.

(La cetona de partida, punto de fusión 123°C, fue preparada análogamente a la DOS 2.223.365).

20 (1S,5R,6R,7R)-6-/[E]-3,3-etilendioxi-4-(para-clorofenoxi)-1-butenil 7-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]7-octan-3-ona.

Fórmula III: A = trans-CH=CH; D=-CH₂; E= -O-; R₄= para-clorofenilo; Ac= benzoílo.

punto de fusión: 75°C.

25 (La cetona de partida, punto de fusión 130°C, fue preparada análogamente a la DOS 2.223.365).

(1S,5R,6R,7R)-6-/[E]-3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil 7-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]7-octan-2-ona.

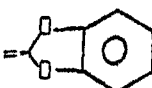
Fórmula III: A = trans-CH=CH; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = 2-naftilo;
Ac = benzoilo.

Punto de fusión: 108°C.

(La cetona de partida, punto de fusión 126°C, fue preparada aná-
logamente a la DOS 2.223.365).

5

(1S,5R,6R,7R)-6- $\overline{[E]}$ -3,3-etilendioxi-3-(1,3-dioxa-2-
indenil)-1-propenil $\overline{[7]}$ -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo $\overline{[3,3.0]}$ -octan-3-
ona.

Fórmula III: A = trans-CH=CH; D-E-R₄ =  ; Ac = benzoilo;


10

punto de fusión 113,5°C.

(La cetona de partida, punto de fusión 119°C, fue preparada como
en la DOS 2.365.101).

(1S,5R,6R,7R)-6- $\overline{[E]}$ -3,3-etilendioxi-3-(4-bifenilil)-1-
propenil $\overline{[7]}$ -7-para-fenilbenzoiloxi-2-oxabicyclo $\overline{[3,3.0]}$ -octan-3-
ona.

15

Fórmula III: A = trans-CH=CH; D-E-R₄ =  ; Ac = para-
fenilbenzoilo; punto de fusión 153°C.

(La cetona de partida, punto de fusión 215°C, fue preparada aná-
logamente a la DOS 2.322.142).

20

b) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- $\overline{[E]}$ -3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butenil $\overline{[7]}$ -
2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta $\overline{[b]}$ furano.

Fórmula IV: A = trans-CH=CH; D = CH₂; E = -O-; R₄ = fenilo.

14 ml de una solución al 20% de hidruro de diisobutila-
luminio en tolueno se añadió gota a gota a -60°C, bajo argón, a
una solución de 1,5 g de (1S,5R,6R,7R)-6- $\overline{[E]}$ -3,3-etilendioxi-
4-fenoxi-1-butenil $\overline{[7]}$ -benzoiloxi-2-oxabicyclo $\overline{[3,3.0]}$ -octan-3-
ona (Ejemplo la) en 90 ml de tolueno absoluto. Después de 30 mi

25

nutos la reacción fue terminada por adición gota a gota de 4 ml de isopropanol y se agitó a 0°C durante 30 minutos con adición de 100 ml de salmuera. A continuación, se extrajo con acetato de etilo, se agitó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. Mediante filtración del residuo con éter sobre 30 g de gel de sílice se obtuvieron 1,02 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 1500, 970/cm.

De manera análoga, a partir de las correspondientes lactonas, (preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1a) se obtuvieron los siguientes lactoles:

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-3-(4-clorofenil)-1-propenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int furano.

Fórmula IV: A = trans-CH=CH; D-E-R₄ = 4-clorofenilo; aceite incoloro;

IR 3600, 1600, 1490, 95/cm.

(2RS, 3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-1-decenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int furano.

Fórmula IV : A = trans-CH=CH; D-E-R₄ = n-heptilo; aceite incoloro.

IR: 3600, 970/cm.

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-n-propoxi-1-butenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int furano. Fó

mula IV : A = trans-CH=CH; D=-CH₂-; E=-O-; R₄ = n-propilo; aceite incoloro;

IR: 3600, 1105, 978/cm.

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-6-metoxi-1-hexenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int furano.

Fórmula IV : A = trans-CH=CH; D= CH₂-CH₂-CH₂; E= -O-; R₄= metilo; aceite incoloro;

IR: 3600, 1100, 970/cm.

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-5-fenil-1-pentenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int furano.

Fórmula IV: A = trans-CH=CH; D-E-R₄ = CH₂-CH₂-fenilo; aceite incoloro.

IR: 3600, 1600, 970/cm.

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(para-fluorofenoxi)-1-butenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int furano.

Fórmula IV: A = trans-CH=CH; D= -CH₂-; E= -O-; R₄= para-fluorofenilo; aceite incoloro.

IR: 3600, 1500, 970/cm.

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(para-clorofenoxi)-1-butenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int furano.

Fórmula IV: A = trans-CH=CH; D= -CH₂-; E= -O-; R₄= para-clorofenilo; aceite incoloro.

IR: 3600, 1500, 970/cm.

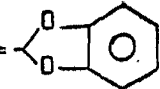
(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int furano.

Fórmula IV: A = trans-CH=CH; D= -CH₂-; E= -O-; R₄= 2-naftilo; aceite incoloro.

IR: 3600,1630,1600, 975/cm.


(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-3-(1,3-dioxo-2-indanil)-1-propenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int \int

furano.

Fórmula IV: A = Trans-CH=CH; D-E-R₄ =  ; aceite incoloro.

IR: 3600, 1495, 970/cm.

5 (2RS,3aR, 4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-3-(4-bifenilil)-1-propenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int furano.

Fórmula IV: A = trans-CH=CH; D-E-R₄ =  ; aceite incoloro.

10 IR: 3600, 1595, 1490, 970, 840/cm.

c) Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Fórmula Ia: A = trans-CH=CH; R₁ = H; D=CH₂; E=-O-; R₄ = fénilo.

15 A una solución de 21 g de bromuro de 4-carboxibutil-tri fenil-fosfonio en 80 ml de dimetilsulfóxido absoluto se añadieron gota a gota a 15°C 82 ml de una solución de metansulfinilmetilsodio en dimetilsulfóxido absoluto (preparado a partir de 4,08 g de suspensión al 50% de hidruro de sodio en aceite mineral en 82 ml de dimetilsulfóxido y calentamiento a 70°C durante 1 hora) y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución de ileno de color rojo se añadió gota a gota a 15°C a una solución de 3,03 g de (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butenil \int -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \int furano (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1b) en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se agitó durante 2 horas a 50°C. Tras 20 evaporar el disolvente en vacío (0,01 Torr) se disolvió el resi
25

duo en 100 ml de agua, se extrajo tres veces cada vez con 80 ml de éter y el extracto en éter se desechó. La fase acuosa fue ajustada a pH 4-5 con solución al 10% de ácido cítrico y se extrajo cuatro veces con una mezcla de éter/hexano (2 + 1).

5 La fase orgánica fue agitada con salmuera, secada con sulfato de magnesio y concentrada por evaporación en vacío. Tras cromatografía del residuo sobre gel de sílice (cloroformo/isopropanol = 5 + 1) se obtuvieron 2,25 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

10 IR: 3600-3400, 1720, 1600, 1490, 970/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes lactoles (preparados de acuerdo con el Ejemplo 1 b) se obtienen los siguientes ácidos prostadienoicos:

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prosta-
dienoico.

Fórmula Ia: A= trans-CH=CH; R₁=H; D-E-R₄= 4-clorofenilo; acei-
te incoloro.

IR: 3600-3400, 1720, 1600, 1490, 970/cm.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

Fórmula Ia: A= trans-CH=CH; R₁= H; D-E-R₄= n-heptilo; punto
de fusión: 94°C.

IR: 3600-3400, 1720, 970/cm.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Fórmula Ia: A= trans-CH=CH; R₁= H, D= CH₂; E= -O-; R₄= n-pro-

pilo;

aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1720, 1100, 978/cm.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Fórmula Ia: A = trans-CH=CH; R₁ = H; D = -CH₂-CH₂-CH₂; E = -O-;

R₄ = metilo;

aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1720, 1100, 970/cm.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

Fórmula Ia: A = trans-CH=CH; R₁ = H; D-E-R₄ = CH₂-CH₂-fenilo;

aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1718, 1600, 970/cm.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadie
noico.

