



(10) ES	(11) 444.046	(12) A1
	(13) 2.1.76.	

**PATENTE DE INVENCION**

(14) NUMERO DE PATENTE 44652/72	(15) FECHA 27 de septiembre de 1.972	(16) PAIS INGLATERRA
------------------------------------	---	-------------------------

(17) CLASIFICACION DE BRINCHALL	(18) CLASIFICACION DE DESIGNACIONES C04D//A61K	(19) PATENTE DE LA QUE ES DERIVADA 419.143
---------------------------------	---	---

(20) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANÓICO
---

(21) SOLICITANTE (S) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1P 3JF, Inglaterra
--

(22) INVENTOR (ES) JEAN BOWLER; EDWARD DOUGLAS BROWN; KEITH BLAKENEY MALLION; PETER ROBERT MARSHAM; DORA NELLIE RICHARDSON
--

(23) TITULAR (ES)
-------------------

(24) AGENCIA DE PATENTES D. JAIME GOMEZ-ACEÑO Y MODET.
---

PATENTE DE INVENCION

=====  
ICI CASE PH.25484-C-SPAIN.  
=====

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL  
ACIDO PROSTANOICO.

=====

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

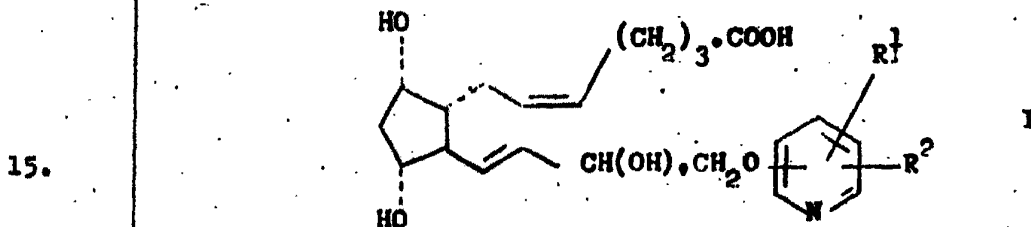
=====

El presente invento se refiere a un procedi-  
miento para preparar derivados del ácido prostanoico y, en  
particular, derivados del ácido prostanoico que poseen  
actividad luteolítica. Los nuevos compuestos son, por  
lo tanto, ventajosos cuando se los emplea como contra-

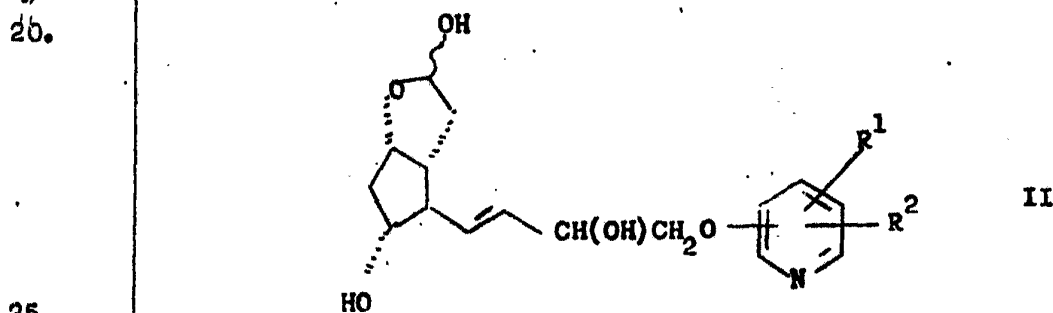
5.

5. ceptivos, para la inducción del parto o la terminación de la preñez, o para el control del ciclo estro, y son también útiles como hipotensivos o para aliviar el broncoespasmo, y como inhibidores de la agregación de plaquetas sanguíneas y de la secreción gástrica. Los nuevos compuestos son también útiles para adicionarse al semen que se utilizará en la inseminación artificial de animales domésticos, siendo consiguientemente aumentado el grado de éxitos de la inseminación, especialmente en cerdos y vacunos.

10. Conforme al invento, se proporciona un procedimiento para preparar derivados del ácido prostanico de fórmula



en la cual  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno un átomo de hidrógeno o cloro, caracterizado porque comprende reaccionar un lactol de fórmula:



25. con una sal de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio, en presencia de una base fuerte, tras lo cual, cuando se desea una sal, se hace reaccionar el producto con una base.

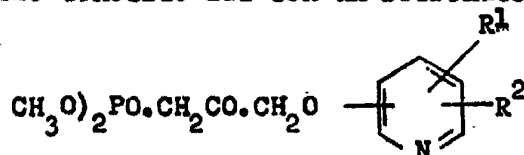
30. Una sal de fosfonio adecuada es, por ejemplo, el bromuro y una base fuerte adecuada es, por ejemplo,

butil-litio o metanosulfinilmetil-sodio.

Derivados del ácido prostanoico, nuevos y preferidos a causa de su actividad luteolítica, que pueden prepararse por el proceso de la invención, son:

5. ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(pirid-3-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico,  
ácido 16-(6-cloropirid-2-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico,  
ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(pirid-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico,
10. ácido 16-(2-cloropirid-4-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico, y  
ácido 16-(5-cloropirid-2-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico.

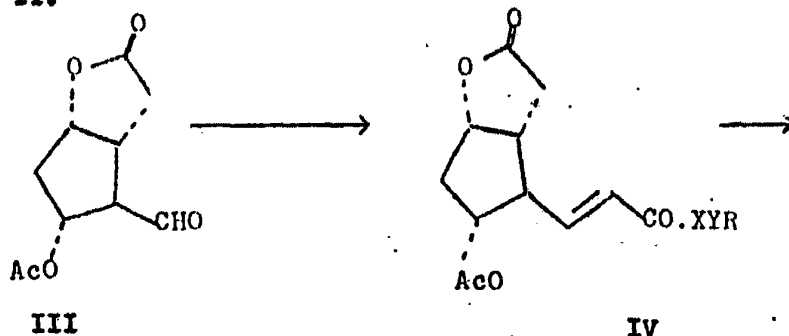
15. El material de partida de fórmula II usado en el proceso de la invención, se puede preparar por reacción del aldehído conocido III con un fosfonato



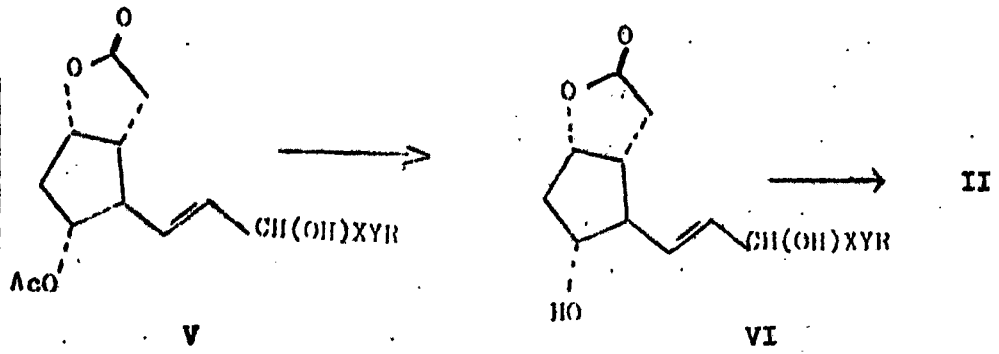
20.

en presencia de una base fuerte para dar una enona IV la cual se reduce a un enol V. El enol V se hidroliza al diol VI, y el anillo lactona se reduce con hidruro de di-isobutil aluminio al lactol II.

25.

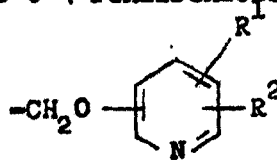


30.



Ac representa acetilo ó 4-fenilbenzoilo.

XYR representa



10.

Debe, naturalmente, entenderse que un compuesto opticamente activo del invento puede ser obtenido tanto mediante resolución del correspondiente racemato, cuando realizando las secuencias de reacción anteriormente descritas partiendo desde un intermediario opticamente activo, por ejemplo una aldehida opticamente activa de fórmula XVII (Ac = acetil ó p-fenilbenzoilo).

15.

20.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos del invento poseen un perfil de propiedades farmacológicas que difiere de aquél que es naturalmente en las prostaglandinas  $F_2$  alfa y  $E_2$ . De tal manera, cualquiera de los epímeros C-15 del ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico es por lo menos 100 veces más activo que la prostaglandina  $F_2$  alfa como agente luteolítico, no obstante lo cual tiene menos de

25.

la veinticinco avas partes de actividad estimulante del mis-

culo liso respecto a la prostaglandina F<sub>2</sub> alfa.

5. Cuando un compuesto del invento debe ser utilizado, por ejemplo, para producir el parto, se lo emplea de la misma manera conocida para la utilización de las prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub> alfa naturales, es decir, administrando una solución sustancialmente acuosa, estéril, conteniendo hasta 1 mg/ml. de compuesto activo, mediante infusión intravenosa, por infusión transcervical extra-amniótica o infusión intra-amniótica hasta que comienza el parto.

10. De tal manera, conforme a una característica ulterior del invento, se proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un derivado del ácido prostanoico de la fórmula I, juntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

15. Las composiciones pueden hallarse bajo una forma apropiada para su administración oral, por ejemplo tabletas o cápsulas, en una forma adecuada para inhalación, por ejemplo un aerosol o también una solución apropiada para aspersión, bajo una forma adecuada para infusiones, por ejemplo soluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas, o bajo la forma de un supositorio, apropiado para usos anales o vaginales.

