

16 DIC. 1975

443524

P.- 61.747

HOE 74/F 390
PROSTAGLANDIN-
-ANALOGA

IND. C. - CD7C/AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

entidad alemana

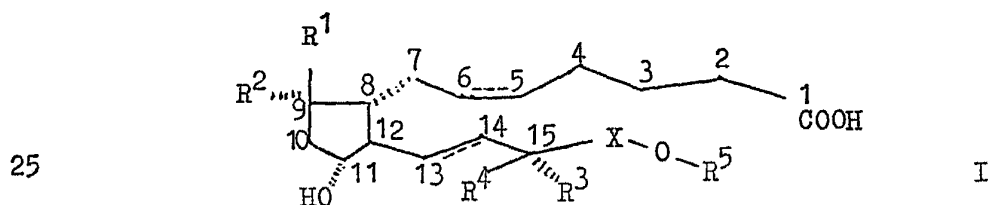
establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
ANALOGOS DE ACIDOS PROSTANOICOS QUE NO EXISTEN
EN LA NATURALEZA"

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

Las síntesis de compuestos análogos de ácidos prostanoicos, que no existen en la naturaleza, en los que el gran número de los efectos farmacológicos de los ácidos prostanoicos naturales están diferenciados, van adquiriendo una importancia creciente.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos análogos de ácidos prostanoicos, que no existen en la naturaleza, de la fórmula I



que comprende tanto los compuestos ópticamente activos de la configuración natural, como también los compuestos racémicos, y en la que:

5 R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, o cada uno de ellos hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes R^1 y R^2 ,

R^3 y R^4 significan cada uno hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes R^3 y R^4 ,

10 X significa un radical alcohilo de cadena recta o ramificada, con 1-5 átomos de carbono, o un radical fenilo o bencilo, que puede estar sustituido de 1 a 3 veces en el núcleo con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcohilo y/o alcoxilo con 1-4 átomos de carbono en cada caso,

15 R^5 en el caso de que X sea un radical alcohilo de cadena recta o ramificada, con 1-5 átomos de carbono significa un difeniléter, que o bien no está sustituido o que está sustituido en uno o en ambos núcleos desde 1 a 3 veces con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcohilo y/o alcoxilo con 1-4 átomos de carbono en cada caso, o un radical fenoxialcohilo no sustituido en el núcleo o sustituido desde 1 a 3 veces con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcohilo y/o alcoxilo con 1-4 átomos de carbono en cada caso,

20

25

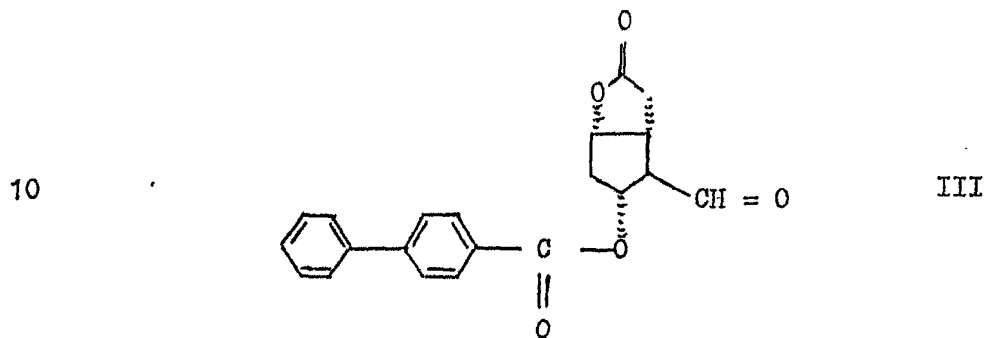
en donde el radical alcoholo es de cadena recta,
y contiene 2-5 átomos de carbono, o es ramificado
y contiene 3-6 átomos de carbono,
o en el caso de que X represente un radical fenilo sus
5 tituído o no sustituído,
significa un radical bencilo, que puede estar susti-
tuído desde 1 a 3 veces en el núcleo con halógeno, tri-
fluorometilo, hidroxilo, alcoholo y/o alcoxilo con 1-4
átomos de carbono en cada caso,
10 o en el caso de que X sea un radical bencilo sustituído
o no sustituído,
significa un radical fenilo que puede estar sustituído
en el núcleo desde 1 a 3 veces con halógeno, trifluoro-
metilo, hidroxilo, alcoholo y/o alcoxilo con 1-4 átomos
15 de carbono en cada caso,
y en la que los átomos de carbono 5 y 6, así como los
13 y 14 están todos unidos por enlaces simples o por
enlaces dobles, y a sus sales fisiológicamente compati-
bles, con bases orgánicas e inorgánicas, así como a sus
20 ésteres con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o
aralifáticos con 1-8 átomos de carbono.

La invención se refiere además a un procedi-
miento para la preparación de los nuevos compuestos aná-
logos de ácidos prostanoicos de la fórmula I, no exis-
25 tentes en la naturaleza, de sus sales fisiológicamente

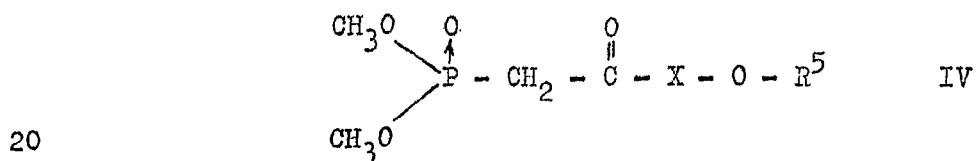
compatibles, de sus ésteres, así como de preparados farmacéuticos que contienen a éstos como sustancias activas.

El procedimiento está caracterizado porque

5 a) el aldehído de la fórmula III

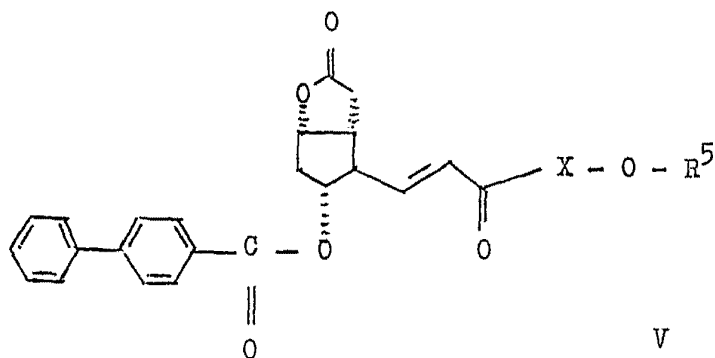


15 se hace reaccionar con un fosfonato de la fórmula IV



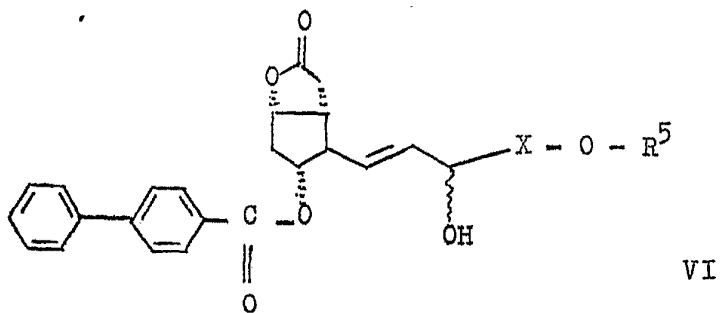
25 en la que X y R⁵ tienen el mismo significado que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula V

5



b) la cetona de la fórmula V obtenida se reduce con un hidruro metálico complejo para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula VI

10



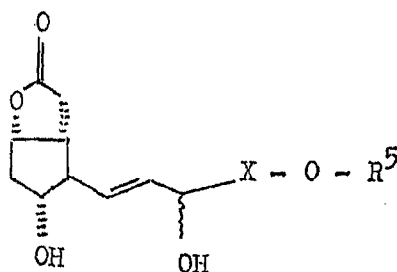
15

en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I,

c) el alcohol de la fórmula VI obtenido, en forma de mezcla de epímeros o después de desdoblamiento de los epímeros en el epímero S ó R puro, se transforman con un carbonato anhidro de un metal alcalino o alcalinotérreo, en un medio alcohólico y a temperatura ambiente, en un diol de la fórmula VII,