Fórmula Ia: A = trans-CH=CH; R₁ = H; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = para-
fluorofenilo;

20 aceite incoloro.

IR: 3600-3300, 1720, 1500, 970/cm.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadie-
noico.

25 Fórmula Ia: A = trans-CH=CH; R₁ = -H; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = para-
clorofenilo;

aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1720, 1500, 970/cm.

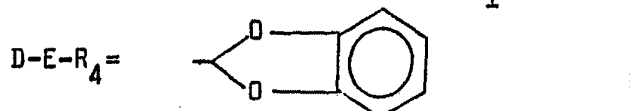
Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

5 F6rmula Ia: A= trans-CH=CH; R₁=H; D= -CH₂-; E=-O-; R₄= 2-nafti
lo; aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1720, 1630, 1600, 978/cm.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

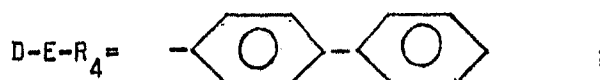
10 F6rmula Ia: A= trans-CH=CH; R₁= H.



aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1725, 1495, 970/cm.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico. F6rmula Ia: A= trans-CH=CH; R₁= H;



aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1720, 1600, 1485, 970, 845/cm.

20 EJEMPLO 2

a) (1S,5R,6R,7R)-6-(3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butil)-7-benzoi
loxi-2-oxebiciclo[3.3.0]7-octan-3-ona.

Fórmula III: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; D = $-\text{CH}_2-$; E = $-\text{O}-$; R₄ = fenilo; Ac = benzoilo;

3 g de (1S,5R,6R,7R)-6-(3-oxo-4-fenoxi-1-butil)-7-benzoiloxi-
2-oxabicyclo[3.3.0]heptan-3-ona (preparada de modo análogo a
5 la DOS 2.223.365), 7,5 g de etilén-glicol y 45 mg de ácido para-
toluenosulfónico fueron calentados a reflujo durante 4 horas -
en 75 ml de benceno con un aparato separador de agua. Después
del enfriamiento se vertió sobre solución de bicarbonato de so-
dio, se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de magnesio y
10 se concentró hasta sequedad por evaporación en vacío. El resi-
duo oleoso fue filtrado sobre 30 g de gel de sílice con éter/he-
xano (7 + 3). Se obtuvieron 2,73 g del compuesto del título en
forma de aceite incoloro.

IR: 1770, 1715, 1590, 1500/cm.

15 De manera análoga, a partir de las correspondientes ce-
tonas saturadas se prepararon los siguientes cetales:

(1S,5R,6R,7R)-6-(3,3-etilendioxi-3-(4-clorofenil)-1-
propil)-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]heptan-3-ona.

Fórmula III: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; D-E-R₄ = 4-clorofenilo; Ac = benzoilo ;
20 aceite incoloro.

IR = 1770, 1715, 1600, 1490/cm.

(La cetona de partida fue preparada de modo análogo a la DOS
2.322.142).

25 (1S,5R,6R,7R)-6-(3,3-etilendioxi-5-fenil-1-pentil)-
7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]heptan-3-ona.

Fórmula III: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; D-E-R₄ = CH_2-CH_2 -fenilo; Ac = benzoilo ;
aceite incoloro.

IR: 1770, 1715, 1600/cm.

(La cetona de partida fue preparada análogamente a la DOS 2.234.709).¹¹

(1S,5R,6R,7R)-6- $\sqrt{3}$,3-etilendioxi-4-(para-fluorofenoxi)-1-butil $\sqrt{7}$ -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo $\sqrt{3}$.3.0 $\sqrt{7}$ -octan-3-ona.

5 F6rmula III: A = -CH₂-CH₂-; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = para-fluorofenilo; Ac = benzoilo;

aceite incoloro.

IR: 1770, 1715, 1500/cm.

10 (La cetona de partida fue preparada an6logamente a la DOS 2.223.365).

(1S,5R,6R,7R)-6- $\sqrt{3}$,3-etilendioxi-4-(para-clorofenoxi)-1-butil $\sqrt{7}$ -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo $\sqrt{3}$.3.0 $\sqrt{7}$ -octan-3-ona.

F6rmula III: A = -CH₂-CH₂-; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = para-clorofenilo; Ac = benzoilo;

15 aceite incoloro.

IR: 1770, 1715, 1498/cm.

(La cetona de partida fue preparada an6logamente a la DOS 2.223.365).

20 (1S,5R,6R,7R)-6- $\sqrt{3}$,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butil $\sqrt{7}$ -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo $\sqrt{3}$.3.0 $\sqrt{7}$ -octan-3-ona.

F6rmula III: A = -CH₂-CH₂-; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = 2-naftilo; Ac = benzoilo;

aceite incoloro.

IR : 1765, 1715, 1630, 1600/cm.

25 (La cetona de partida fue preparada an6logamente a la DOS 2.223.365).

b) (2RS, 3aR,4R,5R,6aS)-4-(3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butil)-2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \sqrt{b} $\sqrt{7}$ fureno.

Fórmula IV: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; D = $-\text{CH}_2-$; E = $-\text{O}-$; R₄ = fenilo.

A una solución de 1,65 g de (1S,5R,6R,7R)-6-(3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butil)-7-benzoiloxi-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (preparada según el Ejemplo 2a) en 100 ml de tolueno absoluto se añadieron gota a gota a -60°C bajo argón 16 ml de una solución al 20% de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y se agitó durante 30 minutos. Por adición gota a gota de 5 ml de ispropanol la reacción fue terminada y se agitó a 0°C durante 30 minutos con adición de 100 ml de salmuera. Se extrajo con acetato de etilo, se agitó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. Por filtración del residuo con éter sobre 35 g de gel de sílice se obtuvieron 1,1 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 1500/cm.

De manera análoga, a partir de las correspondientes lactonas (preparadas según el Ejemplo 2a) se obtuvieron los siguientes lactoles:

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- $\sqrt{3}$,3-etilendioxi-3-(4-clorofenil)-1-propil $\sqrt{2}$ -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \sqrt{b} furano.

Fórmula IV: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; D-E-R₄ = 4-clorofenilo; aceite incoloro.

IR: 3600, 1600, 1490/cm.

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-(3,3-etilendioxi-5-fenil-1-pentil)-2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \sqrt{b} furano.

Fórmula IV: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; D-E-R₄ = CH_2-CH_2 -fenilo; aceite incoloro.

IR: 3600, 1600/cm.

(2RS, 3aR, 4R, 5R, 6aS)-4- $\sqrt{3}$,3-etilendioxi-4-(para-fluorofenoxi)-1-butyl $\sqrt{7}$ -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \sqrt{b} $\sqrt{7}$ furano.

5 F6rmula IV. A = -CH₂-CH₂-; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = para-fluorofenilo; aceite incoloro;

IR: 3600, 1500/cm.

(2RS, 3aR, 4R, 5R, 6aS)-4- $\sqrt{3}$,3-etilendioxi-4-(para-clorofenoxi)-1-butyl $\sqrt{7}$ -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \sqrt{b} $\sqrt{7}$ furano.

10 F6rmula IV: A = -CH₂-CH₂-; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = para-clorofenilo;

aceite incoloro;

IR: 3600, 1500/cm.

(2RS, 3aR, 4R, 5R, 6aS)-4- $\sqrt{3}$,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butyl $\sqrt{7}$ -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta \sqrt{b} $\sqrt{7}$ furano.

15 F6rmula IV: A = -CH₂-CH₂-; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = 2-naftilo; aceite incoloro.

IR: 3600, 1630, 1600/cm.

20 c) Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

F6rmula I a: A = -CH₂-CH₂-; R₁ = H; D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = fenilo.