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

25. El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos. En todos estos ejemplos, los valores R<sub>F</sub> se refieren a placas de gel de sílice provistas comercialmente por Merck de Darmstadt, y las manchas fueron detectadas tanto por fluorescencia por radiación ultravioleta,

30.

5. cuanto por aspersión de los platos con una solución de nitrato de amonio cérico en ácido sulfúrico. Los datos del espectro de masa se refieren a los derivados pertrimetilsililo, es decir, normalmente los derivados tetra-trimetilsililo de compuestos en donde  $R^1$  es un radical carboxilo o hidroximetilo, y los derivados tri-trimetilsililo de los compuestos en donde  $R^1$  es un radical alcóxicarbonilo.

Ejemplo 1.

10. Se calentaron 0,346 g. de bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio finamente pulverizado, a 100°C durante 1 hora al vacío. El recipiente de reacción evacuado fué luego llenado con una atmósfera de nitrógeno seco, el sólido fué disuelto en 1 ml. de dimetilsulfóxido y la solución fué enfriada a temperatura ambiente. A esta solución se le agregó por gotas 0,71 ml. de una solución de metanolsulfonilmetilsodio en dimetilsulfóxido en una cantidad de 2 moles, seguido de 40 mg. de una solución que comprende una mezcla de epimeros del 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidrox-2,5alfa-dihidroxi-4beta-(3-hidroxi-4-(pirid-3-iloxi)-1-trans-butenil)ciclopentenc(b) furano en una mezcla de 1 ml. de dimetilsulfóxido y 0,2 ml. de tolueno. La solución fué agitada durante 2 horas, y el solvente fué eliminado por evaporación bajo presión reducida y a una temperatura inferior a 40°C. El residuo fué agitado con 2 ml. de salmuera saturada y extraído con 3 x 2 ml. de éter y los extractos fueron descartados. La solución acuosa fué ajustada a pH 5 con ácido oxálico saturado y extraída con 6 x 2 ml. de acetato de etilo.

20. La evaporación del solvente proporcionó un producto bruto que fué ulteriormente purificado por disolución en 2 ml. de cloroformo y extrayendo con 3 x 0,5 ml. de ácido clorhídrico N. Los extractos combinados fueron neutralizados a pH

25.

30.

- 7 con solución saturada de carbonato de sodio acuoso, y el agua fué eliminada mediante destilación azeotrópica con tolueno, y la extracción con acetona proporcionó 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(pirid-3-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cia-
5. 13-trans-prontadienoato de sodio, bajo la forma de epimeros C-15 mezclados. La acidificación proporcionó el ácido libre bajo la forma de epimeros C-15 mezclados,  $R_f = 0,2$  (metanol en acetato de etilo al 20%). El espectro de resonancia magnética nuclear del ácido libre en metanol deuterado mostró
10. los siguientes picos característicos (valores delta):
- 8,1, 2H, protones aromáticos
  - 7,4, 2H, protones aromáticos
  - 5,37-5,7, 4H, protones olefínicos.
- El espectro de masa mostró  $M^+ = 679.3577$  (calculado para
15.  $C_{33}H_{61}NO_6Si_4 = 679.3615$ ).
- El lactol utilizado como material de partida puede ser preparado de la siguiente manera:
- Se agregaron 4,76 ml. de n-butil-litio en solución
20. 2,1M en hexano, a una solución de 1,24 g. de metilfosfonato de dimetilo en tetrahydrofurano seco a  $-78^\circ C$  en una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 10 minutos se agregó por gotas una solución de 0,90 g. de etil 3-piridiloxiacetato en 5 ml. de tetrahydrofurano seco, y la mezcla fué agitada durante 1
25. hora a  $-78^\circ C$ . La mezcla de reacción fué llevada a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2N y los solventes fueron eliminados bajo presión reducida. El residuo fué agitado con 10 ml. de agua y extraído con 3 x 10 ml. de éter. Los extractos fueron descartados y la solución acuosa se ajustó a pH 7-8 con solución de bicarbonato de sodio y extraída con 6 x 10 ml. de cloro-
30. formo. Los extractos combinados fueron evaporados para dar

una dimetil (2-oxo-3-(pirid-3-iloxi)propil)fosfonato bajo la forma de un aceite,  $R_p = 0,2$  (metanol en acetato de etilo al 10%).

5. Se trató una solución de 1,17 g. del fosfonato en 20 ml. de 1,2-dimetoxietano seco a  $0^{\circ}\text{C}$ , con 0,187 g. de una dispersión al 50% en aceite de hidruro de sodio, y la mezcla fué agitada durante 25 minutos. A esta mezcla se agregaron 1,05 g. de 4beta-formil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopenteno(b)furano, y al cabo de 1 hora la mezcla de reacción fué neutralizada con ácido acético glacial y todos los solventes fueron eliminados mediante evaporación bajo presión reducida a una temperatura inferior a  $35^{\circ}\text{C}$ . El residuo fué disuelto en 20 ml. de acetato de etilo y extraído con 3 x 5 ml. de ácido clorhídrico N. Los extractos combinados fueron neutralizados con solución de carbonato de sodio y extraídos con acetato de etilo, y los extractos fueron secados y evaporados para dar la enona, es decir 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-4beta-(3-oxo-4-(pirid-3-iloxi)-1-trans-butenil)-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopenteno(b)furano p.f.  $143-148^{\circ}\text{C}$ .,  $R_p = 0,3$  (acetato de etilo).
- 10.
- 15.
20. A una solución de 500 mg. de la enona en 20 ml. de tolueno seco se agregaron 15 ml. de una solución 0,3M de isopropóxido de di-isoborniloxi-aluminio en tolueno. La mezcla fué agitada a temperatura ambiente durante 2 horas y media, luego se agregó una solución saturada de tartrato ácido de sodio hasta que cesó la efervescencia. Se agregaron 100 ml. de acetato de etilo, la capa orgánica fué separada, lavada con una mezcla 1:1 de salmuera saturada y agua, luego secada. Los solventes fueron evaporados para dar una mezcla de eno-
- 25.
30. los epiméricos, es decir 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-4-beta-(3-hidroxi-4-(pirid-3-iloxi)-1-trans-butenil)-2-oxo-5alfa-

(4-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno(b)furano,  $R_p = 0,4$  (metanol en acetato de etilo al. 10%).

5. Se agitaron 500 mg. de la mezcla de enoles epiméricos, vigorosamente durante 2 horas con 150 mg. de carbonato de potasio anhidro finamente pulverizado en 10 ml. de metanol. La solución fué neutralizada con ácido clorhídrico N y el solvente fué evaporado bajo presión reducida. El residuo fué acidificado mediante el agregado de 5ml. de ácido clorhídrico N y extraído con 3 x 2 ml. de éter. Los extractos
10. fueron descartados y la capa acuosa se neutralizó con solución de carbonato de sodio al 10% y se extrajo con 6 x 10 ml. de cloroformo. Los extractos fueron combinados y secados y el solvente se evaporó para proporcionar una mezcla de dioles epiméricos, 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-4beta-
15. (3-hidroxi-4-(pirid-3-iloxi)-1-trans-butenil)-2-oxociclopenteno(b)furano,  $R_p = 0,2$  (metanol en acetato de etilo al 10%).
- A una solución de 60 mg. de los dioles epiméricos en una mezcla de 2 ml. de tolueno seco y 2 ml. de dimetoxietano, y bajo una atmósfera de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se agregó
20. 1 ml. de una solución de 1,7 m.mol/ml. de hidruro de di-isobutilaluminio en tolueno. Al cabo de 15 minutos la reacción fué quietada mediante el agregado por gotas de 3 ml. de metanol y al cabo de 15 minutos más a temperatura ambiente la mezcla se extrajo con 6 x 10 ml. de acetato de etilo. El extracto fué lavado con 2 ml. de salmuera saturada, secado,
25. y los solventes se evaporaron para dar una mezcla de epimeros de 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2,5alfa-dihidroxi-4beta-(3-hidroxi-4-(pirid-3-iloxi)-1-trans-butenil)-ciclopenteno(b) furano.

Ejemplo 2

5. Una solución de 147 mg. de ácido 9alfa-hidroxi-17-(4-piridil)-11alfa,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-18,19,20-trinor-5-cis, 13-trans-prostadienoico en 9,5 ml. de una mezcla de 5 ml. de ácido acético, 5 ml. de agua y 3 ml. de tetrahidrofurano, se agitó a 50°C durante 2 horas y media, y los solventes fueron luego evaporados para dejar un residuo consistente en los epímeros C-15 mezclados del ácido 9alfa,11 alfa,15-trihidroxi-17-(4-piridil)-18,19,20-trinor-5-cis, 13-trans-prostadienoico y dihidropirano polimerizado. La mezcla de los epímeros C-15 fué separada del material polimérico mediante cromatografía en capa delgada, revelando con metanol en dicloruro de metileno al 20%,  $R_f = 0,55$ ; espectro de masa  $M^+ = 677.3794$  (calculado para  $C_{34}H_{63}NO_5Si_4 = 677.3785$ ).

15. El bis-tetrahidropiranyl éter utilizado como material de partida en el anterior procedimiento puede ser obtenido de la siguiente manera:

20. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1 para la preparación del dimetil (2-oxo-3-(pirid-3-iloxi)propil)-fosfonato, utilizando etil e-(pirid-4-il)propionato en vez de etil 3-piridiloxiacetato, para dar dimetil (2-oxo-4-(pirid-4-il)butil)fosfonato,  $R_f = 0,63$  (acetona). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró las siguientes absorciones características (valores delta):

25. 2.40-2.50, 4H, multiplete,  $-CH_2CH_2-$   
5.86-6.00, 2H, multiplete, }  
7.00-7.13, 2H, multiplete, } protones piridina.