25

5



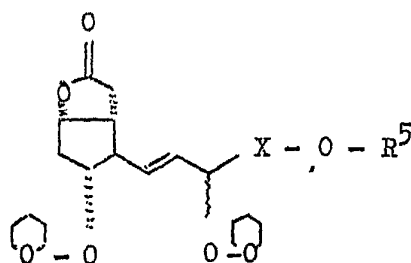
VII

en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I,

10

d) el diol de la fórmula VII obtenido se transforma, por reacción por adición de 2,3-dihidropirano catalizada con ácidos, en un di-tetrahidropiraniléter de la fórmula VIII,

15



VIII

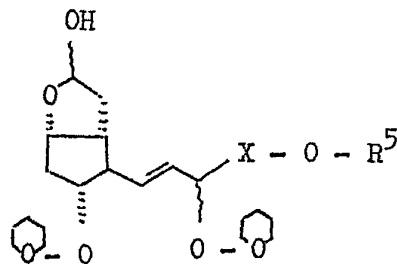
20

en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I,

e) el tetrahidropiraniléter de la fórmula VIII obtenido se reduce con un hidruro complejo de aluminio, en un disolvente aprótico, para formar un lactol de la fórmula

25

la IX,



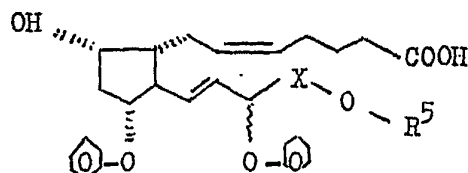
IX

5

en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I,

f) el lactol de la fórmula IX obtenido se hace reaccionar con la ilida preparada a partir de bromuro de 4-carboxi-butiltrifenilfosfonio, en una solución de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido, en una atmósfera inerte, para formar un ácido de la fórmula X

15



X

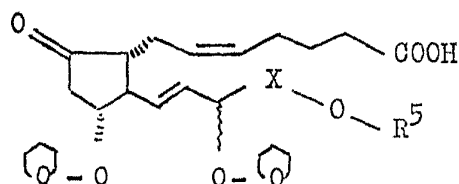
20

en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I,

g) eventualmente, el compuesto de la fórmula X obtenido se oxida con un agente oxidante para formar un compuesto de la fórmula XI

25

17.11.75



XI

5 en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, y

i) los grupos protectores tetrahidropiraniilo en un compuesto de las fórmulas X o XI son separados por hidrólisis ácida, y el compuesto de la fórmula I obtenido es eventualmente hidrogenado para formar un compuesto de la fórmula I, en la que existen enlaces simples en las posiciones 5(6) y 13 (14), y si se desea, el compuesto de la fórmula I en el que existen en cada caso enlaces

10 simples o dobles en las posiciones 5(6) así como 13(14), es transformado en una sal fisiológicamente compatible o en un éster.

De los radicales mencionados para los sustituyentes X son preferidos los grupos metileno y etilideno, así como los grupos isopropileno e isobutileno isómeros posibles respecto a la unión, y además los radicales fenilo y bencilo no sustituidos.

20

De los grupos mencionados para el sustituyente R⁵ son preferidos el grupo difeniléter, que está sustituido en uno o en ambos núcleos bencénicos, en cada ca

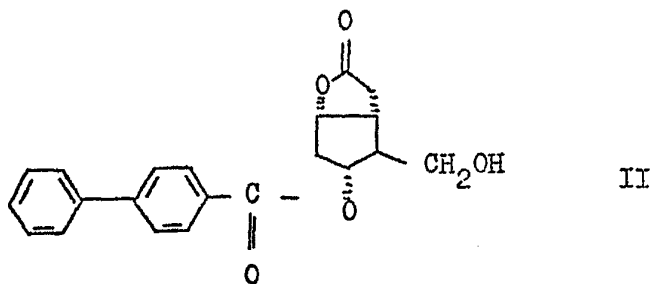
25

so de 1 a 3 veces, con halógeno, en especial con cloro, y/o con radicales alcoxilo o alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono, en especial con radicales metoxilo o metilo, además los grupos fenilo, bencilo así como
5 fenoxialcoholilo con 2 a 4 átomos de carbono en la porción alcoholílica de cadena recta, que están sustituidos en el núcleo de 1 a 3 veces con halógeno, en especial con cloro y/o con grupos alcoxilo o alcoholilo con 1 a 3 átomos de carbono, en especial con grupos metoxilo
10 o metilo. De los compuestos antes mencionados son especialmente preferidos los que están sustituidos en el núcleo bencénico en cada caso una sola vez con cloro y/o con metoxilo.

Para R⁵ son especialmente preferidos los grupos siguientes:
15

Los grupos 3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenilo, 4-(4-clorofenoxi)-fenilo, 3-metoxi-4-(4-clorofenoxi)-fenilo, 3--cloro-4-(3-metoxi-4-cloro-fenoxi)-fenilo, 2-(3-clorofenoxi)-etilo, 2-(3-clorofenoxi)-propilo, 3-clorofenilo,
20 4-clorofenilo y 3-cloro-4-metoxifenilo.

El procedimiento según la invención parte del aldehído de la fórmula III, que se prepara a partir del alcohol bicíclico primario de la fórmula II



5 por oxidación con un agente oxidante, tal como por
 ejemplo con un complejo de tioanisol y cloro, o el
 compuesto complejo de CrO_3 y piridina en un disolvente
 aprótico, a temperaturas entre -50°C y la tempera-
 tura ambiente, de preferencia entre -30°C y -5°C , en
 10 atmósfera inerte. Como disolventes entran en conside-
 ración en este caso, por ejemplo, hidrocarburos aromá-
 ticos tales como benceno o tolueno, o por ejemplo hi-
 drocarburos alifáticos clorados, tales como tetraclo-
 ruro de carbono. El compuesto de la fórmula II puede
 ser preparado según E.J. Corey (I. Am. Chem. Soc. 93,
 15 (1973)).

El aldehído de la fórmula III obtenido es
 hecho reaccionar, según Horner, Wittig y Emmons, con
 un éster de ácido fosfónico de la fórmula IV para for-
 mar una cetona insaturada de la fórmula V, consistiendo
 20 una forma preferida de realización de la reacción
 en que la sal de sodio del éster de ácido fosfónico se
 prepara con hidruro de sodio en glicoldimetiléter, a
 continuación se añade un aldehído de la fórmula III y
 se hace reaccionar a la temperatura ambiente durante 2
 25 a 6 horas.

Los ésteres de ácido fosfónico de la fórmula IV pueden ser preparados por reacción de un éster de la fórmula $R^5-OX-CO_2$ -alcohilo en presencia de butil-litio en exceso y de éster dimetílico de ácido metilfosfónico (por ejemplo según Corey, J.Am.Chem. Soc. 88, 5654 (1966)).

A partir de la cetona de la fórmula V se obtiene la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula VI por reducción con un hidruro metálico complejo, de preferencia con un boranato de un metal alcalino o de zinc en solución etérea, de preferencia a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente. El boranato de zinc es preparado de preferencia in situ a partir de cloruro de zinc y de borohidruro de sodio, en solución en éter absoluto.

Los alcoholes de la fórmula VI son especialmente adecuados para un desdoblamiento en los epímeros S y R, de preferencia por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice, pero la reacción posterior puede ser llevada a cabo también con la mezcla de epímeros, y el desdoblamiento en los epímeros puede ser realizado en la etapa del producto final.

La separación hidrolítica subsiguiente del grupo para-fenilbenzoilo del alcohol de la fórmula VI se lleva a cabo en medio alcohólico con ayuda de car-

bonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Una forma ventajosa de realización consiste en tratar el alcohol, o la correspondiente mezcla de epímeros, a temperatura ambiente en metanol absoluto con carbonato de potasio anhidro, formándose un diol de la fórmula VII.

La preparación del di-tetrahidropiranyléter de la fórmula VIII se realiza en una solución en éter o en benceno de los alcoholes de la fórmula VII, en presencia de catalizadores ácidos habituales, tales como por ejemplo ácido toluenosulfónico.

El compuesto de la fórmula VIII se reduce con un hidruro complejo de aluminio, en un disolvente aprótico, para formar un lactol de la fórmula IX. De preferencia se trabaja con hidruro de diisobutilaluminio en tolueno a temperaturas de -60°C a -70°C .

La lactona de la fórmula IX obtenida puede ser hecha reaccionar, sin ninguna purificación adicional, según Wittig, para formar un ácido carboxílico de la fórmula X. La forma preferida de realización sigue en este caso el procedimiento indicado en J.Org. Chem. 28, 1128 (1963).