25 A una soluci6n de 14 g de bromuro de 4-carboxibutil-trifenil-fosfonio en 60 ml de dimetilsulf6xido absoluto se aadi6ron gota a gota a 15°C 55 ml de una soluci6n de metan-sulfinilmetilsodio en dimetilsulf6xido absoluto (preparaci6n: se agitaron durante 1 hora a 70°C 2,74 g de suspensi6n al 50% de hidruro de sodio (en aceite mineral) en 55 ml de dimetilsul

fóxico absoluto) y luego se agitó durante 20 minutos a la temperatura ambiente. La solución de ileno de color rojo se añadió gota a gota a 15°C a una solución de 2 g de (2RS,3eR,4R,5R,6aS)-4-(3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butil)-2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta**b** / furano (preparado de acuerdo con el Ejemplo 2b) en 30 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se agitó durante 2 horas a 50°C. Tras evaporar el disolvente en vacío (aproximadamente 0,01 Torr), se disolvió el residuo en 70 ml de agua, se extrajo tres veces con éter y el extracto en éter se desechó. La fase acuosa fue ajustada a pH 4-5 con ácido cítrico al 10% y fue extraída cuatro veces con mezcla de éter/hexano (2 + 1). La fase orgánica fue agitada con salmuera y concentrada por evaporación en vacío. Tras cromatografiar el residuo sobre gel de sílice con cloruro de metileno/isopropanol (5 + 1) se obtuvieron 1,49 g del compuesto del título en forma de aceite débilmente coloreado de amarillo.

IR: 3600-3400, 1720, 1600, 1490/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes lactoles (preparados de acuerdo con el Ejemplo 2 b) se obtienen los siguientes ácidos prostenoicos:

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Fórmula Ia: A = -CH₂-CH₂-; R₁=H; D-E-R₄= 4-clorofenilo;

aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1718, 1600, 1495/cm.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-eti-

lendioxi-17-fenil-18,19,20-tetranor-prostenoico.

Fórmula Ia: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $\text{R}_1 = \text{H}$; D-E- $\text{R}_4 = -\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -fenilo;
aceite incoloro.

IR: 3600-3400; 1716, 1600/cm.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Fórmula Ia: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; D = $-\text{CH}_2-$; E = -O-; $\text{R}_4 = 4$ -fluorofenilo;
aceite amarillento.

10 IR: 3600-3300, 1720, 1500/cm.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Fórmula Ia: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $\text{R}_1 = \text{H}$; D = $-\text{CH}_2-$; E = -O-; $\text{R}_4 = 4$ -cloro
fenilo;

15 aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1720, 1500/cm.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Fórmula Ia: A = $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $\text{R}_1 = \text{H}$; D = $-\text{CH}_2-$; E = -O-; $\text{R}_4 = 2$ -nafti
lo; masa viscosa incolora.

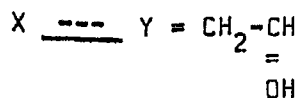
20

IR: 3600-3400; 1718, 1630, 1600/cm.

EJEMPLO 3

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

25 Fórmula I: $\text{R}_1 = \text{H}$; R_2 y $\text{R}_3 = \text{O}$; $\text{R}_4 = \text{fenilo}$; A = trans-CH=CH; B =
cis-CH=CH; D = $-\text{CH}_2-$; E = -O-;



Se agitaron 1,60 g de dióxido de platino en 30 ml de acetato de etilo durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de que se hubo desplazado y expulsado el hidrógeno con nitrógeno, se agitó durante 3 horas bajo atmósfera de oxígeno, se mezcló con una solución de 206 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico en 3 ml de acetato de etilo y se agitó durante 48 horas a la temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno, se filtró y se concentró por evaporación en vacío. Tras cromatografía sobre 25 g de gel de sílice en éter/dioxano (8 + 2) se obtuvieron 105 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600-3300, 1740, 1710, 1600, 1498, 975/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes derivados de PG'F_{2α} (preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2) se prepararon los siguientes derivados de PG'E₂:

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Fórmula I: R₁ = H; R₂ y R₃ = 0; D-E-R₄ = 4-clorofenilo; A = trans-CH=CH; B = cis-CH=CH; X --- Y = CH₂ - $\underset{\text{OH}}{\underset{=}{\text{CH}}}$;

aceite coloreado ligeramente de amarillo.

IR: 3600-3300, 1740, 1715, 1600, 1485, 970/cm.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-

etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

Fórmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; $D-E-R_4 = n$ -heptilo, $A = \text{trans-CH=CH}$; $B = \text{cis-CH=CH}$; $X \text{ --- } Y = \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}}$;

aceite incoloro.

5 IR: 3600-3300, 1740, 1710, 978/cm.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Fórmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; $D = -\text{CH}_2-$; $E = -O-$; $R_4 = n$ -propilo; $A = \text{trans-CH=CH}$; $B = \text{cis-CH=CH}$; $X \text{ --- } Y = \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}}$;

10 aceite incoloro,

IR: 3600-3300, 1740, 1715, 1100, 975/cm.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-19-oxo-prostadienoico.

15 Fórmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; $D = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; $E = -O-$; $R_4 = \text{metilo}$; $A = \text{trans-CH=CH}$; $B = \text{cis-CH=CH}$;

$X \text{ --- } Y = \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}}$;

aceite incoloro.

IR: 3600-3400; 1740, 1715, 1100, 973/cm.

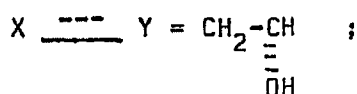
20 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

Fórmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; $D-E-R_4 = -\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -fenilo; $A = \text{trans-CH=CH}$; $B = \text{cis-CH=CH}$; $X \text{ --- } Y = \text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}}$; aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1740, 1715, 1600, 975/cm.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta
dienoico.

5 F6rmula I: R₁ = H; R₂ y R₃ = O; R₄ = 4-fluorofenilo; A = trans-CH=
CH; B = cis-CH=CH; D = CH₂; E = -O-;

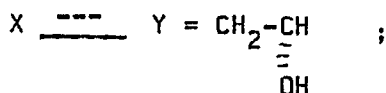


aceite incoloro;

IR: 3600-3400, 1735, 1710, 1500, 970/cm.

10 Acido (5Z,3E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-ati
lendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoic
o.

F6rmula I: R₁ = H; R₂ y R₃ = O; R₄ = 4-clorofenilo; A = trans-CH=
CH; B = cis-CH=CH; D = -CH₂-; E = -O-;

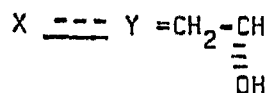


15 aceite incoloro.

IR: 3600-3300, 1740, 1710, 1500, 970/cm.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoic
o.

F6rmula I: R₁ = H; R₂ y R₃ = O; R₄ = 2-naftilo; A = trans-CH=CH;
B = cis-CH=CH; D = -CH₂; E = -O-;



aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1735, 1715, 1600, 1490/cm.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilen-
dioxo-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

5 F6rmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; D-E- $R_4 = 4$ -clorofenilo;

A = $-CH_2-CH_2-$; B = cis-CH=CH; X --- Y = $CH_2-\underset{\text{OH}}{\underset{||}{C}}$;

aceite coloreado ligeramente de amarillo.

IR: 3600, 3400, 1740, 1715, 1600, 1495/cm.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-eti-
10 lendioxo-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

F6rmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; D-E- $R_4 = CH_2-CH_2$ -fenilo;

A = $-CH_2-CH_2-$; B = cis-CH=CH; X --- Y = $CH_2-\underset{\text{OH}}{\underset{||}{C}}$;

aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1735, 1710, 1600/cm.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilen-
15 dioxo-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

F6rmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; $R_4 = 4$ -fluorofenilo;

A = $-CH_2-CH_2-$; B = cis-CH=CH; D = $-CH_2-$; E = $-O-$;

X --- Y = $CH_2-\underset{\text{OH}}{\underset{||}{C}}$;

20 aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1735, 1710, 1500/cm.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilen-
dioxo-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

F6rmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; $R_4 = 4$ -clorofenilo;

25 A = $-CH_2-CH_2-$; B = cis-CH=CH; D = $-CH_2-$; E = $-O-$; X --- Y = $CH_2-\underset{\text{OH}}{\underset{||}{C}}$;

aceite incoloro.