30. Una solución de 1,49 g. de dimetil (2-oxo-4-(pirid-4-il)butil)-fosfonato en 40 ml. de 1,2-dimetoxietano se-

- co. fué enfriada hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y tratada con 2,52 ml. de una solución 2,1M de n-butil-litio en hexano, y la mezcla fué agitada durante 5 minutos. Se agregaron 1,7 g. de 4beta-formil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi) ciclopenteno(b)furano sólido, la mezcla fué mantenida a temperatura ambiente durante una hora y cuarto, y neutralizada con ácido acético glacial, y todos los solventes fueron entonces eliminados mediante evaporación bajo presión reducida a una temperatura inferior a  $35^{\circ}\text{C}$ . El residuo fué partido entre acetato de etilo y agua, la capa de acetato de etilo fué separada y secada, y los solventes fueron evaporados. El residuo fué solidificado por trituración con éter, y el sólido fué filtrado y secado, para dar la enona 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-4beta(3-oxo-5-(pirid-4-il)pent-1-trans-enil)-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopenteno(b) furano, bajo la forma de un sólido blanco,  $R_p = 0,53$  (acetona).
- 5.
- 10.
- 15.

La enona fué reducida al correspondiente enol, y el enol hidrolizado para rendir el correspondiente diol, mediante el proceso descrito en el Ejemplo 1.

20. A una solución de 506 mg. de los dioles epiméricos en 13 ml. de dicloruro de metileno y bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron sucesivamente 0,98 ml. de 2,3-dihidropirano redestilado y 318 mg. de ácido tolueno-p-sulfónico anhidro (1 equivalente), seguido de 0,2 ml. de una solución de ácido tolueno-p-sulfónico 0,1M. Al cabo de 10 minutos, se agregaron unas pocas gotas de piridina, y la solución fué lavada sucesivamente con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y luego fué secada. La evaporación de los solventes proporcionó una mezcla de bis(tetrahidropiranyl éteres) epiméricos, 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo
- 25.
- 30.

5. -4beta-(5-pirid-4-il)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-1-trans-enil)-5alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopenteno(b)furano, bajo la forma de un aceite claro,  $R_f = 0,5$  (acetona), que fué purificado mediante cromatografía en columna de sílice ("Florisil" - marca registrada), eluyendo sucesivamente con éter, acetato de etilo y una solución al 10% de metanol en tolueno.
10. A una solución de los bis(tetrahidropiranil éteres) (390 mg.) epiméricos en 8 ml. de tolueno seco y bajo una atmósfera de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se agregaron 1,5 ml. de una solución de 1,72 m.mole/ml. de hidruro de di-isobutil aluminio en tolueno. El curso de la reacción fué controlado mediante cromatografía en capa delgada, y una vez que la reacción se hallaba completa, se agregaron 3,5 ml. de metanol. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregaron 30 ml. de acetato de etilo y 10 ml. de salmuera, la mezcla fué filtrada y la capa de acetato de etilo fué separada y secada. El solvente se evaporó y el residuo consistía de epímeros mezclados de 2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-hidroxi-4beta(5-(pirid-4-il)-3-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-1-trans-enil)-5alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopenteno(b)furano,  $R_f = 0,06$  (metanol en tolueno al 20%).
15. Se calentaron 674 mg. de bromuro de (4-carboxibutil trifenilfosfonio finamente pulverizado a  $60^{\circ}\text{C}$  bajo vacío durante 1 hora. El recipiente de reacción evacuado se llenó con una atmósfera de nitrógeno seco, el sólido fué disuelto en 0,7 ml. de dimetilsulfóxido y la solución se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución se agregaron por gotas 1,44 ml. de una solución 2M de metanosulfinilmetil sodio en dimetilsulfóxido seguida de 0,45 ml. de benceno. Una solu-
- 20.
- 25.
- 30.

5. ción de 271 mg. de la mezcla de epímeros del bis-(tetrahidropiranyl éter) del ciclopenteno(b)furano en 3,75 ml. de dimetilsulfóxido se agregó luego, esta mezcla se agitó durante 45 minutos, se agregaron unas pocas gotas de agua, y el solvente fué eliminado por evaporación bajo presión reducida y a una temperatura inferior a 40°C. El residuo fué agitado con 30 ml. de agua y 20 ml. de éter, y la fase acuosa fué separada, extraída con 3 x 20 ml. de éter y los extractos se descartaron. La solución acuosa fué acidificada hasta pH 5.
10. con ácido oxálico acuoso 2N, se extrajo con 5 x 15 ml. de una mezcla de partes iguales de éter y éter de petróleo p.e. 40-60°C, y los extractos orgánicos combinados fueron luego secados. La evaporación de los solventes proporcionó ácido 9alfa-hidroxi-17-(pirid-4-il)-11alfa,15-bis-(tetrahidropiranyl-2-iloxi)-18,19,20-trinor-5-cis, 13-trans-prostadienoico
15. bajo la forma de un aceite claro,  $R_f = 0,68$  (metanol en dicloruro de metileno al 20%).

### Ejemplo 3

20. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 2, utilizando el correspondiente 16-(4,6-dimetil-2-piridiloxi) bis-(tetrahidropiranyl éter) en lugar del compuesto 17-(4-piridil); para dar los epímeros C-15 mezclados del ácido 16-(4,6-dimetilpirid-2-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico. El espectro de masa mostró  $M^+ = 707.3925$  (calculado para  $C_{35}H_{65}NO_6Si_4 = 707.3980$ ).
- 25.

30. El bis(tetrahidropiranyl éter) utilizado como material de partida fué preparado mediante la secuencia de procesos descrita en la segunda parte del Ejemplo 2, partiendo del etil 3-(4,6-dimetilpirid-2-iloxi)acetato en vez del

5. etil 3-(pirid-4-il)-propionato, vía el fosfonato, dimetil (2-oxo-3-(4,6-dimetilpirid-2-iloxi)propil)fosfonato,  $R_f = 0,7$  (metanol en acetato de etilo al 10%), y la correspondiente enona, 4beta-(4,6-dimetilpirid-2-iloxi)-3-oxobut-1-trans-e-nil)-2,3,3beta,6beta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopenteno(b)furano, p.f. 130-135°C.

Ejemplo 4

10. Se agitaron 128 mg. de metil 15-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato a temperatura ambiente bajo argón, en una mezcla de 15 ml. de metanol, 5 ml. de agua y 15 ml. de 1,2-dimetoxietano con 400 mg. de hidróxido de potasio, durante 16 horas. Se agregó ácido acético glacial para ajustar el pH de la solución a 6, y los solventes fueron evaporados bajo presión reducida. El residuo fue partido
15. entre agua y acetato de etilo, y la capa acuosa fue acidificada hasta pH 3-4 con ácido oxálico 2N. La capa acuosa fue separada y lavada con acetato de etilo, las soluciones combinadas de acetato de etilo fueron lavadas con salmuera y se-
20. cadas, y el solvente se evaporó para dejar un residuo sólido de ácido 4-fenilbenzoico y los epímeros C-15 mezclados del ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico. Los epímeros mezclados fueron separados mediante cromatografía en capa del-
25. gada, utilizando ácido acético al 3% en acetato de etilo,  $R_f = 0,3$  y  $0,45$ . El espectro de resonancia magnética nuclear en acetona deuterada, de cada uno de los epímeros mostró las siguientes absorciones características (valores delta).

30. 6,7-7,4, 4H, protones aromáticos  
6,35 1H, protón indol C-3

El espectro de masa del epímero más polar mostró  $M^+ = 717.3662$ , (calculado para  $C_{36}H_{63}NO_6Si_4 = 717.3734$ ).

El metiléster utilizado como material de partida en el anterior proceso, puede ser preparado de la siguiente manera:

5.

Se lavaron 1,4 g. de una dispersión al 57% en aceite de hidruro de sodio para liberar el aceite y con pentano seco, luego se suspendió en 8 ml. de 1,2-dimetoxietano seco bajo una atmósfera de argón. La mezcla fué enfriada en un

10.

baño de hielo y se agregó lentamente una solución de 4,00 g. de 5-hidroxiindol en 24 ml. de 1,2-dimetoxietano seco. El baño de hielo fué retirado y se continuó la agitación durante 10 minutos. Se agregó lentamente una solución de 3,33 ml. de bromoacetato de etilo en 24 ml. de 1,2-dimetoxietano seco,

15.

la agitación fué continuada durante 2 horas, luego la mezcla fué filtrada y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo fué partido entre éter y una solución de hidróxido de sodio 1N, la capa de éter fué separada, lavada con agua y secada, y el solvente se evaporó para rendir etil 5-indoliloxiacetato, p.f. 74-77°C.

20.