Para la preparación de una prostaglandina de la serie E, un compuesto de la fórmula X es oxidado a temperaturas desde -40°C hasta 0°C , de preferencia con

el reactivo de Jones (solución de óxido de cromo hexavalente en ácido sulfúrico) en acetona, o con un compuesto complejo de óxido de cromo hexavalente con piridina en cloruro de metileno como disolvente a -20°C.

5 El compuesto de la fórmula XI obtenido es separado por extracción y, en el caso de que sea necesario, es purificado por cromatografía de columna.

10 La separación de los grupos protectores éter en un compuesto de las fórmulas X u XI se realiza por hidrólisis ácida cuidadosa de los grupos tetrahidropiranyléter por medio de ácidos orgánicos acuosos, de preferencia en una solución acuoso-alcohólica al 2 por ciento de ácido oxálico, a temperaturas de 20°C a 50°C, o por calentamiento durante 1 a 2 horas en ácido acético al 60-70 por ciento a 40°C, formándose un ácido carboxílico de la fórmula I, en la que existe un doble enlace en cada una de las posiciones 5(6) y 13(14).

15 Para la preparación de una prostaglandina de la serie tetrahidro-E o tetrahidro-F se hidrogena un compuesto de la fórmula I, con dobles enlaces en posiciones Δ 5(6) y Δ 13(14), en presencia de un catalizador de un metal noble, formándose un compuesto de la fórmula I con un enlace simple tanto en posición 5(6) como en 13(14). En una forma preferida de realización se hidrogena a temperatura ambiente en solución alco-

hólica, en presencia de un catalizador que consiste en 5% de paladio sobre carbón.

5 En el caso de que no se realice ningún desdoblamiento en los epímeros en la etapa de los alcoholes de la fórmula VI, se puede realizar un desdoblamiento en los epímeros 15-S y 15-R de preferencia en la etapa de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, o de un compuesto de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son diferentes y cada uno
10 de ellos significa hidrógeno o el grupo hidroxilo. En este caso el desdoblamiento se realiza de preferencia en gel de sílice (Merck^R, malla 70-230) siendo eluido el epímero 15-S la mayoría de las veces después del epímero 15-R.

15 Como agente de elución para el desdoblamiento por cromatografía en columna de los compuestos de la fórmula I en la que R^1 y R^2 representan conjuntamente oxígeno, son adecuadas mezclas de cloroformo y metanol en la proporción de 15 : 1 a 3 : 2, o una mezcla de ciclohexano, acetato de etilo y ácido acético glacial en
20 la proporción 40 : 60 : 1, mientras que el desdoblamiento de los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 y R^2 son diferentes y cada uno de ellos significa H u OH, se lleva a cabo de preferencia con una mezcla de acetato de etilo y ácido acético en la proporción 97,5 : 2,5.
25

Por el procedimiento según la invención se pueden preparar, además de los compuestos mencionados en los ejemplos, en especial también los siguientes compuestos:

5 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-16-(4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-metil-16-(4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico

10 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(3-metoxi-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-metil-16-(2-(3-clorofenoxi)-etoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(3-clorofenoxi)-propoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico

15 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-16-(3-cloro-4-(3-metoxi-4-cloro-fenoxi)-fenoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(3-clorofenoxi)-etoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico

20 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-(4-(3-cloro-fenoximetil)-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoico

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-(4-(4-clorofenoximetil)-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoico

Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-(4-(benciloxi)-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoico

25

- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-(4-(3-cloro-benciloxi)-
-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-(4-(4-metil-benciloxi)-
-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoico
- 5 Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-15-(3-cloro-4-benciloxi)-
-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(3,4,5-triclorofe-
noxi)-etoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(2,4-dicloro-3-me-
10 til-fenoxi)-etoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadi-
enoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16-(2-(2,4-dibromo-3-metil-
-fenoxi)-etoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prostadienoico
- Acido 9S, 11S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-16-(3-metoxi,
15 4-(2,4-diclorofenoxi)-fenoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-
-prostadienoico

A partir de las prostaglandinas del tipo F an-
tes mencionadas (en la parte experimental ejemplo 8) se
pueden preparar asimismo las correspondientes prostaglan-
20 dinas del tipo E (ejemplo 10) así como los correspondien-
tes tetrahidroderivados de la prostaglandina del tipo F
(ejemplo 11) y los correspondientes tetrahidroderivados
de la prostaglandina del tipo E (ejemplo 12).

Los compuestos de la fórmula general I según
25 la invención constituyen compuestos análogos de ácidos

prostanoicos no existentes en la naturaleza, que a causa de sus efectos farmacológicos pueden ser utilizados como medicamentos.

5 Las prostaglandinas naturales $PGE_1\alpha$, $PGE_2\alpha$, $PGF_2\alpha$ o $PGA_2\alpha$ tienen el inconveniente de que en el cuerpo vivo son desactivadas tan rápidamente que no pueden conservar su efecto farmacológico durante el tiempo necesario para la terapia.

10 Al contrario de ello, los compuestos según la invención se destacan por una duración de acción más prolongada, y por un efecto más enérgico.

15 Los compuestos según la invención pueden ser utilizados como medicamentos con efecto hipotensor y diurético, con efecto profiláctico y terapéutico en el caso de trombosis, con efecto provocador del parto, como abortivos, anticonceptivos, como agentes para la inhibición de la secreción de jugos gástricos así como en calidad de agentes contra úlceras de estómago y contra el asma. Los compuestos según la invención son especialmente
20 adecuados como anticonceptivos para la utilización en seres humanos, así como también para la sincronización del celo en diferentes especies animales.

25 Pueden pasar a utilizarse como ácidos libres, en forma de sus sales inorgánicas u orgánicas fisiológicamente inócuas, o como ésteres de alcoholes alifáticos,

cicloalifáticos o aralifáticos. Como sales entran en consideración, por ejemplo, sales de bencilamonio, de trietilamonio o de morfolina, así como sales de metales alcalinos, como ésteres, entran en consideración de preferencia los ésteres de alcoholes alifáticos inferiores, saturados, ramificados o no ramificados, tales como los ésteres metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico o pentílico, así como el éster bencílico.

Los ácidos, así como las sales o los ésteres pueden utilizarse en forma de sus soluciones o suspensiones acuosas, o también como soluciones en disolventes orgánicos farmacológicamente inócuos, tales como por ejemplo alcoholes monovalentes o plurivalentes, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, también en presencia de vehículos polímeros farmacológicamente inócuos, tales como por ejemplo poli(vinilpirrolidona).

Como preparados entran en consideración las soluciones para infusión o inyección galénicas habituales, y tabletas, así como preparados administrables localmente, tales como cremas, emulsiones, supositorios o aerosoles. Se prefieren preparados para inyecciones y para infusiones.

La dosis individual para la administración a animales, especialmente a animales de ganado vacuno, equi

no u ovino, es de 0,05-50 mg, preferiblemente de 0,5-30 mg, y la dosis diaria es de 0,1-100 mg, preferiblemente de 1-60 mg.

5 Para la administración a seres humanos entran en consideración especialmente soluciones para infusión. La dosis es, por ejemplo, de 0,2-0,5 mg por cada 2 horas.

10 Los compuestos pueden utilizarse por sí solos o conjuntamente con otras sustancias farmacológicamente activas, tales como por ejemplo agentes diuréticos o antidiabéticos.

15 Los compuestos de las fórmulas V, VI, VII, VIII, IX, X, y XI, son valiosos productos intermedios para la síntesis de los compuestos de la fórmula I según la invención.

Ejemplo 1 :

20 a) Síntesis de 2-oxo-3-metil-(3-cloro-4-(4-cloro-fenoxi)fenoxi)-propil-fosfonato de dimetilo (IV a)
18,5 g de metilfosfonato de dimetilo fueron enfriados a -70°C en 200 ml de tetrahidrofurano, bajo argón. Con agitación, se añadieron gota a gota 50 ml de una solución de n-butil-litio al 20 por ciento en hexano. Después de 45 minutos, se añadieron gota a gota a 70°C, 18,0 g de 2-éster metílico de ácido
25 4-(4-clorofenoxi)-3-cloro-fenoxi-propiónico en 50

ml de tetrahidrofurano. Después se agitó durante 2 horas. Se neutralizó con ácido acético glacial. El disolvente se concentró en vacío, el residuo se recogió en cloroformo y se lavó con agua, la fase cloroformica se secó con Mg/SO_4 , se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de columna.