IR: 3600-3400, 1735, 1712, 1500/cm.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

5 F6rmula I: $R_1 = H$; R_2 y $R_3 = O$; $R_4 = 2$ -naftilo; $A = -CH_2-CH_2-$;
 $B = cis-CH=CH$; $D = -CH_2-$; $E = -O-$; $X \text{ --- } Y = CH_2-\underset{\substack{|| \\ OH}}{C}$;

aceite amarillento.

IR: 3600-3300, 1740, 1714, 1630, 1600/cm.

EJEMPLO 4

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostedienoico.

F6rmula I: $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = OH$; $R_4 = fenilo$; $A = trans-CH=CH$;
 $B = cis-CH=CH$; $D = -CH_2-$; $E = -O-$; $X \text{ --- } Y = CH_2-\underset{\substack{|| \\ O}}{C}$;

15 A una soluci6n de 346 mg de 6cido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)- 9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostedienoico en 10 ml de acetona se agregaron a -20°C 0,23 ml de reactivo de Jones (J. Chem. Soc. 1953, 2555), se agit6 durante 30 minutos a -20°C, se diluy6 con 6ter, se agit6 varias veces con salmuera, se sec6 sobre sulfato de magnesio y se concentr6 por evaporaci6n en vacio. El residuo fue purificado mediante cromatografia en capas preparativa sobre placas de gel de slica (agente eluyente: 6ter/dioxano 9 + 1). Se obtuvieron 160 mg del compuesto del titulo en forma de aceite incoloro viscoso.

20

25

IR: 3600-3400, 1740, 1710, 1600, 1495, 970/cm.

De manera análoga, a partir de los derivados de $\text{PG}^1\text{F}_{2\alpha}$ correspondientes (preparados según los Ejemplos 1 y 2) se prepararon los siguientes derivados de PGD_2 .

- 5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentano α -prostadienoico.
- Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.
- 10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.
- Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.
- Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.
- 15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.
- Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.
- 20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.
- 25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentano α -prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

10 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15

EJEMPLO 5

a) (1S,5R,6R,7R)-6- \int E)-3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil \int -7-hidroxi-2-oxabicyclo \int 3.3.0 \int -octan-3-ona.

Fórmula VI : D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = 2-naftilo.

20 Una mezcla de 500 mg de (1S,5R,6R,7R)-6- \int E)-3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil \int -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo \int 3.3.0 \int -octan-3-ona (preparado según el Ejemplo 1a), 138 mg de carbonato de potasio anhidro y 20 ml de metanol fue agitada bajo argón durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se mezcló con 20 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, se agitó durante 10 minutos, se diluyó con salmuera y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de -

25

magnesio y concentrada por evaporación en vacío. El residuo fue recristalizado en diisopropiléter/cloruro de metileno. Se obtuvieron 290 mg del compuesto del título como cristales incoloros de punto de fusión 159°C.

5 IR: 3600, 1770, 1630, 1600, 1510, 977/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes benzoatos se prepararon los siguientes alcoholes:

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butenil \int -7-hidroxi-2-oxabicyclo \int 3.3.0 \int -octan-3-ona.

10 IR: 3600, 1770, 1590, 1500, 975/cm.

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(4-fluorofenoxi)-1-butenil \int -7-hidroxi-2-oxabicyclo \int 3.3.0 \int -octan-3-ona.

IR: 3600, 1770, 1595, 1500, 975/cm.

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil \int -7-hidroxi-2-oxabicyclo \int 3.3.0 \int -octan-3-ona.

15 IR: 3600, 1770, 1590, 1495, 975/cm.

Punto de fusión: 111°C.

b) (1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil \int -7-(tetrahidropirán-2-iloxi)-2-oxabicyclo \int 3.3.0 \int -octan-3-ona.

20

Fórmula VII : D = -CH₂- ; E = -O- ; R₄ = 2-naftilo.

190 mg de (1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil \int -7-hidroxi-2-oxabicyclo \int 3.3.0 \int -octan-3-ona (preparada de acuerdo con el Ejemplo 5 a), 0,2 ml de dihidropirano recientemente destilado y 1,4 mg de ácido para-

25 toluensulfónico en 5 ml de cloruro de metileno absoluto se agitó durante 30 minutos a la temperatura del baño de hielo -

bajo argón. Después de diluir con cloruro de metileno se agitó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. El residuo fue recristalizado en diisopropiléter/cloruro de metileno. Se obtuvieron 204 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros de punto de fusión 113°C.

IR: 1770, 1630, 1600, 975/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes alcoholes se prepararon los siguientes tetrahidropiraniéteres:

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butenil \int -7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3.3.0] \int -octan-3-ona.

IR: 1770, 1590, 1500, 975/cm.

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(4-fluorofenoxi)-1-butenil \int -7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3.3.0] \int -octan-3-ona.

IR: 1770, 1595, 1500, 970/cm.

(1S,5R,6R,7R)-6- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(4-clorofenoxi)-1-butenil \int -7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabicyclo[3.3.0] \int -octan-3-ona.

IR: 1770, 1590, 1500, 975/cm.

c) (2R5,3aR,4R,5R,6aS)-4- \int (E)-3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil \int -5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-perhidro-ciclopenta[\bar{b}] \int -furan-2-ol.

Fórmula VIII : D = -CH₂-; E = -O-; R₄ = 2-naftilo

A una solución, enfriada a -60°C, de 150 mg de
(1S,5R,6R,7R)-6- $\overline{\text{E}}$ -3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil $\overline{\text{7}}$
-7-(tetrahidropiran-2-iloxi)-2-oxabicyclo $\overline{\text{3.3.0}}$ -octan-3-ona
5 (preparada según el Ejemplo 5b) en 15 ml de tolueno absoluto se
añadieron bajo argón a -70°C 1,5 ml de una solución al 20% de
hidruro de diisobutilaluminio. Tras 30 minutos se mezcló con
0,75 ml de isopropanol y con 0,75 ml de agua y se agitó durante
30 minutos a 0°C, se diluyó con 150 ml de cloruro de metileno,
10 se separó por filtración del compuesto de aluminio precipitado
y se concentró por evaporación en vacío. Se obtuvieron 146 mg
del compuesto del título en forma de aceite incoloro.
IR: 3600, 1630, 1600, 970/cm.

De manera análoga, a partir de las correspondientes
15 lactonas se prepararon los siguientes lactoles:

(2RS, 3aR,4R,5R,6aS)-4- $\overline{\text{E}}$ -3,3-etilendioxi-4-fenoxi-1-butenil $\overline{\text{7}}$
-5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-perhidro-ciclopenta $\overline{\text{b}}$ 7furan-2-ol.

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- $\overline{\text{E}}$ -3,3-etilendioxi-4-(4-fluoro-
fenoxi)-1-butenil $\overline{\text{7}}$ -5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-perhidro-ciclo-
20 penta $\overline{\text{b}}$ 7furan-2-ol.

(2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- $\overline{\text{E}}$ -3,3-etilendioxi-4-(4-cloro-
fenoxi)-1-butenil $\overline{\text{7}}$ -5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-perhidrociclopenta
 $\overline{\text{b}}$ 7furan-2-ol.

d) Acido (5Z, 13E)-(8R,9S,11R,12R)-9-hidroxi-11-(tetrahidropiran
25 -2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-
tetranor-prostadienoico.

Fórmula IX: $R_1 = H$; $D = CH_2-$; $E = -O-$; $R_4 = 2$ - naftilo.