Se agregaron 21,8 ml. de una solución 2,29M de n-butil-litio en hexano, a 6,2 g. de una solución de metilfosfonato dimetílico en 50 ml. de tetrahidrofurano seco a -78°C en una atmósfera de argón. Al cabo de 10 minutos, se agregó

25.

por gotas una solución de 5,5 g. de etil 5-indoliloxiacetato en 50 ml. de tetrahidrofurano seco, y la mezcla fué agitada durante 2 horas a -78°C. La mezcla de reacción fué vertida en ácido clorhídrico 2N y agitada vigorosamente durante 5 minutos, luego los solventes fueron evaporados bajo presión redu-

30.

cida. El residuo fué agitado con una mezcla de acetato de etil-

- lo y agua, y la fase orgánica fué separada y lavada con salmuera. La solución fué secada, los solventes fueron evaporados y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice MFC (250 g.) utilizando mezclas de dicloruro de metileno : acetato de etilo como eluyente, para dar dimetil (2-oxo-3-(indol-5-iloxi)propil)fosfonato bajo la forma de un aceite,  $R_f = 0,3$  (acetato de etilo).
5. Una solución de 138 mg. de dimetil (2-oxo-3-(indol-5-iloxi)-propil)fosfonato (1,5 equivalentes) en 3 ml. de 1,2-dimetoxietano, fué agitada bajo argón y enfriada en un baño de acetona/'Drikold', y tratada con 176  $\mu$ l. de una solución 2,29M de n-butil-litio en hexano, seguida al cabo de unos pocos minutos por una solución de 195 mg. de metil 7-(2beta-formil-3alfa,5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1alfa-il)hept-5-cis-enoato, también en 4 ml. de 1,2-dimetoxietano. Al cabo de 2 horas, el baño de enfriamiento fué retirado y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se agregaron unas pocas gotas de ácido acético y luego 200  $\mu$ l de agua, a fin de ajustar el pH hasta aproximadamente 6. El solvente fué evaporado bajo presión reducida y el residuo fué partido entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fué separada, lavada con 10 ml. de agua, luego secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, evaporándose el solvente para rendir un aceite viscoso. Este aceite fué purificado mediante cromatografía en capa delgada eluyendo 2 veces con éter para producir la enona, metil 16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa,11alfa-di-(4-fenil-benzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_f = 0,37$  (acetato de etilo en tolueno al 15%). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró las siguientes absorciones caracte-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

rísticas (valores delta):

3.53, 3H, singlete,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$

4.72, 2H, singlete,  $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{O}-$

5.2-5.6, 4H, multiplete, protones cis-olefínicos,  
5. >OH.OCO-

6.4, 1H, protones indol C-3

6.8, 1H, doblete (J = 16 Hz),  $-\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CO}-$

10. Se agitaron 150 mg. de la enona en 5,0 ml. de tolueno seco bajo argón a temperatura ambiente, y luego se trataron con 1,16 ml. de una solución de isopropóxido de di-isoborniloxi aluminio en tolueno (2 equivalentes). Al cabo de 5 horas, la mezcla fué partida entre agua y acetato de etilo y filtrada a través de kieselguhr ("Hyflo" - marca registrada), lavando la almohadilla de filtro con acetato de etilo.

15. La capa orgánica fué separada, lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente fué evaporado para rendir un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en capa delgada utilizando una solución de acetato de etilo en tolueno al 10%, como eluyente.

20. El enol, metil 15-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato, fué obtenido como un aceite viscoso,  $R_f = 0,16$  (acetato de etilo en tolueno al 10%).

25. El aldehído, metil 7-(2beta-formil-3alfa,5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1alfa-il)hept-5-cis-enoato, utilizado en el anterior procedimiento, puede ser prepaado de la siguiente manera:

30. Se agitan 4,0 g. de 4beta-dimetoximetil-2,3,3beta,6beta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-6beta-iodo-2-oxociclopenteno-(b)furano en 4,0 ml. de tolueno seco bajo argón a 80°C con

5. 6,6 g. de hidruro de tri-n-butilestano durante 18 horas. El solvente fué evaporado bajo presión reducida y el residuo fué agitado con 100 ml. de éter de petróleo p.e. 40-60°C, durante 30 minutos. El solvente fué decantado y el aceite residual fué cromatografiado sobre 50 g. de "Florisil" (marca registrada). La elución con mezclas conteniendo 25% de acetato de etilo en tolueno y finalmente con acetato de etilo, proporcionaron 4beta-dimetoximetil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-2-oxociclopenteno(b)furano bajo la forma de un aceite,  $R_f = 0,3$  (acetona en cloroformo al 20%).
10. El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):
15. 3,40 y 3.42, 6H, 2 singletes, metoxi
- 4.04-4.36 { 1H, multiplete, protón 5 beta  
1H, doblete,  $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{OMe})_2$   
1H, multiplete, protón 6abeta
20. Se agitó 4,01 g. de 4beta-dimetoximetil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-5alfa-hidroxi-2-oxociclopenteno(b)furano bajo argón en 30 ml. de tolueno seco, y la solución resultante fué tratada con un exceso de 17 ml. de 2,3-dihidropirano recién destilado, seguido por 2,0 ml. de una solución al 0,1 % p/v de ácido tolueno-p-sulfónico en tetrahydrofurano seco.
25. Al cabo de 3/4 de hora, la mezcla fué tratada con 0,50 ml. de piridina y luego particionada entre 150 ml. de acetato de etilo y 75 ml. de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica fué separada, lavada con 50 ml. de salmuera saturada, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente fué evaporado para proporcionar una lactona bruta, 4beta-dimetoximetil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-oxo-5alfa-(tetra-
- 30.

5. hidropiran-2-iloxi)-ciclopenteno(b)furano,  $R_p = 0,70$  (acetona en cloroformo al 20%). Se disolvieron 6,2 g. de la lactona cruda mediante agitación en 120 ml. de 1,2-dimetoxietano seco bajo argón a una temperatura de aproximadamente  $-60^{\circ}\text{C}$  (baño de enfriamiento cloroformo/'Drikold' - marca registrada), y se agregaron 11,2 ml. de hidruro de di-isobutilaluminio 1,7M. Al cabo de 30 minutos, se agregaron 3 ml. de metanol, y la mezcla fué dejada calentar hasta temperatura ambiente, y fué particionada entre 600 ml. de acetato de etilo y 300 ml. de una mezcla 1:1 de salmuera saturada/agua. El total de la mezcla fué filtrado a través de keiselguhr ("Hyflo" marca registrada) y las dos fases fueron separadas. La fase acuosa fué re-extraída con 300 ml. de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 100 ml. de agua, secadas sobre sulfato de magnesio y filtradas, y los solventes fueron evaporados para proporcionar al lactol en bruto,
10. 4beta-dimetoximetil-2,3,3abeta,6abeta-tetrahidro-2-hidroxi-5alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopenteno(b)furano, bajo la forma de un aceite,  $R_p = 0,4$  (acetona en cloroformo al 20%).
15. Una solución agitada de 24,8 g. de bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio en 50 ml. de dimetilsulfóxido seco (DMSO), se trató lentamente bajo argón y con enfriamiento en un baño de hielo y agua, con 54,5 ml., o sea 2,5 equivalentes, de una solución 2M de metanosulfinilmetilsodio en DMSO, para formar una solución del correspondiente iluro.
20. Se agregaron entonces a la solución de iluro 6,3 g. de lactol crudo en 150 ml. del DMSO seco a temperatura ambiente. La mezcla fué agitada durante 1 hora y cuarto, luego se agregó 1 ml. de agua. El DMSO fué entonces evaporado a un alto vacío y a una temperatura que no excedía los  $50^{\circ}\text{C}$ . La goma residual fué particionada entre 4 x 225 ml. de éter y 150 ml.
- 25.
- 30.

de agua. La capa acuosa fué separada, acidificada con ácido oxálico 2N hasta aproximadamente pH 4, y luego extraída con 3 x 300 ml. de una mezcla de 1:1 de éter y pentano. Los extractos fueron lavados con 150 ml. de salmuera saturada, secados sobre sulfato de magnesio y filtrados, y el solvente fué evaporado para proporcionar el ácido en bruto, ácido 7-(2-beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-ilo-xi)-ciclopent-1alfa-il)hept-5-cis-enoico bajo la forma de un aceite, apropiado para ser utilizado en la siguiente etapa de la síntesis. Una mezcla fué purificada por cromatografía sobre sílice (70:1) eluyendo el producto con metanol en tolueno al 2% bajo forma de un aceite,  $R_f = 0,4$  (metanol en cloruro de metileno al 5%). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

15. 3.35, yH, singlete, metoxi  
3.3-3.65, 1H, }  
3.68-4.0, 1H, }  
4.00-4.19, 2H, } multipletes,  $>CH-O-$   
20. 4.19-4.38, 1H, }  
4.6-4.8, 1H, }  
5.09-5.78, 2H, multiplete, protones olefínicos.

Se agitaron 4,48 g. del ácido en bruto en 45 ml. de metanol bajo argón a temperatura ambiente con 240 mg. de ácido tolueno-p-sulfónico durante 2 horas y tres cuartos. La solución fué entonces partida entre 300 ml. de acetato de etilo y 60 ml. de bicarbonato de sodio saturado seguido por 60 ml. de salmuera saturada. La fase orgánica fué secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, y el solvente fué evaporado para dejar un éster-diol en bruto, metil 7-(2beta-dimetoxime-

til-3alfa,5alfa-dihidroxi-ciclopent-lalfa-il)hept-5-cis-enoato bajo forma de un aceite,  $R_f = 0,65$  (metanol en cloruro de metileno al 10%). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos principales (valores delta):

5.

3.39, 6H, singlete }  
3.64, 3H, singlete } 3 grupos metilo  
4.03-4.3, 3H, { multiplete,  $>CH-O-$   
                  { doblete,  $>CH(OMe)_2$

10.

5.1-5.7, 2H, multiplete, protones olefínicos.

Se disolvieron 3,3 g. del éster-diol en bruto en 50 ml. de piridina seca bajo argón, y se trató con 9,2 g. de cloruro de p-fenilbenzoilo, y la mezcla fué agitada durante 17 horas. Se introdujo entonces 0,8 ml. de agua y se continuó con la agitación durante 3-4 horas. La mezcla fué evaporada bajo presión reducida y se agregó tolueno para facilitar la remoción azeotrópica de la piridina. El residuo fué

15.

particionado entre 300 ml. de tolueno y 150 ml. de solución de bicarbonato de sodio saturada. Toda la mezcla fué filtrada

20.