5 Columna: gel de sílice Merck(malla 70-230), eluyente benceno: acetato de etilo = 4: 1, después de aproximadamente 100 fracciones

10 benceno: acetato de etilo = 1 % 1

Las fracciones 160-250 contenían 7,5 g de un aceite débilmente amarillo (IVa) (34 %).

Análisis elemental:

	C	H	P
Calculado para $C_{18}H_{19}PO_6Cl_2$	50,1	4,4	7,1
Encontrado	50,1	4,2	7,2

15 Resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valores δ :

1,55 duplete 3 H (CH_3), 3,3 doblete 2 H ($CO-\underline{CH}_2-P(o) <$)
 $J = 22 H_2$,
 3,8 d. lete 6H (OCH_3), 4,8 cuartete 1H ($\underline{CH}-CH_3$),
 6,7 - 7,4 multiplete 7 H (protones aromáticos).

20 Del mismo modo se preparó el compuesto IV b.

b) 2-oxo-3-dimetil-3-(4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-propil-fosfonato de dimetilo. (IV b)

23 g de metilfosfonato de dimetilo dieron con 62 ml
 25 de solución al 20 por ciento de butil-litio en hexano,

así como con 25,4 g de éster metílico de ácido 4-(4'-clorofenoxi)-2-fenoxi-isobutírico, 36,8 g de un aceite amarillo claro.

La cromatografía en columna con SiO₂ (Merk, malla 70 - 230).

5

El eluyente benceno: acetato de etilo = 4: 1, dió en las fracciones 96 - 285,

23 g de un aceite casi incoloro (89%) IV b, que cristalizó en el frigorífico.

10

P.f. 72°C.

Análisis elemental	C	H	P
Calculado para C ₁₉ H ₂₂ PO ₆ Cl	55,3	5,4	7,5
Encontrado	54,9	5,6	7,3

Resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) valores δ:

15

1,55 singulete 6 H (CH₃), 3,5 duplete 2 H (CO-CH₂P(o)C)

J = 22H₂,

3,85 duplete 6 H (OCH₃), 6,8 - 7,4 multiplete 8H

(protones aromáticos).

20

Ejemplo 2

a) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-metil-4-(3-cloro-4-(clorofenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenil-carbonil-oxi)-biciclo [3,3,0] octano (V a)

25

A una suspensión de 0,67 g de hidruro de sodio (suspensión al 80 por ciento en aceite) en 150 ml de 1,2-

- dimetoxietano absoluto se añaden gota a gota, bajo argón y en un intervalo de 15 minutos, 7,0 g de fosfonato IV a. Con desprendimiento de hidrógeno, se forma una solución. Se continúa agitando aún durante 40 minutos y después se añaden gota a gota, en un intervalo de 10 minutos, 4,9 g de lactonaldehído III en 75 ml de dimetoxietano. Se agita aún durante 1 hora, se neutraliza con ácido acético glacial, se clarifica con un poco de carbón animal, se separa por filtración y se concentra en vacío. El residuo se mezcla con 80 ml de isopropanol, se agita y se filtra con succión. De este modo se obtuvieron 6,1 g del producto deseado. (V a)

Rendimiento : 65 %, p.f. 139^a

15 Análisis elemental : C H Cl
 Calculado para C₃₇H₃₀O₇Cl₂ 67,4 4,6 10,1
 Encontrado 66,8 4,5 10,1

Resonancia magnética nuclear (en CDCl₃) valores δ :
 1,5 duplete 3H (CH₃), 2,2 - 3,2 multiplete 6H (-CH₂-,
 20 -CH-) 4,4 - 5,3 multiplete 3H (-O-CH-CH₃ -CH-O-CO),
 6,2-6,6 multiplete 2H (protones olefínicos), 6,8 -
 8,2 multiplete 16 H (protones aromáticos)

Cromatograma en capa delgada : (solución revelador :
 cloruro de metileno / metanol 4 : 1); gel de sílice
 25 (Merck)

$R_f = 0,80$

b) Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4,4-dimetil-4-(4-cloro-fenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenil-carboniloxi)-biciclo [3,3,0] octano (V b)

5 Análogamente a Va, se hicieron reaccionar 15,2 g del compuesto IV b con 10,1 g de lactonaldehido III. Después de la transformación se obtuvieron como compuesto (V b) 13,2 g de cristales blancos de p.f. 157° (62 %).

10	Análisis elemental	C	H	Cl
	Calculado para $C_{38}H_{33}O_7Cl$	71,8	5,2	5,6
	Encontrado	70,8	5,4	4,9

Resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valores δ :

15 1,4 duplete 6H (CH_3), 2,2 - 3,2 multiplete 6 H ($-CH_2-$, $-CH-$), 4,6- 5,4 multiplete 2 H ($-CH-O-CO-$), 6,4 - 8,2 multiplete 19 H (protones olefínicos, protones aromáticos).

Cromatograma en capa delgada : (solución de revelador: cloruro de metileno - metanol 4 : 1).

20 $R_f = 0,84$

De un modo análogo se prepararon :

c) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-metil-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo [3,3,0] octano (Vc)

25 d) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-(3-metoxi-4-(4-clorofenoxi)-

- fenoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo
 $\angle 3, 3, 07$ octano (Vd)
- 5 e) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-metil-4-(2-(3-clorofenoxi)-
 -etoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo
 $\angle 3, 3, 07$ octano (Ve)
- f) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-(2-(3-clorofenoxi)-propoxi)-1-
 -butenil)-7-(4-bifenil-carboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 07$
 octano (Vf)
- 10 g) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4,4-dimetil-4-(3-cloro-4-(3-metoxi-
 -4-clorofenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarbonil
 oxiloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 07$ octano (Vg)
- h) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-(2-(3-clorofenoxi)-etoxi)-1-
 -butenil)-7-(4-bifenil-carboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 07$
 octano (Vh)
- 15 i) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-3-(4-(3-clorofenoximetil)-fenil)-
 -1-propenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 07$
 octano (Vi)
- k) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-3-(4-(4-cloro-fenoximetil)-fenil)-
 -1-propenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 07$
 20 octano (Vk)
- l) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-3-(4-benciloxi)-fenil)-1-propenil)-
 -7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 07$ octano (Vl)
- m) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-3-(4-(3-cloro-benciloxi)-fenil)-
 -1-propenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 07$
 25 octano (Vm)

- n) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-3-(4-metil-benciloxi)-fenil)-
-1-propenil)-7-(4-bifenil-carboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 0 \angle$
octano (Vn)
- 5 o) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-3-(3-cloro-4-(benciloxi)-fenil)-
-1-propenil)-7-(4-bifenil-carboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 0 \angle$
octano (Vo)
- p) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-(2-(3,4,5-triclorofenoxi)-etoxi)-
-1-butenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 0 \angle$
octano (Vp)
- 10 q) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-(2-(2,4-dicloro-3-metil-fenoxi)-
-etoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo
 $\angle 3, 3, 0 \angle$ octano (Vq)
- r) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4-(2-(2,4-dibromo-3-metil-fenoxi)-
-etoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarboniloxi)-biciclo
15 $\angle 3, 3, 0 \angle$ octano (Vr)
- s) 2-oxa-3-oxi-6-(3-oxo-4,4-dimetil-4-(3-metoxi-4-(2,4-
-dicloro-fenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarbo
niloxi)-biciclo $\angle 3, 3, 0 \angle$ octano (Vs)

20 Las reacciones posteriores se llevaron a cabo
de un modo análogo partiendo respectivamente de los com-
puestos (Va) a (Vs). Por consiguiente, en los siguientes
ejemplos 3 a 12 están descritas en forma detallada sólo
las reacciones que parten del compuesto Va.

Ejemplo 3

25 Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-hidroxi-4-metil-4-(3-cloro-

-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-7-(4-bifenilcarbo
niloxi)-biciclo [3,3,0] octano (VI)

5 6,1 g del compuesto Va fueron disueltos en 95 ml de 1,2-
-dimetoxietano. A 0°C se añadieron 30 ml de una solución
0,5 molar de boro-hidruro de zinc (preparada como sigue:
2,8 g de cloruro de zinc se suspendieron en 45 ml de 1,2-
-dimetoxiéter y, con enfriamiento y agitación, se añadie-
ron 1,52 g de boro-hidruro de sodio, se agitó durante ½
hora y se separó de la parte no disuelta por filtración
10 rápida bajo argón. A temperatura ambiente se agitó duran-
te 2½ horas. Después el reactivo en exceso se descompuso
con ácido acético glacial a 0°C.