A una solución de 8,8 g de bromuro de 4-carboxibutiltrifenil-fosfonio en 30 ml de dimetilsulfóxido absoluto se añadieron gota a gota a 15°C 35,2 ml de una solución de metansulfonilmetilsodio en dimetilsulfóxido absoluto (preparación: se agitan 1,76 g de suspensión al 50% de hidruro de sodio en aceite mineral con 35,2 ml de dimetilsulfóxido durante 1 hora a 70°C) y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución de ileno de color rojo se añadió a 15°C a una solución de 1,80 g de (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- $\overline{[E]}$ -3,3-etilendioxi-4-(2-naftiloxi)-1-butenil $\overline{[7]}$ -5-(tetrahidropiran-2-iloxi)-perhidro-ciclopenta $\overline{[b]}$ furan-2-ol (preparado de acuerdo con el Ejemplo 5 c) en 30 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se agitó durante 2 horas a 50°C. Tras eliminar el disolvente en vacío (a aproximadamente 0,01 Torr) se diluyó el residuo en 80 ml de agua, se extrajo tres veces con éter y se desechó el extracto en éter. La fase acuosa fue ajustada a pH 4-5 con solución al 10% de ácido cítrico y se extrajo cuatro veces con una mezcla de éter/hexano (1 + 1). La fase orgánica fue agitada con salmuera, secada con sulfato de magnesio y concentrada por evaporación en vacío. Se obtuvieron 1,94 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR : 3.600 - 3.300, 1.710, 1.630, 1.600, 970/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes lactoles (preparados de acuerdo con el Ejemplo 5c), se obtuvieron los siguientes ácidos prostadienoicos:

Acido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R) - 9 - hidroxil-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,

20-tetranor-prostadienoico.

IR : 3.600 - 3.400; 1.710, 1.595, 1.490, 970/cm.

Acido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R) - 9 - hidroxil-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

IR : 3.600 - 3.300, 1.715, 1.600, 975/cm.

Acido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R) - 9 - hidroxil-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

IR : 3.600 - 3.400, 1.710, 1.600, 978/cm.

e) Acido (5Z, 13E) - (8R, 11R, 12R)-9-oxo-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico

Fórmula X. : $R_1 = H$; $D = -CH_2-$; $E = -O-$; $R_4 = 2\text{-naftilo}$.

Se disolvieron 165 mg de ácido (5Z, 13E)-(8R, 9S, 11R, 12R)-9-hidroxil-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 5 d) en 4 ml de acetona y se mezcló a -20°C con 0,15 ml de reactivo de Jones (J. chem. Soc. 1953, 2555). Después de 15 minutos se destruyó el reactivo en exceso mediante adición gota a gota de 0,2 ml de isopropanol, se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. El extracto orgánico fue agitado con salmuera, secado sobre sulfato de magnesio y concentrado en vacío. Se obtuvieron 110 mg del compuesto del título en forma de aceite débilmente coloreado de amarillo.

IR : 3.600 - 3.300, 1.740, 1.710, 1.630, 1.600, 970/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes derivados de PG'F_{2α}-(preparado según 5 d) se prepararon los siguientes derivados de PG'E₂ :

5 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-9-oxa-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-9-oxo-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-9-oxo-11-(tetrahidropiran-1-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

15 f) Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Fórmula I : R₁ = H; R₂ y R₃ = O; R₄ = 2-naftilo;

A=trans-CH = CH; B = cis-CH=CH; D = -CH₂-; E=-O-;

X⁻⁻⁻⁻⁻ Y : CH₂ - $\begin{matrix} \text{CH} \\ | \\ \text{OH} \end{matrix}$;

20 Una mezcla de 100 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-9-oxo-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado según el Ejemplo 5 e) y 2 ml de una solución de ácido acético /agua/ tetrahidrofurano (65/35/10) se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente, se concentró por evaporación en vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice; con cloroformo/isopropanol (95 + 5) se obtuvieron 51 mg del compuesto del título
25 en forma de aceite incoloro.

IR : 3.600 - 3.400, 1.740, 1.710, 1.630, 1.600, 978/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes tetrahidropiraniéteres (preparados de acuerdo con el Ejemplo 5 e) se obtuvieron los siguientes derivados de PG'E₂

5 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico;

 Acido (5Z,13E)-(8R-11R-12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Ejemplo 6.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico

Fórmula Ia : A= trans-CH=CH: R₁= H ; D =-CH₂- ;

E = -O-; R₄ = 2-naftilo.

20 Se agitaron 150 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9-hidroxi-11-(tetrahidropiran-2-iloxi)-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 5d) en 3 ml de una solución de ácido acético/agua/tetrahidrofurano (65/35/10) durante 4 horas a la temperatura ambiente, se concentró por evaporación en vacío y después de cromatografía sobre gel de sílice con cloroformo/isopropanol (4 + 1) se obtuvieron 77 mg del compuesto del título en

25 forma de aceite incoloro.

IR: 3.600 - 3.400, 1.720, 1.630, 1.600, 978/cm.

De manera análoga, a partir de los correspondientes tetrahidropiraniéteres (preparados según el Ejemplo 5 d) se obtuvieron los siguientes derivados de PG'F_{2α}:

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-
dienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-
dienoico.

Ejemplo 7.

15 Ester metálico de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-
15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Fórmula I a: A = trans-CH=CH; R₁ = metilo; D = -CH₂-;
E = -O-; R₄ = fenilo.

20 A una solución de 150 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,
12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-
tetranor-prostadienoico (preparado según el Ejemplo 1 o el Ejem-
plo 6) en 7 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota una
solución etérea de diazometano hasta que permaneció el color
amarillo. Después de 3 minutos se concentró por evaporación en
vacío a la temperatura ambiente. Se obtuvieron 150 mg del com-
puesto del título en forma de aceite incoloro.

25

IR: 3600, 1740, 1600, 1490, 970/cm.

De manera análoga, se obtuvieron los ésteres metílicos de los siguientes ácidos de prostaglandina preparados según los Ejemplos 1 a 6.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prosta-
dienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-
dienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-
dienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-
prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-
etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prosta-
dienoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

10 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-

-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15 Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

20 Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-

-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

25 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilen-

dioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentano-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor prostenoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.


Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

10 El reemplazamiento del diazometano utilizado en el Ejemplo 7 por diazoetano, diazobutano, y diazodecano conduce a los correspondientes éteres etílicos, butílicos o decílicos respectivamente.

Ejemplo 8.

15 Ester para-fenil-fenacílico de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico

Fórmula Ia : A =trans-CH=CH; R₁=CH₂-CO-; D= -CH₂-; E= -O-; R₄= fenil.

20 77 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con los Ejemplos 1 ó 6) se agitaron con 53,6 mg de bromuro de para-fenilfenacilo y 20 mg de trietilamina en 3 ml de acetona absoluta durante 12 horas a la temperatura
25 ambiente, bajo argón; después de diluir con agua se extrajo con éter, el extracto en éter se agitó con salmuera, se secó sobre

ulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. El residuo fue filtrado sobre 5 g de gel de sílice con mezclas de éter/dioxano. Se obtuvieron 65 mg del compuesto del título en forma de masa cerosa.

5 IR: 3.600-3.400, 1.740, 1.700, 1.600, 1.495, 973/cm.

De manera análoga, se obtienen los ésteres para-fenil-fenacílicos de los siguientes ácidos de prostaglandina preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 a 6.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

10 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-
5 dienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadie-
noico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
10 etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-
prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
15 etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prosta-
dienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-
etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilen-
20 dioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilen-
dioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilen-
dioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilen-
25 dioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilen-

dioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

10 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Ejemplo 9.

Ester para-clorofenílico de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico

20 100 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con los Ejemplos 1 ó 6), disueltos en 12 ml de cloroformo, se mezclaron con 100 mg de diciclohexilcarbodiimida a 0°C. Después de 1 hora se agregaron a esto 1 g de para-cloro-
25 fenol y 0,5 ml de piridina, y se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre gel de

sílice con cloroformo. Se obtuvieron 95 mg del compuesto del título en forma de aceite viscoso e incoloro.

IR: 3.600, 1.750, 1.600, 1.490, 1.485, 970/cm.

De manera análoga, se obtienen los ésteres para-clorofenílicos de los siguientes ácidos de prostaglandina preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 a 6:

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

10 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-

etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

5

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

10

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

15

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

20

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

25

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxa-15,15-
etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prosta-
5 dienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-
dienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadi-
enoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-
prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prosta-
dienoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

10 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15 El reemplazamiento del para-clorofenol utilizado en el Ejemplo 9 por para-fenilfenol y para-fluorofenol conduce a los correspondientes ésteres para-fenilfenílicos y para-fluorofenílicos.