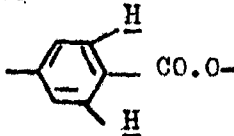
a través de 'Hyflo' y la fase orgánica fué separada. La capa acuosa fué extraída con 150 ml. de tolueno y los extractos orgánicos se combinaron, fueron lavados con 100 ml. de salmuera, secados sobre sulfato de magnesio y filtrados, y el solvente fué evaporado para dejar un residuo sólido cristalino. Este último fué completamente triturado en 70 ml. de metanol, la mezcla fué filtrada y el producto se lavó con

25.

3 x 10 ml. de metanol para dar el dimetilacetal, metil 7-(2beta-dimetoximetil-3alfa,5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-lalfa-il)hept-5-cis-enoato bajo la forma de un sólido blanco, p.f. 104,5-106,5°C,  $R_f = 0,5$  (acetona en tolueno al 5%).

30.

El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró las siguientes señales características (valores delta):

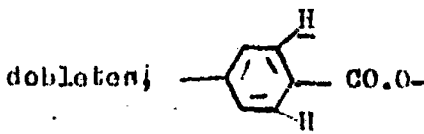
5.                    3.41, 3H, singlete }  
                      3.47, 3H, singlete } metilos.  
                      3.52, 3H, singlete }
- 4.59-4.61, 1H, doblete,  $>\underline{\text{CH}}(\text{OMe})_2$
- 5.17-5.70, 4H, multiplete, 2 x  $>\underline{\text{CH}}-\text{O}-$  y 2 protones olefínicos
10.                    7.80-8.00, 2H,                    doblete,   
                      8.00-8.20, 2H,
15.                    Una muestra analítica recristalizada tres veces desde etanol tenía un p.f. de 105-107°C. El dietilacetil fué vigorosamente agitado bajo argón durante 10 minutos en un sistema bifásico consistente en 20 ml. de una solución al 2% de isopropanol en cloroformo y 10 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La capa de cloroformo fué separada y la capa acuosa se extrajo con 20 ml. de cloroformo. Las capas orgánicas fueron combinadas, sucesivamente lavadas con 20 ml. de
20.                    bicarbonato de sodio saturado y 10 ml. de salmuera saturada, secadas sobre sulfato de magnesio y filtradas, y el solvente fué evaporado. El residuo oleoso se cristalizó al secar en un alto vacío para proporcionar 7-(2beta-formil-3alfa,5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1alfa-il)hept-5-cis-enoato,
25.                     $R_f = 0,4$  (acetato de etilo en tolueno al 5%). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo coincidía con la estructura requerida, y mostró las siguientes señales principales (valores delta):
- 3.51, 3H, singlete, éster metílico
30.                    5.3-5.6, 4H, multiplete,  $>\underline{\text{CH}}-\text{O}-$  y protones olefínicos

7.8-8.0, 2H,

8.0-8.2, 2H,

7.22-7.73, 14H, multiplete, protones aromáticos

10.01-10.14, 1H, doblete, -CHO



5.

Se obtuvo una muestra analítica con p.f. 94-97°C triturando el producto anteriormente descrito con éter.

Ejemplo 5

10.

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 4, empleando el éster metílico apropiado en lugar del indol-5-iloxi metiléster, para rendir los siguientes compuestos:

15.

(a) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(1-metilindol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienico,  $R_F = 0,4$  y  $0,5$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%). El espectro de masa del epímero más polar mostró  $M^+ = 731.3886$  (calculado para  $C_{37}H_{65}NO_6Si_4 = 731.3890$ ).

20.

El metiléster utilizado como material de partida fué preparado mediante el proceso descrito en la segunda parte del Ejemplo 4, partiendo de 5-hidroxi-1-metilindol en vez de 5-hidroxi-indol y vía el correspondiente fosfonato,  $R_F = 0,22$  (acetato de etilo), la resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo proporcionó los siguientes picos característicos (valores delta):

6.35, 1H, indol protón C-3

4.65, 2H, -CO.CH<sub>2</sub>O-

25.

y la correspondiente enona,  $R_F = 0,42$  (pentano en éter al 25%).

30.

(b) ácido 16-(3-cloroindol-5-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienico,  $R_F = 0,4$  y  $0,5$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%),  $M^+$  (para el epímero más polar) = 751.3335 (calculado para

$C_{36}H_{62}ClNO_6Si_4 = 751.3344$ ).

El metiléster utilizado como material de partida  
fue obtenido mediante cloración del 16-(indol-5-iloxi) metil-  
éster utilizado como material de partida y descrito en el  
Ejemplo 4 de la siguiente manera:

5.

Se disolvieron 323 mg. de metil 15-hidroxi-16-(in-  
dol-5-iloxi)-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-  
tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoto en una mezcla de 1,2  
ml. de metanol y 1,6 ml. de dicloruro de metileno, se agre-

10.

garon 53 mg. de N-clorosuccinimida, y la mezcla fue agitada  
a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción  
fue vertida en 10 ml. de solución acuosa de sulfato de sodio,  
la suspensión resultante fue extraída con 3 x 5 ml. de di-

15.

cloruro de metileno, los extractos combinados fueron secados,  
y el solvente fue evaporado para producir metil 16-(3-cloro-  
indol-5-iloxi)-15-hidroxi-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-  
-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoto,  $R_p =$

20.

0,5 (éter). El espectro de resonancia magnética nuclear en  
deuterio cloroformo proporcionó los siguientes picos carac-  
terísticos (valores delta):

3.56, 3H, singlete, éster metílico

4.60, 1H, amplio, protón C-15

5.40, 4H, multiplete, protones en C-5, 6, 9 y 11

5.88, 2H, multiplete, trans-olefina

25.

6.7-8.2, 22H, multiplete, protones aromáticos e  
indol C-2

8.4, 1H, amplio, protón NH indol.

30.

(a) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-  
-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico, idénti-  
co al producto descrito en el Ejemplo 4. En este caso, en

la preparación del metiléster de partida, la enona fué preparada de la siguiente manera:

5. Se disolvieron 1,89 g., o sea 2 equivalentes de dimetil (2-oxo-3-(indol-5-iloxi)propil)fosfonato y 178 g. de metil 7-(2beta-formil-3alfa,5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1alfa-11)hept-5-cis-enoato en una mezcla de 50 ml. de tolueno y 10 ml. de t-butanol, y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno.
10. Se agregaron 4,5 ml., o sea 1,5 equivalentes, de solución acuosa 1M de hidróxido de sodio, la mezcla bifásica fué agitada vigorosamente, y dejada calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla fué agitada durante una noche, luego la fase orgánica fué separada, lavada con salmuera y secada, y el solvente fué evaporado. El residuo se cromatografió sobre 150 g. de gel de sílice ("Florisil" - marca registrada) utilizando mezclas de éter/acetato de etilo para eludir metil 16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato, idéntico a aquel obtenido en el Ejemplo 4.
15. (d) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(3-metilindol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,3$  y  $0,4$  (ácido acético en acetato de etilo al 3'). El espectro de masa mostró  $M^+ = 731.3850$  (calculado para  $C_{37}H_{65}NO_6S_4 = 731.3890$ ).
20. El metiléster utilizado como material de partida fué preparado mediante el proceso descrito en el Ejemplo 4, modificado de la manera indicada en (c) anteriormente, a partir del 5-hidroxi-3-metilindol vía el correspondiente fosfonato,  $R_F = 0,2$  (acetato de etilo en tolueno al 50') y la correspondiente enona,  $R_F = 0,75$  (acetato de etilo en tolueno
- 25.
- 30.

no al 25%).

5. (e) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(inoal-4-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,28$  y  $0,32$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%). El espectro de masa mostró  $M^+ = 717.3734$  (calculado para  $C_{36}H_{63}NO_6Si_4 = 717.3734$ ).

10. El material de partida fué obtenido a partir de 4-hidroxi-indol mediante el proceso descrito en (c) anteriormente, vía el correspondiente fosfonato,  $R_F = 0,23$  (acetato de etilo), espectro de resonancia magnética nuclear en deutericloroformo mostró las siguientes señales características (valores delta):

15. 
$$\left. \begin{array}{l} 7.0-7.3, 3H, \\ 6.75, 1H, \\ 6.45, 1H, \end{array} \right\} \text{ protones indol}$$
  
$$4.82, 2H, -CO.CH_2O-$$

y la correspondiente enona,  $R_F = 0,24$  (acetato de etilo en tolueno al 15%).

20. (f) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(4-metilpirid-3-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,31$  (mezcla de acetato de etilo, metanol y ácido acético en proporciones de 90:10:3),  $M^+ = 693.3741$ , calculado para  $C_{34}H_{63}NO_6Si_4 = 693.3741$ ).

25. El material de partida fué preparado desde 3-hidroxi-4-metilpiridina mediante el proceso descrito anteriormente en (c), vía el correspondiente fosfonato,  $R_F = 0,21$  (metanol en acetato de etilo al 10%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

30.  $2.33, 3H, \text{metilo}$

4.85, 2H,  $-\text{CO}-\underline{\text{CH}_2}\text{O}-$   
7.15, 1H, } protones piridina  
8.0-8.35, 2H, }

y la correspondiente enona,  $R_F = 0,42$  (acetato de etilo).

5. (g) ácido 16-(1,2-dimetilindol-5-iloxi)-9alfa,11alfa, 15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,23$  y  $0,30$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%), el espectro de masa  $M^+ = 745.4024$  (calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{67}\text{NO}_6\text{Si}_4 = 745.4047$ ).