El producto buscado se extrajo con acetato de etilo-agua.
La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concen-
15 tró en vacío.

El rendimiento del compuesto VI fué de 5,1 g de un aceite
incoloro (76 %).

Por cromatografía en columna con dietiléter puro pudie-
ron ser desdoblados fácilmente los epímeros 15 S y 15 R.

20 Valor R_f para el epímero 15 S en el cromatograma en capa
delgada (gel de sílice Merck): (tramo de recorrido del
frente de eluyente 30 cm)

(éter) = 0,33

Valor R_f para el epímero 15 R = 0,25

25 Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin disolven-

te): 3455 (banda OH), 2920, 1778 (carbonilo de lactona),
1720 (carbonilo de éster).

Ejemplo 4

5 Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-hidroxi-4-metil-4-(3-cloro-
-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-7-hidroxi-biciclo
[3,3,0] octano (VII).

4,9 g del compuesto VI fueron disueltos en 120 ml de
metanol absoluto, después se añadieron a temperatura
10 ambiente 1,5 g de carbonato de potasio finisimamente
pulverizado y se agitó bajo argón durante 2½ horas.
De este modo precipitó el éster metílico de ácido para-
difencilcarboxílico, como precipitado cristalino. En-
friando con hielo se acidificó a pH con ácido clorhídri-
15 co 1N, el éster metílico del ácido para-difencilcarboxí-
lico se filtró con succión y el producto filtrado se
mezcló con acetato de etil-agua. Después de la extrac-
ción se separó la fase orgánica, se secó con MgSO₄ y se
eliminó el disolvente en vacío. El rendimiento de com-
20 puesto VII fue 3,4 g de aceite incoloro (86%).

Cromatograma en capa delgada (gel de sílice Merck) (so-
lución de revelador : metanol -cloroformo = 2 : 8) -
Acido fosfomolibdico como reactivo de pulverización.

25 $R_f = 0,67$

Ejemplo 5:

Síntesis de 2-oxa-3-oxi-6-(3-tetrahidropirani-
-loxi-4-
-metil-4-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-
-7-tetrahidropirani-
-loxi-biciclo [3,3,0] octano (VIII).

5 3,8 g del compuesto VII fueron disueltos en 100 ml de
cloruro de metileno absoluto, después se añadieron 7,5
g de 2,3-dihidropirano y 1 ml de una solución al 0,5 %
de ácido para-toluenosulfónico en cloruro de metileno.

10 Se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después
se añadió acetato de etilo y se mezcló con solución sa-
turada de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgá-
nica, se secó con sulfato de magnesio, y se eliminó el
disolvente en vacío. El residuo (7,2 g de aceite inco-
loro) fue sometido a una cromatografía en columna sobre

15 gel de sílice (Merck malla 70-230), eluyente benceno:
acetato de etilo = 6 : 1. Las fracciones 96-190 contenían
2,05 g del compuesto VIII como aceite incoloro (41 %).
Cromatograma en capa delgada (solución de revelador : ben-
ceno-acetato de etilo = 4 : 1)

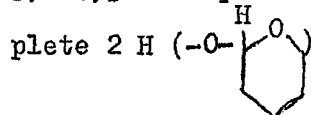
20 $R_f = 0,25$

Resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valores \int :

1,3 duplete 3H (CH_3), 1,1 - 1,9 multiplete 12 H (tetrahidro
piranil- CH_2), 1,9 - 2,9 multiplete 6 H ($-CH_2-$, $-CH-$),

3,2-4,3 multiplete 7 H ($-CH-O-$, $-CH_2-O-$), 4,4-4,7 multi-

25



4,8 - 5,1 multiplete 1 H (-CH-O-CO-), 5,4-5,7 multiplete 2 H (protones olefínicos), 6,6-7,4 multiplete 7 H (protones aromáticos).

5 Ejemplo 6

Síntesis de 2-oxa-3-hidroxi-6-(3-tetrahidropirani-4-oxi-4-metil-4-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-1-butenil)-7-tetrahidropirani-oxi-biciclo [3,3,0] octano (IX).

2,1 g del compuesto VIII fueron disueltos en 25 ml de tolueno, después se enfrió a -70°C y, en un intervalo de 3 minutos bajo una atmósfera de argón, se añadieron gota a gota 8 ml de una solución 1,2 M de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno. Se continuó la agitación durante 2 horas a -60°C, después el reactivo de hidrogenación en exceso se descompuso con 10 ml de metanol.

El producto de reacción se extrae con acetato de etilo y solución semisaturada de cloruro de sodio. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato de magnesio y se elimina el disolvente en vacío.

20 El rendimiento del compuesto (IX) fue de 1,2 g de un aceite incoloro (59 %).

Cromatograma en capa delgada (solución de revelador : benceno - acetato de etilo 4 : 1)

$R_f = 0,06$

25 Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin disolvente) : 3400 (banda OH), 2930, ninguna banda de carbonilo.

Ejemplo 7:

Síntesis de ácido 9-S-hidroxi-11 S, 15 SR-bistetrahidropirani-loxi-16-metil-16-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico (X).

5 0,43 g de hidruro de sodio (suspensión al 80 por ciento en aceite) se mezclaron bajo argón con 10 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se agitó durante 1 hora a 60°C hasta que cesó el desprendimiento de hidrógeno.

Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadieron a esta solución gota a gota 2,85 g de bromuro de 4-carboxiltrifenil-fosfonio (secado a 120°C en alto vacío) disueltos en 10 ml de dimetilsulfóxido absoluto. De este modo se formó, bajo coloración de rojo intenso, la fosforilada necesaria para la reacción de Wittig. Se agita durante 15 30 minutos más a 30°C.

Después se añadieron gota a gota 1,2 g del compuesto IX en 5 ml de dimetilsulfóxido. Se agitó durante 2½ horas a temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre hielo agua, que estaba cubierto con dietiléter. Primero se extraen las sustancias neutras y después de acidificar la solución acuosa con solución de bisulfato de sodio al 5 por ciento, enfriando con hielo, hasta pH 2 y se extrae inmediatamente con éter. La solución etérea se extrae después con lejía de sosa 0,5 N, se separa la fase alcalina acuosa, y de nuevo se acidifica enfriando con hielo y se extrae con éter, la solución etérea se seca con sulfato

20

25

de magnesio, se filtra y se concentra en vacío. El rendimiento del compuesto IX fue, después de cromatografía en columna sobre 250 g de gel de sílice (sistema eluyente : acetato de etilo - ácido acético 97,5 : 2,5) 1,2 g de un aceite ligeramente amarillo (90%).

5

Cromatograma en capa delgada (solución de revelador : acetato de etilo - ácido acético 97,5 : 2,5)

$R_f = 0,57$

Absorciones en el espectro de infrarrojos (sin disolvente):
10 3400 (banda de OH), 2950, 1715 (banda de carbonilo).

Ejemplo 8 a:

Síntesis de ácido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-metil-16-
-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis-13-trans-tetranor-
15 -prostadienoico (I A).

Epímeros 15 S y 15 R (tipo $PGF_{2\alpha}$)

1,2 g del compuesto X fueron disueltos en 10 ml de tetra-
hidrofurano, después se añadieron 10 ml de ácido clorhí-
drico 0,5 N y se agitó durante 3 horas a 40°C bajo argón.
20 A continuación se extrae con cloroformo-agua. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ y el disolvente se elimina en vacío. Con ello resultó un rendimiento bruto de I A de 1,3 g (aceite débilmente amarillo).

La cromatografía en columna subsiguiente con acetato de
25 etilo-ácido acético 97,5 : 2,5 (sobre 180 g de gel de sí-

lice Merck (malla 70 - 230)) dió en las fracciones 17 - 28 (cada fracción individual : 4 ml) 256 mg de epímero 15 R I A, y en las fracciones 29-70, 200 mg de epímero 15 S I A. Rendimiento : 0,456 g (49 %).

5 Cromatograma en capa delgada eluyente como en la cromatografía en columna)

Epímero 15 R $R_F = 0,33$

Epímero 15 S $R_F = 0,24$

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valores δ : (espectros prácticamente idénticos para los epímeros 15R y 15 S dentro de la resolución habitual).

15 1,15 duplete 3 H (CH_3), 1,0 - 2,6 multiplete 12 H ($-CH_2-$, $CH-$), 3,6-4,4 multiplete 4 H ($-CH-O$), 5,2 - 5,7 multiplete 4H (H olefínico), 5,6-6,2 multiplete 4H (OH, COOH), 6,7 - 7,3 multiplete 7H (protones aromáticos).
Por intercambio H/D pudo ser eliminado el multiplete entre 5,6 - 6,2 ppm.