Ejemplo 10.

20 Sal de tris-(hidroximetil)-aminometano de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico

25 A una solución de 100 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico en 14 ml de acetonitrilo se añadió a 60°C una solución de 31 mg de tris-(hidroximetil)-aminometano en 0,1 ml de agua y se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 14 horas. Se obtuvieron 72 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

De manera análoga se obtienen las sales de tris-(hidroximetil)-aminometano de los siguientes ácidos de prostaglandina preparados de acuerdo con los Ejemplos 1 a 6.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

10 Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-

-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

15 Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

20 Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

25 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilen

dioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-
dienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadi-
15 noico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-15-(1,3-dioxa-2-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-
prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-
etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prosta-
dienoico.

25 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilen-
dioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilen-
dioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico,

Acido (5Z)-(8R,9S,12R)-9-hidroxi-11-oxo-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Ejemplo 11.

10 Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Fórmula I: $R_1 = \text{metilo}; R_2 \text{ y } R_3 = \text{O}; R_4 = \text{fenilo};$

$A = \text{trans-CH} = \text{CH}; B = \text{cis-CH} = \text{CH}; D = -\text{CH}_2-;$

$E = -\text{O}-; \text{X}\cdots\text{Y} = \text{CH}_2 - \frac{\text{CH}}{\text{OH}} .$

15 Se agitaron 300 mg de éster metílico de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 7) con 10 g de carbonato de plata en forma de polvo en 60 ml de tolueno y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después

20 de enfriar se separó por filtración y se concentró hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con éter/dioxano (95 + 5) y se obtuvieron 102 mg del compuesto del título en forma de aceite débilmente coloreado de amarillo.

25 IR: 3.600, 1.740, 1.600, 1.590, 1.498, 978/cm.

De manera análoga se obtienen los ésteres metálicos de los derivados de PGE a partir de los ésteres metálicos de los derivados de PGF preparados de acuerdo con el Ejemplo 7.

Ejemplo 12.

5 Acido 13(E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostanoico.

Fórmula I: $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = OH$; $R_4 = \text{fenilo}$

A = trans-CH = CH; B = CH₂-CH₂-; D = CH₂-;

E = -O-; X---Y = CH₂ - $\begin{array}{c} \text{CH} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array}$.

10 Una mezcla de 250 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1), 25 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y 25 ml de acetato de etilo fueron agitados durante 2 horas a -20°C bajo una atmósfera de hidrógeno. Después
15 de filtrar a través de un embudo de succión de filtro de vidrio se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad y se separó por filtración el residuo sobre gel de sílice con éter/dioxano (9 + 1). Se obtuvieron 180 mg del compuesto del título como aceite incoloro.

20 IR: 3.600-3.300, 1.710, 1.600, 1.495, 975/cm.

El espectro de RMN en CDCl₃ mostró sólo dos protones olefínicos.

De manera análoga, a partir de los derivados de prostaglandina preparados de acuerdo con los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5,
25 6, 7, 8, 9, 11 pueden prepararse los correspondientes derivados de 5,6-dihidro-prostaglandina.

Ejemplo 13.

Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Fórmula I: $R_1 = R_2 = H$; $R_3 = OH$; $R_4 = \text{fenilo}$

5 A = trans-CH = CH; B = cis-CH = CH; D = -CH₂-;

E = -O-; X:Y = CH₂ - $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$

Se añadió gota a gota una solución de 500 mg de borohidruro de sodio en 60 ml de metanol, a 0°C, a una solución de 150 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con los Ejemplos 3 ó 5) en 15 ml de metanol. Se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente, se concentró en vacío, se diluyó con agua, se ajustó a 3-4 el valor de pH con ácido sulfúrico diluido, se extrajo con éter, el extracto en éter se secó con sulfato de magnesio y se concentro por evaporación en vacío. Por cromatografía del residuo sobre 35 g de gel de sílice se obtuvieron con cloroformo/isopropanol (95 + 5) 43 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. IR: 3.600-3.400, 1.720, 1.600, 1.490, 970/cm.

20 De manera análoga, se pueden transformar los derivados de prostaglandina de la serie E, descritos en los Ejemplos precedentes, en los correspondientes compuestos con un grupo 9β-hidroxi (configuración 9-R). Así, se obtienen los siguientes compuestos:

Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-

-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico.

5 Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-n-propoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-19-oxa-prostadienoico.

10 Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

15 Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

20 Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(1,3-dioxa-1-indanil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z,13E)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-bifenilil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

25 Acido (5Z)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico.

Acido (5Z)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-17-fenil-18,19,20-trinor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

5 Acido (5Z)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Acido (5Z)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(2-naftiloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

10 Acido (5Z)-(8R,9R,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostenoico.

Ejemplo 14.

Ester metilico de ácido (5Z,10Z,13E)-(8R,12R)-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostatrienoico.

Fórmula I: $R_1 = \text{metilo}$; R_2 y $R_3 = \text{O}$; $R_4 = \text{fenilo}$

15 A = trans-CH = CH; B = cis-CH = CH; D = -CH₂-;

E = -O-; X...Y: CH = CH

Una mezcla de 240 mg de éster metilico de ácido (5Z, 13E)-(8R,11R,12R)-11-hidroxi-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con el
20 Ejemplo 7), 700 mg de dicitclohexilcarbodiimida, 80 mg de cloruro de cobre divalente dihidratado, 100 ml de éter y 4 mg de piridina fue agitada a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregaron a esto nuevamente 700 mg de dicitclohexilcarbodiimida y se agitó durante 32 horas más a la temperatura ambiente. La mezcla
25 fue filtrada y evaporada en vacio hasta sequedad. El residuo se cromatografió sobre 30 g de gel de sílice, se eluyó con éter

añadiendo 1 a 3% de dioxano y se obtuvieron 130 mg del compuesto del título como aceite incoloro.

IR: 1.740, 1.700, 1.600, 1.495, 980/cm

De manera análoga, a partir de las correspondientes
5 9-ceto-11-hidroxi-prostaglandinas (preparadas de acuerdo con el Ejemplo 7) se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ester metílico de ácido (5Z,10Z,13E)-(8R,12R)-9-oxo-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostatrienoico.

10 Ester metílico de ácido (5Z,10Z,13E)-(8R,12R)-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-fluorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prostatrienoico.

Ester metílico de ácido (5Z,10Z,13E)-(8R,12R)-9-oxo-15,15-etilendioxi-16-(4-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-
15 trienoico.

Ejemplo 15.

Ester (4-bifenilílico) de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico

20 100 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-15-(4-clorofenil)-16,17,18,19,20-pentanor-prostadienoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1), disueltos en 10 ml de cloroformo se mezclaron a 0°C con 100 mg de dicitlohexilcarbodiimida. Después de una hora se agregaron a esto
25 1 g de para-fenilfenol y 0,5 ml de piridina, se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente y se filtró la mezcla de reacción con cloroformo sobre gel de sílice. De este modo se obtu-

vieron 60 mg del compuesto del título en forma de aceite viscoso incoloro.

IR (en cloroformo): 3.600, 3000, 2940, 2895, 1750, 1600, 1483, 975, 835/cm.

5 RMN (en DMSO- d_6) δ : 7,1 - 7,8 (13H,m); 5,25 - 5,7 (4H,m); 5,60 (1H,d,J=6Hz); 5,40 (1H,d,J=6Hz); 3,75 - 4,10 (6H,m)

Ejemplo 16.

Ester (4-bifenilílico) de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-10-etil-prostadienoico.

10 300 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-20-etil-prostadienoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) disueltos en 15 ml de cloroformo se mezclaron a 0°C con 300 mg de dicitclohexilcarbodiimida. Después de una hora se agregaron 3 g de para-fenilfenol y 1,5 ml de piridina, se
15 agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente y se filtró la mezcla de reacción con cloroformo sobre gel de sílice. De este modo se obtuvieron 150 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. Punto de fusión 98-99°C.