10. El material de partida fué preparado mediante el proceso anteriormente descrito en (c), vía el fosfonato apropiado,  $R_F = 0,25$  (acetato de etilo), p.f.  $69-71^\circ\text{C}$ , y la correspondiente enona,  $R_F = 0,3$  (acetato de etilo en tolueno al 15%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

- 2.34, 3H, metilo en el indol C-2  
3.55, 3H, N-metilo  
4.72, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$   
20. 6.10, 1H, protón C-3 del indol.

- (h) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-3-il)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,42$  y  $0,45$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%), el espectro de masa  $M^+ = 701.3790$  (calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{63}\text{NO}_5\text{Si}_4 = 701.3785$ ).

25. El material de partida fué preparado mediante el proceso descrito anteriormente en (c) vía el fosfonato apropiado,  $R_F = 0,22$  (acetato de etilo), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo proporcionó los siguientes picos característicos (valores delta):
- 30.

3.0-3.7, 5H, protones aromáticos

4.0, 2H,  $-\text{CO.CH}_2\text{-indol}$

5. y la correspondiente enona,  $R_f = 0,11$  (acetato de etilo en tolueno al 20%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos principales (valores delta):

3.58, 3H, éster metílico

3.98, 2H,  $-\text{CO.CH}_2\text{-indol}$ .

10. (i) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(6-metilpirid-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prontadienoico,  $R_f = 0,32$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%). El espectro de masa mostró  $M^+ = 693.3726$  (calculado para  $C_{34}H_{63}NO_6$   $Si_4 = 693.3734$ ).

15. El material de partida fué preparado, siguiendo el proceso descrito en el Ejemplo 4, desde 2-hidroxi-6-metilpiridina, vía el dimetil (3-(6-metilpirid-2-iloxi)-2-oxopropil)fosfonato,  $R_f = 0,35$  (acetato de etilo), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo dió los siguientes picos característicos (valores delta):

20. 

7.46, 1H,	}	protones piridina
6.64, 1H,		
6.72, 1H,		
2.36, 3H, metilo		

y la correspondiente enona se preparó de la siguiente manera:

25. Se agregaron 71  $\mu\text{l}$  de una solución al 2,29 M en hexano de n-butil-litio a una solución de 37,5  $\mu\text{l}$  de N-isopropilciclohexilamina en 0,5 ml. de 1,2-dimetoxietano a  $-78^\circ\text{C}$  bajo argón. La mezcla fué agitada a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, y luego tratada con una solución de 51 mg. de dimetil (3-(6-metilpirid-2-iloxi)-2-oxopropil)fosfonato en 2ml. de 1,2-

30.

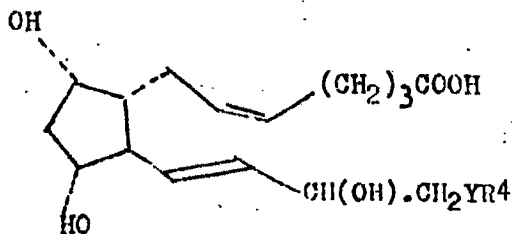
- dimetoxietano a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos más. Se agregaron 78,5 mg. de metil 7-(2beta-formil-3alfa,5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1alfa-il)hept-5-cis-enoato pulverizado, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla fué agitada durante una noche a temperatura ambiente. Se agregaron 100  $\mu\text{l}$  de ácido acético glacial y 100  $\mu\text{l}$  de agua, y se evaporó el 1,2-dimetoxietano a temperatura ambiente y presión reducida. El residuo fué partido entre 2 x 10 ml. de acetato de etilo y 5 ml. de salmuera, la capa de acetato de etilo fué separada.
5. La evaporación del solvente, y cromatografía del residuo sobre gel de sílice proporcionó la enona requerida, metil 16-(6-metilpirid-2-iloxi)-15-oxo-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_F = 0,26$  (acetato de etilo en tolueno al 20%).
10. (j) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(2-metilpirid-3-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,85$  (ácido acético en metanol al 2%). El espectro de masa mostró  $M^+ = 693.3727$  (calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{63}\text{NO}_6\text{Si}_4 = 693.3734$ ).
15. El material de partida fué preparado mediante el proceso descrito en el Ejemplo 4 utilizando 3-hidroxi-2-metilpiridina, vía el dimetil (2-oxo-3-(2-metilpirid-3-iloxi)propil)fosfonato,  $R_F = 0,31$  (metanol en acetato de etilo al 10%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio-cloroformo dió los siguientes picos característicos (valores delta):
20. 2.55, 3H, metilo  
4.85, 2H,  $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{O}-$   
7.0-7.15, 2H, }  
8.15, 1H, } protones piridina
25. 30.

y la correspondiente enona fué preparada de la siguiente manera:

5. Se lavaron con petano seco para liberar el aceite, 15,6 mg. de una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio, luego se suspendió en 2ml. de 1,2-dimetoxietano seco. Se agregó lentamente y a temperatura ambiente una solución de 123 mg. del fosfonato en 3ml. de 1,2-dimetoxietano seco. La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se agregó lentamente una solución de 189 mg. de metil 7-(2beta-formil-3alfa,5alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1alfa-11)hent-5-cis-enoato en ml. de 1,2-dimetoxietano seco. La mezcla se agitó durante una noche, luego se ajustó el pH a 7 con ácido clorhídrico 2N, y la mezcla fué evaporada hasta sequedad. El residuo fué partido entre agua y acetato de etilo, y la capa acuosa fué extraída con más porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera y secaron, y el solvente fué evaporado, para rendir un residuo que fué purificado mediante cromatografía preparatoria en capa con una mezcla de tolueno, acetato de etilo y metanol en las proporciones 12:8:1, para proporcionar metil 16-(2-metilpirid-3-iloxi)-15-oxo-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prontadienoato bajo la forma de un aceite,  $R_f = 0,35$  (tolueno/acetato de etilo/metanol 12:8:1).

25. Los compuestos que se muestran en la siguiente tabla fueron preparados de una manera similar a aquella descrita anteriormente en (j), vía los fosfonatos y enonas de la manera indicada:

5.



10.

15.

20.

Nº	Y	R <sup>4</sup>	Espectro de masa (1)	
			Encontrado	Calculado
1	0	4-metilquinol-2-ilo	743.3846	743.3890
2	0	quinol-3-ilo	729 (2)	729.3734
3	0	quinol-6-ilo	729.3738	729.3734
4	0	6-metoxi-2-metilpirimid-4-ilo	724.3743	724.3792
5	0	6-metilpirid-3-ilo	693.3727	693.3734
6	0	6-cloropirid-2-ilo	698.2940(3)	698.2953
7	0	pirid-2-ilo	679.3556	679.3577
8	0	2-cloropirid-4-ilo	713.3156	713.3187
9	0	tricloro-metoxipirid-2-ilo(4)	796.2285	796.2280
10	CH <sub>2</sub>	indolin-1-ilo	717.4085	717.4098

25.

(1) medido sobre epímeros C-15 mezclados, excepto, para el compuesto 9 que fué hecho para el epímero menos polar.

(2) la medida de masa no es exacta. Este compuesto puede ser ulteriormente caracterizado por  $R_f = 0,09$  y  $0,13$  (ácido acético en acetato de etilo al. 3%) y r.m.n. en una mezcla de deuterio cloroformo y acetona deuteriada, con los siguientes picos característicos (valores delta):

8.62, 1H, protón C-2 quinolilo  
 7.85-8.05, 1H, protón C-4 quinolilo  
 7.30-7.75, 4H, protones C-5 hasta C-8 quinolilo  
 5.1-6.4, 8H, protones olefinicos OH intercambiables  
 4.5-4.7, 1H, protón C-15.

30.

(3) ión  $(m-CH_3)^+$

(4) Este compuesto fué preparado a partir del metil 15-hidroxi-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-16-(3,4,5,6-tetracloropirid-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato, siendo reemplazado un cloro por metoxi durante la reacción con hidróxido de potasio en metanol.

5.

Nº	Fosfonato	Enona
1	R <sub>F</sub> = 0,62 (10% metanol/acetato de etilo)	R <sub>F</sub> = 0,74 (éter)
2	R <sub>F</sub> = 0,5 ( " )	R <sub>F</sub> = 0,64 (50% éter/tolueno)
10.	3 R <sub>F</sub> = 0,18 ( " )	R <sub>F</sub> = 0,45 (50% acetato de etilo/tolueno)
4	R <sub>F</sub> = 0,48 ( " )	R <sub>F</sub> = 0,6 (25% " )
5	R <sub>F</sub> = 0,3 ( " )	R <sub>F</sub> = 0,5 (50% " )
6	R <sub>F</sub> = 0,4 ( " )	R <sub>F</sub> = 0,5 (25% " )
15.	7 R <sub>F</sub> = 0,3 ( " )	R <sub>F</sub> = 0,4 ( " )
8	p.f. 63-65°C	M <sup>+</sup> = 797.2728 (797.2755)
9	R <sub>F</sub> = 0,45 (5% metanol/acetato de etilo)	R <sub>F</sub> = 0,2 (5% acetato de etilo/cloruro de metileno)
10	R <sub>F</sub> = 0,3 (10% " )	R <sub>F</sub> = 0,6 (50% acetato de etilo/tolueno)

20.

\* Estos son los intermediarios 3,4,5,6-tetracloropirid-2-il-ver nota (4) al pié de la primer parte de la tabla.

(k) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-15-(1-metilbenzimidazol-2-il)-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis, 13-trans-prostadienoico, R<sub>F</sub> = 0,11 (metanol en dicloruro de metileno al 15%).

25.

El espectro de masa mostro M<sup>+</sup> = 702.3742 (calculado para C<sub>35</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>4</sub> = 702.3737).