Ejemplo 8 b:

20 Síntesis de ácido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-16-(4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico (IA), partiendo de ácido 9 S-hidroxi-11 S, 15 SR-bistetrahidropiranioloxi-16,16-dimetil-16-(4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis-13-trans-tetranorprostadienoico
25 (X b) : Epímeros 15 S y 15 R (tipo $PGF_{2\alpha}$):

2,5 g del compuesto X b fueron disueltos en 30 ml de tetra-
hidrofurano, luego se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico
0,5 N y se agitó bajo argón a 34°C durante 3 horas. A con-
5 tinuación se extrajo con cloroformo-agua, la fase orgánica
se secó con $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó en vacío. De
este modo resultó un rendimiento bruto de I A de 2,7 g
(aceite amarillo).

La subsiguiente cromatografía en columna con acetato de
etilo-ácido acético 97,5 : 2,5 (sobre 180 g de gel de sí-
lice Merck) (malla 70-230), proporcionó en las fracciones
10 (cada fracción individual : 4 ml).

20 - 43 : 550 mg de epímero 15 R I A, y en las fracciones
48 - 90 : 390 mg de epímero 15 S I A.

Rendimiento: 0,940 g (58%)

15 Cromatograma en capa delgada (agente eluyente como en la
cromatografía en columna) :

Epímero 15 R $R_f = 0,30$

Epímero 15 S $R_f = 0,22$

20 Espectros de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valo-
res δ : (espectros para el epímero 15 R y para el epímero
15 S prácticamente idénticos en el margen de la resolución
usual):

25 1,12 duplete 6 H (CH_3); 1,3 - 2,6 multiplete 12 H ($-CH_2-$,
> $CH-$); 3,6 - 4,5 multiplete 3 H ($-CH_2-O-$); 5,2 - 5,8 mul-
tiplete 4 H (H olefínico); 5,8 - 6,3 multiplete 4 H (OH,

COOH); 6,8 - 7,4 multiplete 8 H (protones aromáticos).
Por intercambio H/D se puede eliminar el multiplete 5,8 -
6,3 ppm.

5 Ejemplo 8 c

Síntesis de ácido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-(2-(3-cloro-
rofenoxi)etoxi)-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico
(I A), partiendo de ácido 9 S - hidroxil- 11 S, 15 SR-bis
10 tetrahidropiranioloxi-16- $\sqrt{2}$ -(3-clorofenoxi)-etoxi-7-5-cis-
-13-trans-tetranor-prostadienoico (X c):

Epímeros 15 S y 15 R (tipo PGF_{2 α})

1,1 g del compuesto X c fueron disueltos en 10 ml de tetra-
hidrofurano, luego se añadieron 10 ml de ácido clorhídri-
co 0,5 N y se agitó bajo argón a 40°C durante 3 horas. A
15 continuación se extrajo con cloroformo-agua, la fase or-
gánica se secó con MgSO₄ y el disolvente se eliminó en va-
cío. De este modo resultó un rendimiento bruto de I A de
0,9 g (aceite).

La subsiguiente cromatografía en columna con acetato de
20 etilo-ácido acético 97,5 : 2,5 (sobre 180 g de gel de síli-
ce Merck (malla 70-230)) proporcionó en las fracciones
(cada fracción individual : 4 ml).

15 - 28 : 276 mg de epímero 15 R I A, y en las fracciones

32 - 69 : 212 mg de epímero 15 S I A

25 Rendimiento: 0,488 g (47%)

Cromatograma en capa delgada (disolvente como en la cromatografía en columna) :

Epímero 15 R $R_f = 0,12$

Epímero 15 S $R_f = 0,18$

5 Espectros de resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$) valores δ : (espectros para el epímero 15 R y el epímero 15 S prácticamente idénticos dentro del marco de la resolución usual).

10 1,2-2,6 : multiplete 12 H ($-CH_2-$, $>CH-$); 3,4-4,5 : multiplete 9 H ($-CH_2-O-$); 5,2-5,75 : multiplete (4 H (H olefínico)); 5,2 - 5,3 : multiplete 4H (OH, COOH); 6,8 - 7,4 multiplete 7 H (protones aromáticos).

Por intercambio H/D se puede eliminar el multiplete entre 5,2 y 5,3 ppm.

15

Ejemplo 9:

Síntesis de ácido 9-oxo-11-S, 15-bistetrahidropirani-
-16-metil-16-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis-
-13-trans-tetranor-prostadienoico (XI).

20

0,83 g del compuesto X se disuelven en 30 ml de acetona. A una temperatura de -20 a $-25^\circ C$ se añaden, gota a gota, bajo argón, 2 ml de reactivo de Jones (2,1 g de ácido crómico, 6 ml de agua, 1,7 ml de ácido sulfúrico concentrado). Se agita durante 30 minutos, se añaden después 3 ml
25 de isopropanol y se agita durante 10 minutos más, para descomponer el exceso de reactivo de oxidación. Después se

mezcló con 100 ml de cloruro de metileno y 100 ml de agua, se agitó, se separaron las fases, el extracto orgánico se secó con $MgSO_4$ y el disolvente se evaporó en vacío como máximo a + 5°C. El rendimiento del compuesto XI fue de 0,70 g de un aceite transparente, amarillo claro (85%).

Cromatograma en capa delgada (acetato de etilo-ácido acético = 97,5 : 2,5)

$R_f = 0,60$.

Absorciones en el espectro de infrarrojos (placas de NaCl) : 2950, 1745 (carbonilo de cetona), 1720 (carbonilo de ácido).

Ejemplo 10:

Síntesis de ácido 9-oxo-11 α , 15-dihidroxi-16-metil-16-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis-13-trans-tetranor-prostadienoico (I B)

Epímeros 15 S y 15 R (tipo $PGE_{2\alpha}$)

0,70 g del compuesto XI fueron disueltos en 5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 15 ml de ácido acético-agua en la proporción 2 : 1, y se agitó durante 4 horas a 40°C. Después se eliminó el disolvente en vacío con repetidas adiciones de benceno, no sobrepasando la temperatura de + 5°C. El rendimiento del compuesto I B fue de 0,41 g de un aceite claro.

Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice Merck (malla 70-230) con cloroformo-metanol = 22 : 1 se obtuvo en las fracciones 150 - 190 (cada fracción aislada, 2 ml) 120 mg de epímero 15 R (I B) y en las fracciones 195 - 310, 112 mg de epímero 15 S (I B).

Rendimiento : 0,23 g (42%)

Cromatograma de capa fina (disolvente : acetato de etilo -ácido acético = 97,5 : 2,5) (gel de sílice Merck)

$R_F = 0,34$ Epímero 15 R

10 $R_F = 0,26$ Epímero 15 S

Los espectros de los epímeros 15 R y 15 S de I B son prácticamente idénticos dentro de la resolución habitual.

Absorciones en el espectro de infrarrojos (placas de NaCl):

15 3450 (banda de OH), 2950, 1745 (carbonilo de cetona), 1720 (carbonilo de ácido).

Ejemplo 11:

20 Síntesis de ácido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-metil-16-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-tetranor-proganoico (I C).

50 mg de catalizador de paladio al 5 por ciento sobre carbón animal se hidrogenó previamente en 5 ml de etanol durante 1 hora. Después se añadieron 70 mg del compuesto I A (epímero 15 R) en 15 ml de etanol y se hidro

25

genó totalmente durante 3 horas a temperatura ambiente. La absorción de hidrógeno fue de 12,5 ml. El catalizador se separó por filtración y el producto filtrado se concentró en vacío.

5 Rendimiento del compuesto I C : 65 mg de un aceite incoloro (94 %).

Cromatograma en capa delgada (acetato de etilo-ácido acético 97,5 : 2,5)

$R_f = 0,22$, Epímero 15 R

10 La misma reacción fue llevada a cabo también con el epímero 15 S de I A.

Resonancia magnética nuclear (en $CDCl_3$ valores δ):

1,13 duplete 3 H (CH_3), 1,0 - 2,8 multiplete 20 H

($-CH_2-$, $>CH-$), 3,6-4,4 multiplete 4 H ($-CH-O-$), 6,0 -

15 6,4 multiplete 4 H (OH, COOH), 6,7 - 7,3 multiplete 7 H (protones aromáticos).