Ejemplo 17.

20 Ester (4-bifenilílico) de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(para-clorofeniloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

25 100 mg de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(p-clorofeniloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1) disueltos en 10 ml de cloroformo se mezclaron a 0°C con 100 mg de dicitclo-

hexilcarbodiimida. Después de una hora se agregaron 1 g de para-
fenilfenol y 0,5 ml de piridina, se agitó durante 4 horas a la
temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró con clo-
roformo sobre gel de sílice. Después de purificación adicional
5 mediante cromatografía en capas preparativa sobre placas de gel
de sílice con éter/dioxano (9 + 1) se obtuvieron 49 mg del com-
puesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 3000, 2955, 2890, 1750, 1600, 1580, 1490, 978, 874,
825/cm.

10 Ejemplo 18.

a) (1S,5R,6R,7R)-6- $\overline{\overline{E}}$ -3,3-etilendioxi-4-(3-trifluorometil-
feniloxi)-1-butenil $\overline{\overline{7}}$ -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo $\overline{\overline{3.3.0}}$ -octan-
3-ona.

Fórmula III: A=trans-CH=CH; D=CH₂; E=O-



15 1,85 g de (1S,5R,6R,7R)-6- $\overline{\overline{E}}$ -3-oxo-4-(3-trifluoro-
metil-feniloxi)-1-butenil $\overline{\overline{7}}$ -7-benzoiloxi-2-oxabicyclo $\overline{\overline{3.3.0}}$ -
octan-3-ona (preparada análogamente a la DOS 2.223.365) fueron
calentados a reflujo con un aparato separador de agua durante
16 horas en 70 ml de benceno con 3,3ml de etilénglicol y 21 mg
20 de ácido para-tolueno sulfónico. Después de enfriar se diluyó
con éter, se agitó sucesivamente con solución de bicarbonato
de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se con-
centró hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo oleoso

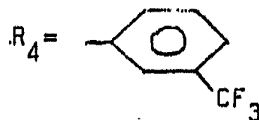
fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Con éter/pentano (8 + 2) se eluyeron 1,6 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

5 IR (en cloroformo): 2960, 1770, 1715, 1600, 1593, 1490, 1450, 976, 898/cm

RMN (CDCl₃): δ: 7,95 (2H, dd, J=8+2Hz); 7,0 - 7,6 (7H, m); 5,95 (1H, dd, J=16+7Hz); 5,72 (1H, d, J=16Hz), 4,95 - 5,4 (2H, m); 3,9 - 4,1 (6H, m)

10 b) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4- $\overline{\text{[E]}}$ -3,3-etilendioxi-4-(3-trifluorometilfeniloxi)-1-butenil $\overline{\text{[E]}}$ -2,5-dihidroxi-perhidro-ciclopenta $\overline{\text{[b]}}$ furano

Fórmula IV: A=trans-CH=CH; D=CH₂; E= -O-



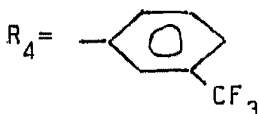
A una solución de 1,54 g del compuesto preparado según a) en 55 ml de tolueno se añadieron gota a gota bajo argón a 15 -60°C 10 ml de una solución al 20% de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno y se agitó durante 30 minutos a -60°C. Se terminó la reacción por adición gota a gota de isopropanol, se mezcló con 5 ml de agua, se calentó a la temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se filtró y 20 se concentró por evaporación en vacío. Tras filtración del residuo sobre gel de sílice se obtuvieron con éter 1,07 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 3300, 2960, 1593, 1490, 1450, 976/cm.

c) Acido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(3-trifluorometilfeniloxi)-17,18,19,20-tetranor-prosta-

dienoico.

Fórmula Ia: A=trans-CH=CH; R₁=H; D=CH₂; E= -O-;



5 A una solución de 5,73 g de bromuro de 4-carboxibutiltrifenilfosfonio en 24 ml de dimetilsulfóxido absoluto se añadieron gota a gota a 15°C 23,2 ml de una solución de metansulfonilmetilsodio en dimetilsulfóxido absoluto (preparada a partir de 1,16 g de suspensión de hidruro de sodio al 50% en aceite

10 mineral en 24 ml de dimetilsulfóxido y por calentamiento a 70°C durante una hora) y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. La solución de ileno de color rojo se añadió gota a gota a 15°C a una solución de 1,07 g del compuesto preparado de acuerdo con b) en 12 ml de dimetilsulfóxido y se agitó durante

15 2 horas a 50°C. Tras evaporar el disolvente en vacío se mezcló el residuo con 50 ml de agua, se extrajo tres veces cada vez con 60 ml de éter, y el extracto en éter se desechó. La fase acuosa fue ajustada a pH 4-5 con solución al 10% de ácido cítrico y se extrajo cuatro veces cada vez con 80 ml de una mezcla

20 de éter/hexano (2 + 1). La fase orgánica fue agitada con salmuera, secada con sulfato de magnesio y concentrada por evaporación en vacío. Después de cromatografía del residuo sobre gel de sílice se obtuvieron con cloroformo/isopropanol (5 + 1) 0,95 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600 - 3400, 1715, 1595, 1490, 978/cm

Ejemplo 19.

Ester metílico de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(3-trifluorometilfeniloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico

5

A una solución de 1,1 g de ácido (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-16-(3-trifluorometilfeniloxi)-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 18) en 50 ml de cloruro de metileno se añadieron gota a gota 15 ml de una solución etérea de diazometano a 0°C. (Organikum, página 528, Verlag der Wissenschaften, Berlín). Después de 5 minutos se concentró por evaporación en vacío, y tras filtración sobre gel de sílice con éter/dioxano (9 + 1) se obtuvieron 1,05 g del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

10

15

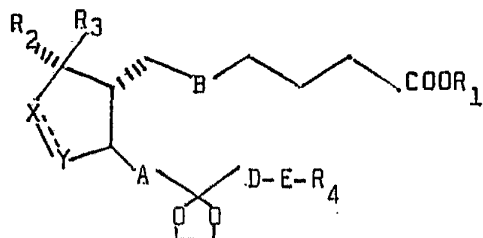
RMN (CDCl₃) δ : 7,05 - 7,4 (4H,m); 5,89 (1H,dd,J=16+8Hz); 5,60 (1H,d,J=16Hz); 5,25 - 5,45 (2H,m); 3,85 - 4,26 (10H,m); 3,65 (3H,s).

-- N O T A --

20

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

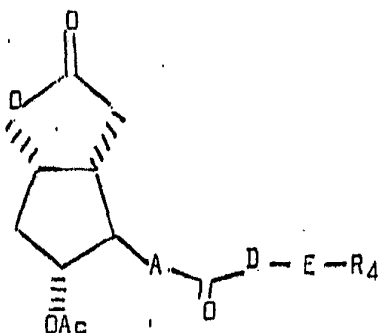
1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácido prostanoico de la fórmula general I



(I)