El material de partida fué preparado, mediante el proceso anteriormente descrito en (c) desde metil 1-metilbenzimidazol-2-carboxilato via el dimetil (2-oxo-2-(1-metilbenzimidazol-2-il)etil)fosfonato, R<sub>F</sub> = 0,31 (metanol en di-

30.

cloruro de metileno al 10%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

4.2, 3H, metilo

5.

7.5-8.1, 4H, aromático

y la correspondiente enona,  $R_F = 0,41$  (acetato de etilo en tolueno al 20%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

10.

3.4, 3H, éter metílico

4.2, 3H, metilbenzimidazol.

En la reducción de la enona, se utilizó tri-isopropóxido de aluminio a 50°C en vez del isopropóxido de di-isoborniloxi aluminio.

15.

(1) ácido 16-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-9alfa,11alfa, 15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,5$  (1% ácido acético, 9% metanol, 90% acetato de etilo), el espectro de masa mostró  $M^+ = 714.3096$  (calculado para  $C_{32}H_{59}ClN_2O_6Si_4 = 714.3139$ ).

20.

El material de partida se preparó, mediante el proceso anteriormente descrito en (c), partiendo de 6-cloro-3-hidroxipiridazina, vía el correspondiente fosfonato,  $R_F = 0,5$  (metanol en dicloruro de metileno al 3%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los

25.

siguientes picos característicos (valores delta):

7.0-7.6, 2H, protones piridazina

5.3, 2H,  $-CO.CH_2O-$

y la correspondiente enona  $R_F = 0,25$  (acetato de etilo en tolueno al 15%), la resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró valores delta:

30.

- 5.35, 2H,  $-\text{CO}.\underline{\text{CH}_2}\text{O}-$   
3.55, 3H, éster metílico.
- (m) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(7-metilindol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,30$  y  $0,35$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%), el espectro de masa  $M^+ = 731.3849$  (calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{Si}_4 = 731.3890$ ).
10. El material de partida fué preparado, mediante el proceso anteriormente descrito en (c), partiendo del 5-hidroxi-7-metilindol vía el correspondiente fosfonato,  $R_F = 0,2$  (acetato de etilo en tolueno al 50%); resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo, valores delta:
- 6.5-7.0, 3H, protones indol en C-2, 4 y 6  
6.4, 1H, protón indol en C-3
15. 4.6, 2H,  $-\text{CO}.\underline{\text{CH}_2}\text{O}-$ ,  
2.5, 3H, 7-metil-indol
- y la correspondiente enona,  $R_F = 0,35$  (acetato de etilo en tolueno al 15%), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo valores delta:
20. 4.7, 2H,  $-\text{CO}.\underline{\text{CH}_2}\text{O}-$   
2.4, 3H, 7-metil-indol

Ejemplo 6.

- A una solución del polímero C-15 más polar del ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico (10 mg.) en 2 ml. de etanol a 0°C, se agregó un exceso de una solución de diazometano en éter. Al cabo de 10 minutos, los solventes fueron evaporados para dar un sólo epímero C-15 de metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato que fué purificado mediante cro-
25.  
30.

matografía en capa delgada,  $R_f = 0,35$  (acetato de etilo). El espectro de resonancia magnética nuclear en acetona deutera-da mostraba las siguientes absorciones características (va-lores delta):

5.                   6.7-7.4, 5H, protones aromáticos y NH  
                    6.4, 1H, protón indol C-3  
                    3.6, 3H, éster metílico

El espectro de masa mostró  $M^+ = 731.3864$  (calculado para  $C_{37}H_{65}NO_6Si_4 = 731.3889$ ).

10.                   Se repitió el anterior proceso, utilizando el ácido prostanoico apropiado como material de partida, para dar los siguientes compuestos:

a) el epímero C-15 menos polar del metil 9alfa,11alfa, 15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_f = 0,46$  (acetato de etilo). El espec-tro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo fué idéntico a aquél del epímero más polar descrito ante-riormente.

20.                   b) metil 16-(4,6-dimetilpirid-2-iloxi)-9alfa,11alfa, 15-tri-hidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_f = 0,2$  y  $0,3$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%).

c) metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(piridi-4-iloxi)-17, 18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato (epímeros C-15 mezclados),  $M^+ = 621.3306$  (calculado para  $C_{31}H_{55}NO_6Si_3 = 621.3337$ ).

d) metil 16-(2,6-dimetilpirid-4-iloxi)-9alfa,11alfa, 15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadie-noato,  $M^+ = 649.3652$  (calculado para  $C_{33}H_{59}NO_6Si_3 = 649.3650$ ).

Ejemplo 7

30.                   Una solución de 159 mg. de metil 15-hidroxi-16-(6

5. -metoxipirid-3-iloxi)-9alfa,11alfa,di-(4-fenilbenzoiloxi)-17, 18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato en 10 ml. de metanol anhidro fué agitada con 100 mg. de carbonato de potasio pulverizado, bajo argón durante 18 horas. La solución fué acidificada a pH 7 con ácido acético glacial y el solvente fué eliminado bajo presión reducida. El residuo fué partido entre 2 x 20 ml. de acetato de etilo y 10 ml. de agua, y las fases acetato de etilo fueron combinadas, secadas y evaporadas hasta sequedad. La cromatografía de capa preparativa del residuo dió metil 9alfa,11alfa-15-trihidroxi-16-(6-metoxipirid-3-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato, como una mezcla de epímeros C-15,  $R_F = 0,27$  (acetato de etilo). El espectro de masa mostró  $M^+ = 651.3430$  (calculado para  $C_{32}H_{57}NO_7Si_3 = 651.3443$ ).
- 10.

15. El éster utilizado como material de partida fué preparado mediante el proceso descrito en el Ejemplo 5 (i), vía el correspondiente fosfonato,  $R_F = 0,21$  (acetato de etilo), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):

20.           7.85, 1H,        }  
              7.30, 1H,        }        protones piridina  
              6.70, 1H,        }  
              3.90, 3H, metoxi

25. preparado mediante el proceso descrito en el Ejemplo 4, y la correspondiente enona  $R_F = 0,27$  (acetato de etilo en tolueno al 20%).

Los siguientes compuestos (bajo la forma de epímeros C-15 mezclados) fueron preparados de manera similar:

30. a) metil 16-)5-cloropirid-3-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_F = 0,36$  (acetato de etilo,  $M^+ = 655.2954$  (calculado para

$C_{31}H_{54}ClNO_6Si_3 = 655.2947$ ).

5. El ácido prostadienoico utilizado como material de partida fué obtenido a partir de 5-cloro-3-hidroxipiridina mediante el proceso anteriormente descrito, vía el fosfonato apropiado  $R_F = 0,17$  (acetato de etilo) y la correspondiente enona,  $R_F = 0,54$  (metanol en tolueno al 10%).

El fosfonato fué preparado desde etil 2,5-dicloropirid-3-iloxiacetato de la manera siguiente:

10. Una solución de 200 mg. de etil (2,5-dicloropirid-3-iloxi)-acetato en 8 ml. de ácido acético glacial fué agitada durante una noche bajo reflujo con ácido lavado con 1,0 g. de polvo de zinc. La solución fué enfriada y filtrada y el filtrado fué evaporado hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para rendir etil (5-cloropirid-3-iloxi)acetato, p.f. 38-40°C. (éter-pentano).

15. b) metil 16-(2,5-dicloropirid-3-iloxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_F = 0,30$  (acetato de etilo).

20. El ácido prostadienoico utilizado como material de partida fué obtenido desde 2,5-dicloro-3-hidroxipiridina mediante el proceso descrito anteriormente, vía el fosfonato apropiado,  $R_F = 0,32$  (acetato de etilo en dicloruro de metileno al 50%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró los siguientes picos característicos (valores delta):

25.  $\left. \begin{array}{l} 8.03, 1H, \\ 7.31, 1H \end{array} \right\}$  protones piridina

y la correspondiente enona,  $R_F = 0,43$  (acetato de etilo en tolueno).

30. El fosfonato fué preparado desde 2,5-dicloro-3-hi-

droxipiridina, la cual fué a su vez preparada de la siguiente manera:

5. Una mezcla de 1,0 g. de 5-cloro-2,3-dihidroxipiridina y 10 ml. de cloruro de fosforilo fué calentada durante una noche a 180°C en un tubo sellado. El cloruro de fosforilo fué destilado, y el residuo fué cromatografiado para dar 2,5-dicloro-3-hidroxipiridina, p.f. 160-161°C (acetato de etilo - nafta).

10. c) metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-15-(6-metoxipirid-3-ilo)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienoato  $R_F = 0,30$  (acetato de etilo).

15. El ácido prostanoico utilizado como material de partida fué preparado desde metil 6-metoxinicotinato mediante el proceso descrito en el Ejemplo 5 (c), vía el fosfonato apropiado,  $R_F = 0,26$  (acetato de etilo), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):

20.  $\left. \begin{array}{l} 8.85, 1H, \\ 8.20, 1H, \\ 6.82, 1H \end{array} \right\} \text{ protones piridina}$   
4.06, 3H, metoxi

y la correspondiente enona,  $R_F = 0,57$  (acetato de etilo en tolueno al 20%).

25. d) metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16(1-metilindolin-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-, 13-trans-prostadienoato,  $R_F = 0,3$  (acetato de etilo),  $M^+ = 675.3785$  (calculado para  $C_{35}H_{61}NO_6Si_3 = 675.3807$ ).