Ejemplo 12:

20 Síntesis de ácido 9-oxo, 11 S, 15-dihidroxi-16-metil-16-(3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-tetranor-prostaico (I D).

70 mg del compuesto I B fueron hidrogenados como en el ejemplo 11. Se obtienen 65 mg de aceite incoloro (93 %).

25 Cromatograma en capa delgada (acetato de etilo - ácido acético 97,5 : 2,5)

$R_f = 0,31$

Análogamente al Ejemplo 8 a se pueden preparar las siguientes prostaglandinas de la serie F:

5 Acido 9 S, 11S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-
-16-(4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis,13-trans-tetranor-
-prostadienoico.

Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-metil-16-
-(4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis,13-trans-tetranor-
-prostadienoico.

10 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-(3-metoxi-
-4-(4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis,13-trans-tetranor-pros-
tadienoico.

Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-metil-16-
-(2-(3-clorofenoxi)-etoxi)-5-cis,13-trans-tetranor-pros-
tadienoico.

15 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-(2-(3-clo-
rofenoxi)-propoxi)-5-cis,13-trans-tetranor-prostadienoic-
o.

20 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-
-16-(3-cloro-4-(3-metoxi-4-clorofenoxi)-fenoxi)-5-cis,13-
-trans-tetranor-prostadienoico.

Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-(2-(3-cloro-
fenoxi)-etoxi)-5-cis,13-trans-tetranor-prostadienoico.

25 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-15-(4-(3-cloro-
fenoximetil)-fenil)-5-cis,13-trans-pentanor-prostadienoic-
o.

Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-15-(4-(4-cloro
fenoximetil)-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadie-
noico.

5 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-15-(4-bencil-
oxifenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoico.

Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-15-(4-(3-cloro-
-benciloxi)-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoic-
co.

10 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-15-(4-metil-
benciloxi)-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadienoic-
co.

Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-15-(3-cloro-4-
-(benciloxi)-fenil)-5-cis, 13-trans-pentanor-prostadie-
noico.

15 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-(2-(3,4,5-
-triclorofenoxi)-etoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-prosta-
dienoico.

20 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-(2-(2,4-di-
cloro-3-metil-fenoxi)-etoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-
prostadienoico.

Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16-(2-(2,4-di-
bromo-3-metil-fenoxi)-etoxi)-5-cis, 13-trans-tetranor-
prostadienoico.

25 Acido 9 S, 11 S, 15-trihidroxi-16,16-dimetil-
-16-(3-metoxi-4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenoxi)-5-cis, 13-

trans-tetranor-prostadienoico.

Los derivados de prostaglandina de la serie E correspondientes a los compuestos especificados se pueden preparar de acuerdo con el Ejemplo 10.

5
Por hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón activo se pueden preparar, de modo análogo al Ejemplo 11 y al Ejemplo 12, también las correspondientes prostaglandinas hidrogenadas de las series PGE y PGF.

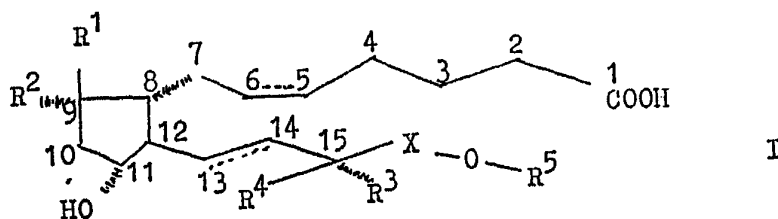
10
La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 21 de Diciembre de 1974, bajo el Nº P 24 60 990.3, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15
REIVINDICACIONES

20
25
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-

tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no existen en la naturaleza, de la fórmula I

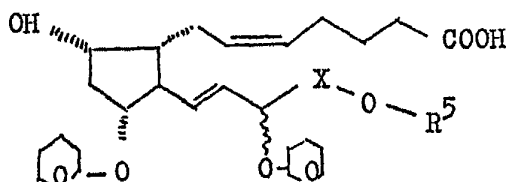


que comprende tanto los compuestos ópticamente activos de la configuración natural, como también los compuestos racémicos, y en la que R^1 y R^2 significan conjuntamente oxígeno, o cada uno de ellos hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes R^1 y R^2 , R^3 y R^4 significan cada uno hidrógeno o un grupo hidroxilo, siendo diferentes R^3 y R^4 , X significa un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, con 1-5 átomos de carbono, o un radical fenilo o bencilo, que pueden estar trifluorometilo, hidroxilo, alcoholo y/o alcoxilo con 1-4 átomos de carbono en cada caso, R^5 en el caso de que X sea un radical alcoholo de cadena recta o ramificada, con 1-5 átomos de carbono, significa un difeniléter, que o bien no está sustituido o que está sustituido en uno o en am

5 bos núcleos desde una a tres veces con halógeno, trifluo-
rometilo, hidroxilo, alcoholo y/o alcoxilo con 1 - 4 áto-
mos de carbono en cada caso, o un radical fenoxialcoholo
no sustituido en el núcleo o sustituido desde 1 a 3 ve-
ces con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoholo
y/o alcoxilo con 1-4 átomos de carbono en cada caso, en
donde el radical alcoholo de cadena recta y contiene 2-5
átomos de carbono, o es ramificado y contiene 3-6 átomos
de carbono, o en el caso de X represente un radical feni
10 lo sustituido o no sustituido, significa un radical benci-
cilo que puede estar sustituido desde 1 a 3 veces en el
núcleo con halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alcoholo
y/o alcoxilo con 1-4 átomos de carbono en cada caso, o en
el caso de que X sea un radical bencilo sustituido o no
15 sustituido, significa un radical fenilo que puede estar
sustituido en el núcleo desde 1 a 3 veces con halógeno, tri-
fluorometilo, hidroxilo, alcoholo y/o alcoxilo con 1-4
átomos de carbono en cada caso, y en la que los átomos de
carbono 5 y 6, así como los 13 y 14, están todos unidos
20 o bien por enlaces simples o por enlaces dobles y sus sa-
les fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e
inorgánicas, así como sus ésteres con alcoholes alifáti-
cos, cicloalifáticos o aralifáticos con 1-8 átomos de car-
bono en la parte de éster, caracterizado porque los gru-
25 pos protectores tetrahidropiraniolo en un compuesto de la

fórmula X

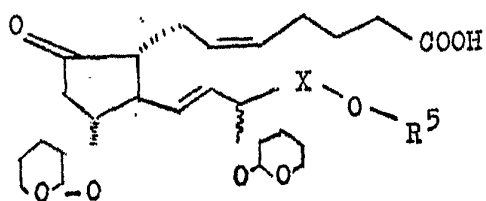
5



X

o en un compuesto de la fórmula XI

10



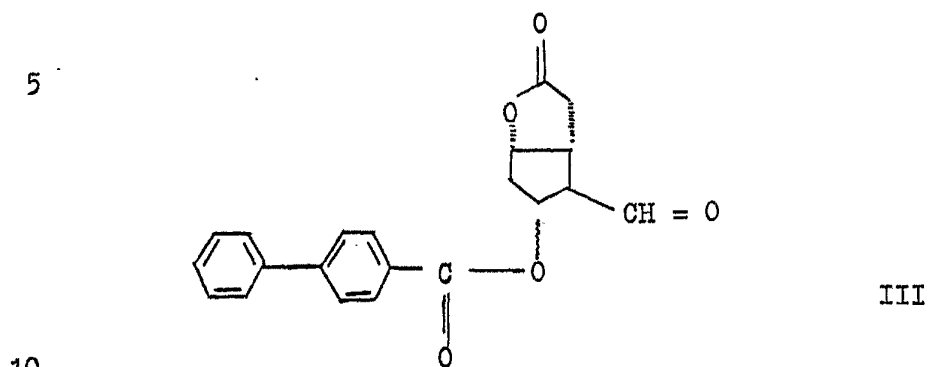
XI

15

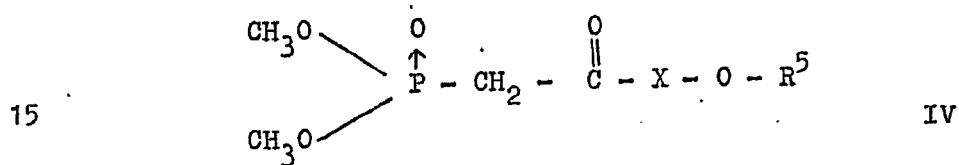
en las que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, son separados por hidrólisis ácida, y el compuesto de la fórmula I obtenido es eventualmente hidrogenado para formar un compuesto de la fórmula I en la que existen enlaces simples en las posiciones 5 (6) y 13 (14), y si se desea, el compuesto de la fórmula I, en el que existen en cada caso enlaces simples o dobles en las posiciones 5(6) y 13(14), es transformado en una sal fisiológicamente compatible o en un éster.