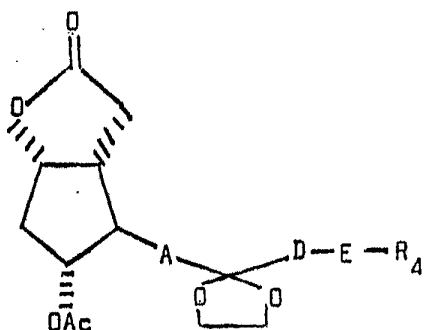
en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo
 de cadena recta o ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, un
 grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo $-CH_2-U-V$, sig-
 nificando U un enlace directo, un grupo carbonilo o carboniloxi
 5 y V un anillo fenilo sustituido con uno o varios grupos fenilo,
 grupos alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono o átomos de halógeno,
 preferiblemente átomos de bromo; R_2 y R_3 son diferentes y signi-
 ficanc un grupo hidroxí o un átomo de hidrógeno, o R_2 y R_3 signi-
 ficanc conjuntamente un átomo de oxígeno; A significa un grupo
 10 $-CH_2-CH_2-$ o un grupo $-CH=CH-$ trans ; B significa un grupo $-CH_2-CH_2-$
 o un grupo $-CH=CH-$ cis ; D y E significanc conjuntamente un enlace
 directo o D significa un grupo alcoholeno de cadena recta o ra-
 mificada con 1 a 5 átomos de carbono y E significa un átomo de
 oxígeno o de azufre; R_4 significa un grupo alcoholo de cadena
 15 recta o ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alco-
 hilo con 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada
 sustituido con arilo eventualmente sustituido, un grupo arilo
 eventualmente sustituido o un grupo benzodioxol-2-ilo; $X-Y$
 representa $-CH_2-\underset{\text{OH}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ o $-CH_2-\underset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$, cuando R_2 y R_3 son diferentes y
 20 significanc un grupo hidroxí o un átomo de hidrógeno; o $X-Y$
 representa $-CH_2-\underset{\text{OH}}{\underset{||}{\text{C}}}-$ o $-CH=CH-$, cuando R_2 y R_3 significanc conjun-

tamente un átomo de oxígeno y, caso de que R_1 represente un átomo de hidrógeno, las sales con bases fisiológicamente compatibles; así como los correspondientes antípodas y racematos de la fórmula general I, caracterizado porque a) se somete a catalización con etilén-glicol a una cetona de la fórmula general II



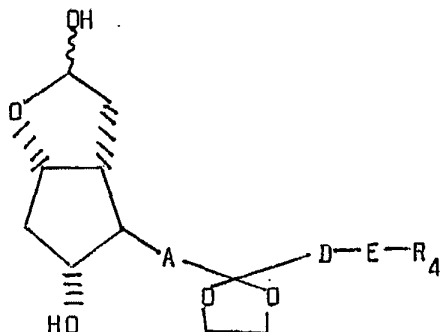
(II)

en donde A, D, E y R_4 tienen los significados indicados en la fórmula I y Ac representa un grupo acilo alifático o aromático; el cetal obtenido de la fórmula general III



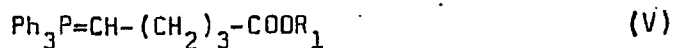
(III)

10 en que A, D, E y R_4 tienen los significados indicados en la fórmula I y Ac tiene el significado indicado en la fórmula II, es reducido de acuerdo con una síntesis de Corey simplificada con hidruro de diisobutilaluminio, para formar el hemiacetal de la fórmula general IV

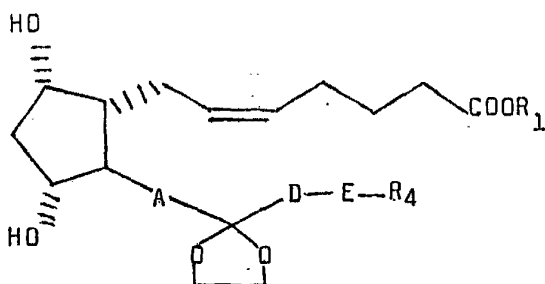


(IV)

y el hemiacetal de la fórmula IV es hecho reaccionar con un reactivo de Wittig de la fórmula general V



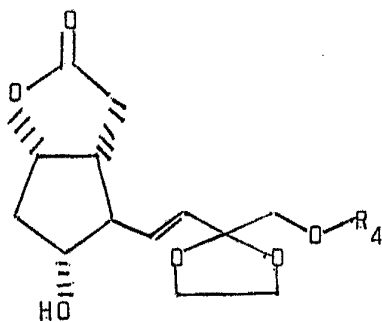
5 en donde Ph significa un grupo fenilo y R_1 tiene los significados indicados en la fórmula I, para formar compuestos de la fórmula general Ia



(Ia)

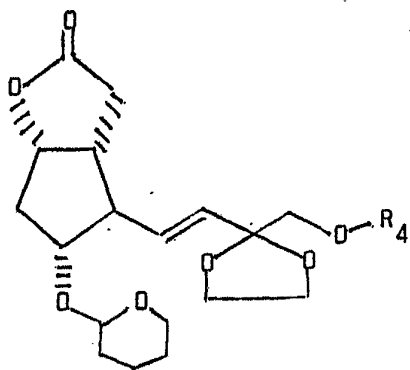
10 y, dependiendo de los significados a fin de cuentas deseados de R_1 , R_2 y R_3 así como B en el producto final de la fórmula general I, eventualmente en los compuestos obtenidos, en cualquier orden de sucesión, se esterifica un grupo l-carboxi y/o se oxida el grupo 9-OH y/o el grupo 11-OH y eventualmente a continuación, se deshidrata el grupo 11-hidroxi con eliminación o se reduce el grupo 9-ceto y se aísla el compuesto 9 β -OH y/o se hidrogena

el doble enlace 5,6 y eventualmente los compuestos l-carboxílicos se transforman en sus sales con bases fisiológicamente compatibles; o b) un catal, preparado según el modo de procedimiento a), de la fórmula general III, en donde A significa un doble enlace trans, D significa un grupo CH₂, E significa un átomo de oxígeno, R₄ significa un radical arilo sustituido o no sustituido y Ac tiene el significado que se indica en la fórmula II, se transforma por transesterificación en un alcohol de la fórmula general VI



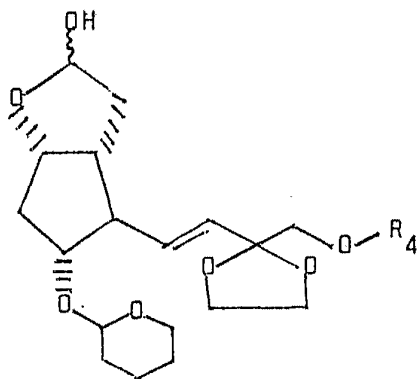
(VI)

10 con dihidropirano se prepara el éter tetrahidropiranílico de la fórmula general VII



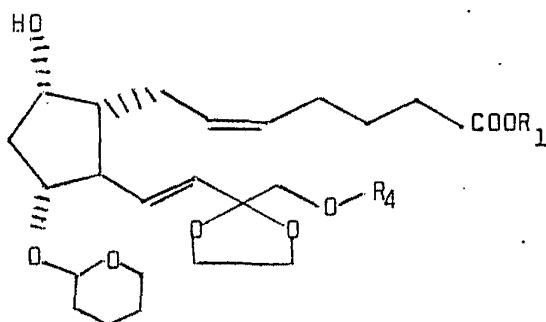
(VII)

a continuación se reduce con hidruro de diisobutilaluminio para formar el hemiacetal de la fórmula general VIII



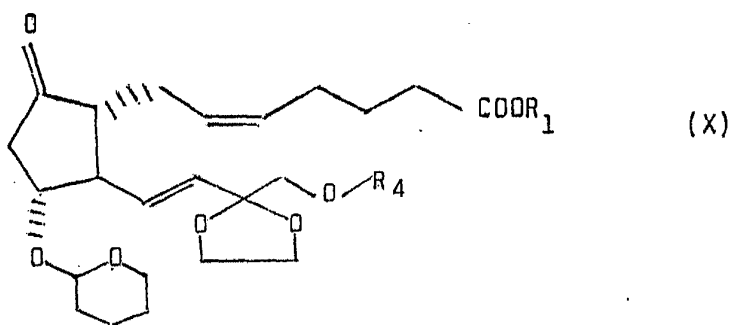
(VIII)

y el hemiacetal de la fórmula general VIII se hace reaccionar con un reactivo de Wittig de la fórmula general V para formar compuestos de la fórmula general IX



(IX)

5 y, dependiendo de los significados de R₁, R₂ y R₃ en la fórmula I, a fin de cuentas deseados, se separa el radical tetrahidropiranyl-éter o se oxida con reactivo de Jones para formar compuestos de la fórmula general X



y a continuación se desdobra el tetrahidropiranyléter, se esterifica el grupo carboxi o se reduce el grupo 9-ceto y se aísla el compuesto 9 β -OH.

5 2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO PROSTANÓICO.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de noventa y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 JUL. 1975