25

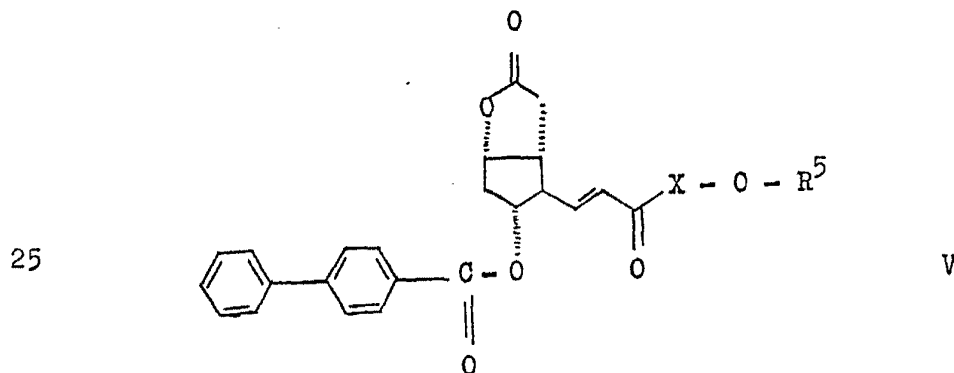
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la preparación de los compuestos de la fórmula X u XI a) el aldehído de la fórmula III



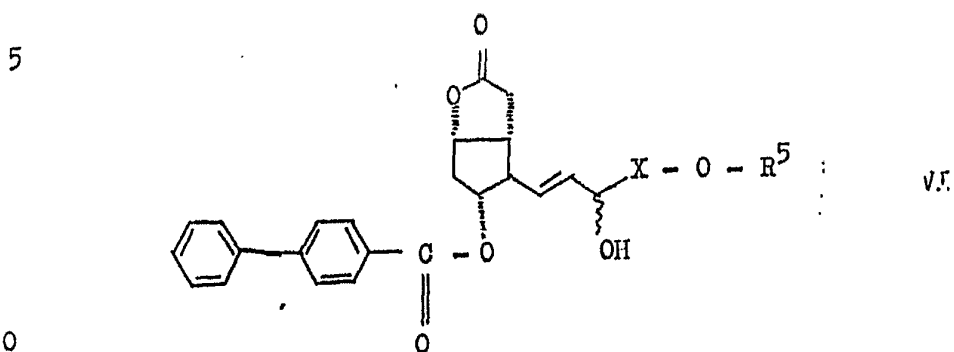
se hace reaccionar con un fosfonato de la fórmula IV



en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, para formar una cetona insaturada de la fórmula V

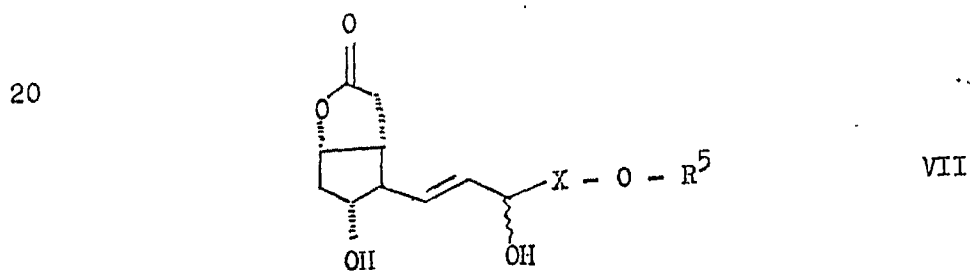


b) la cetona de la fórmula V obtenida se reduce con un hidruro metálico complejo para formar la mezcla de epímeros de los alcoholes de la fórmula VI



en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, c) el alcohol de la fórmula VI obtenido, como mezcla de epímeros o después de desdoblamiento de los epímeros en el epímero S ó R puro, se transforma con un carbonato anhidro de un metal alcalino o alcali notérreo, en un medio alcohólico y a temperatura ambiente, en un diol de la fórmula VII

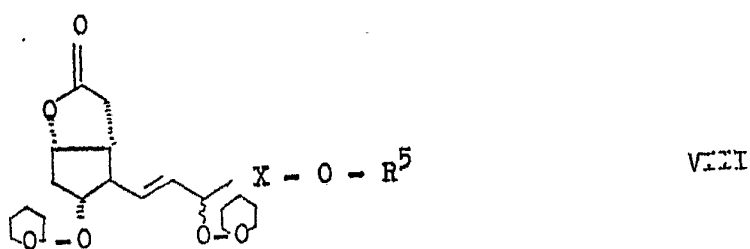
15



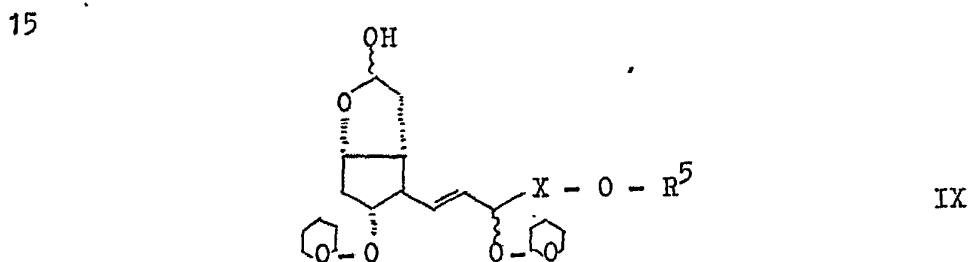
en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, d) el diol de la fórmula VII obtenido se

25

transforma, por reacción por adición de 2,3-di-hidropi-
 rano catalizada con ácidos, en un di-tetrahidropirani-
 éter de la fórmula VIII,

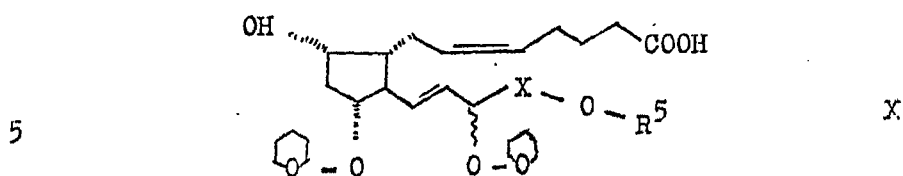


10 en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en
 la fórmula I, e) el tetrahidropiraniéter de la fórmu-
 la VIII obtenido se reduce con un hidruro complejo de
 aluminio, en un disolvente aprótico, para formar un lac-
 tol de la fórmula IX,



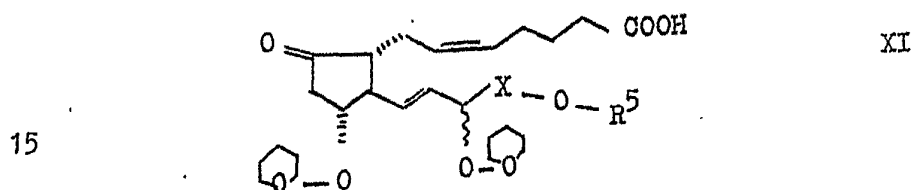
20 en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en
 la fórmula I, f) el lactol de la fórmula IX obtenido se
 hace reaccionar con la ilida preparada a partir de bro-
 muro de 4-carboxi-butiltrifenilfosfonio, en una solu-
 25 ción de hidruro de sodio en dimetilsulfóxido, en una

atmósfera inerte, para formar un ácido de la fórmula X,



en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I, y g) eventualmente el compuesto de la fórmula X obtenido se oxida con un agente oxidante para formar un compuesto de la fórmula XI,

10



en la que X y R⁵ tienen los mismos significados que en la fórmula I.

20 3ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos análogos de ácidos prostanoicos que no existen en la naturaleza.

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

25 Esta Memoria consta de cincuenta hojas escri-

tas a máquina por una sola cara.

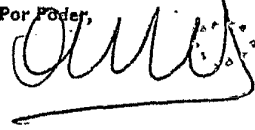
Madrid,

10. SET. 1976

P.A.

Alberto de Elizabete

Por Poder,



5

10

15

20

25