30. El ácido prostanoico utilizado como material de partida fué obtenido vía el fosfonato apropiado, el cual fué preparado mediante hidrogenación del correspondiente indol fosfonato de la manera siguiente:

- Una solución de 250 mg. de dimetil (2-oxo-3-(indol-5-iloxi)propil)-fosfonato en 5 ml. de ácido acético glacial fué hidrogenado durante 3 horas en la presencia de 250 mg. de un catalizador de paladio sobre carbón al 5%. El catalizador fué filtrado, el filtrado fué evaporado hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa delgada,  $R_f = 0,1$  (acetato de etilo), la resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta);
5. 2.65, 3H, N-metilo
10. 2.7-2.9, 2H, }  
3.08-3.28, 2H } protones de indolina; C-2 y C-3
- y la correspondiente enona,  $R_f = 0,42$  (pentano en éter 25%), el espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):
15. 2.6, 3H, N-metilo  
3.5, 3H, éster metílico  
4.48, 2H,  $-\text{CO.CH}_2\text{O}-$
- e) metil 16-(2-cloropirid-3-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,
20.  $R_f = 0,26$  (acetato de etilo),  $M^+ = 655.2948$  (calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{ClNO}_6\text{Si}_3 = 655.2947$ ).
- El ácido prostanoico utilizado como material de partida fué preparado desde 2-cloro-3-hidroxipiridina por el proceso descrito en el Ejemplo 4, vía el correspondiente fosfonato,  $R_f = 0,3$  (acetato de etilo), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):
25. 7.95-8.1, 1H, }  
7.1-7.3, 2H, } protones piridina  
4.8, 2H,  $-\text{CO.CH}_2\text{O}-$
30. y la correspondiente enona,  $R_f = 0,2$  (acetato de etilo en

tolueno al 20%), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):

5. 5.25-5.6, 4H, protones olefínicos cis, C-9 y C-11  
4.8, 2H, -CO.CH<sub>2</sub>O-  
3.54, 3H, éster metílico.

Ejemplo 8

10. Una solución de 85 mg. de metil 15-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-9alfa,11alfa,-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato en 5ml. de 1,2-dimetoxietano seco fué agregada a una suspensión de 100 mg. de hidruro de litio aluminio en 5ml. de 1,2-dimetoxietano seco. Al cabo de 1 hora, se agregó agua, la mezcla fué filtrada y el filtrado fué evaporado hasta sequedad. El residuo fué partido entre agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo fué separada y secada, el solvente fué evaporado, y el residuo fué purificado mediante cromatografía en capa delgada eluyendo con metanol al 5% en acetato de etilo, para dar
15. una mezcla de epímeros C-15 de 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienol,  $R_F = 0,35$  (metanol en acetato de etilo al 5%). El espectro de resonancia magnética nuclear en acetona deuterada
20. mostró las siguientes absorciones características (valores delta):

25. 6.7-7.4, 4H, protones aromáticos  
6.35, 1H, protón indol C-3  
5.65-5.8, 2H, protones trans-olefínicos  
5.15-5.65, 2H, protones cis-olefínicos.

El espectro de masa mostró  $M^+ = 703.3908$  (calculado para  $C_{36}H_{65}O_5NSi_4 = 703.3940$ ).

Ejemplo 9

5. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 4, utilizando metil 15-hidroxi-15-(indol-2-il)-9alfa,11alfa,-di-(4-fenilbenzoiloxi)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis-prostenoato como material de partida para dar ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-15-(indol-2-il)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis-prostenoico, epímeros C-15 mezclados,  $R_p = 0,16$  (acetato de etilo en tolueno al 15%),  $M^+ = 631.3538$  (calculado para  $C_{33}H_{57}NO_5Si_3 = 631.3544$ ).

10. El metiléster utilizado como material de partida fué preparado a partir del indol-2-carboxilato de etilo mediante el proceso descrito en el Ejemplo 5 (c), vía el dimetil(2-oxo-2-(indol-2-il)etil)fosfonato, p.f. 133-134°C., y la correspondiente enona, metil 15-(indol-2-il)-15-oxo-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoilixi)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienoato, p.f. 161-165°C, que fué reducido de la siguiente manera:

15. A una solución de 30 mg. de la enona en una mezcla de 5 ml. de isopropanol y 5ml. de 1,2-dimetoxietano, se agregaron 30 mg. de borohidruro de sodio. Al cabo de 15 minutos la solución fué ajustada a pH 4 con ácido acético glacial y los solventes fueron evaporados. El residuo fué partido entre acetato de etilo y una mezcla 1:1 de salmuera saturada y agua, y la capa de acetato de etilo fué separada y secada. La evaporación del solvente proporcionó el material de partida requerido, metil 15-hidroxi-15-(indol-2-il)-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis-prostenoato.

Ejemplo 10

30. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 4,

- utilizando metil llalfa,15-dihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato en lugar de metil 15-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)9alfa, llalfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato, para dar los epímeros C-15 del ácido 9alfa, llalfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoico,  $R_p = 0,3$  y  $0,45$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%). El espectro de resonancia magnética nuclear del epímero C-15 más polar, en acetona deuterada, mostró las siguientes absorciones características (valores delta):
- 3.9, 3H, multiplete, protones C-16 y 1 de  $>\underline{\text{C}}\text{H.OH}$
  - 4.2, 1H, multiplete, }  $>\underline{\text{C}}\text{H.OH}$
  - 4.45, 1H, multiplete, }
15. 5.7, 2H, multiplete, protones olefínicos
- 6.4, 1H, singlete, protón 3-3 indol
- 6.8, 1H, doble doblete ( $J=9$  y 3Hz), protón C-5 indol
- 7.1, 1H, doblete ( $J=3$ Hz), protón C-4 indol
- 7.3, 2H, multiplete, protones C-7 y C-2 indol,
20.  $M^+ = 719.3924$  (calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{Si}_4 = 719.3890$ ).
- El metil llalfa,15-dihidroxi-16-(indol-5-iloxi)9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato empleado como material de partida en el anterior proceso, puede ser preparado de la siguiente manera:
25. A una solución de 4,9 g. del ácido 7-(2beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1alfa-il)hept-5-cis-enoico (preparado de la manera descripta en la última parte del Ejemplo 4) en 20 ml. de éter, se agregó un exceso de una solución de diazometano en éter.
30. Al cabo de 20 minutos a la temperatura ambiente, se evapo-

- ró el exceso de diazometano en una corriente de argón y la solución etérica fué lavada con 5 ml. de solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución orgánica fué secada y evaporada hasta sequedad para dar metil 7-(2beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)-ciclopent-1alfa-il)hept-5-cis-enoato bajo la forma de un aceite claro,  $R_F = 0,6$  (metanol en dicloruro de metileno al 5%). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró las siguientes características (valores delta):
10.                    3.4, 6H, singlete,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$   
                      3.6, 3H, singlete,  $-\text{COOCH}_3$   
                      4.7, 1H, singlete amplio,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$   
                      5.45, 2H, multiplete, protones olefínicos.
15.                    Se disolvieron 4,3 g. de metil 7-(2beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)ciclopent-1alfa-il)hept-5-cis-enoato en 50 ml. de piridina seca bajo argón, la solución fué tratada con 4.65 g. de cloruro de p-fenilbenzoilo y la mezcla fué agitada durante 17 horas. Se introdujeron 2,5 ml. de agua y la agitación fué continuada por
20.                    2 horas más. La mezcla fué evaporada bajo presión reducida y se agregó tolueno a fin de ayudar a la eliminación azeotrópica de la piridina. El residuo fué partido entre 300 ml. de tolueno y 150 ml. de solución saturada de bicarbonato de sodio, se filtró toda la mezcla a través de kieselguhr ('Hyflo' marca registrada) y la base orgánica fué separada. La capa acuosa fué extraída con 150 ml. de tolueno, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con 100 ml. de salmuera, fueron secados sobre sulfato de sodio y filtrados, y el solvente se evaporó para rendir metil 7-(2beta-dimetoximetil-5alfa-
25.                    (4-fenilbenzoiloxi)-3alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)ciclo-
30.                    fa-(4-fenilbenzoiloxi)-3alfa-(tetrahidropirán-2-iloxi)ciclo-



7.2-8.2, 9H, multiplete, protones aromáticos.

5. Una solución de 1 g. de metil 7-(2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-lalfa-il)hept-5-cis-enoato en 40 ml. de acetato de etilo fué agitada durante una noche en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente y presión, en la presencia de 500 mg. de un catalizador de paladio sobre carbón al 5%. El catalizador fué eliminado por filtración a través de keselguhr ('Hyflo' - marca registrada), y el solvente fué evaporado desde el filtrado para dar metil 7-(2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-lalfa-il)heptanoato,  $R_F = 0,4$  (éter). El espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo tenía las siguientes señales características (valores delta):
15. 3.45, 6H, doblete,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$   
3.6, 3H, singlete,  $-\text{COOCH}_3$   
4.3, 1H, multiplete,  $>\text{CH}\cdot\text{OH}$   
4.35, 1H, doblete,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$   
5.42, 1H, multiplete,  $>\text{CH}\cdot\text{OCO}-$
20. 7.2-8.2, 9H, multiplete, protones aromáticos.  
Se agitaron vigorosamente 400 mg. de metil 7-(2-beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-lalfa-il)heptanoato, bajo argón durante 10 minutos en un sistema bifásico consistente de 16 ml. de isopropanol al 2% en cloroformo y 8 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla total de reacción fué vertida en un exceso de solución saturada de bicarbonato de sodio y la capa orgánica fué separada. La solución acuosa fué extraída con 3 x 50 ml. de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con 50 ml. de salmuera y secados, y evaporados para
- 25.
- 30.

proporcionar metil 7-(2beta-formil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1alfa-il)heptanoato bajo la forma de un aceite claro,  $R_F = 0,2$  (éter).

5. Se suspendieron 600 mg., 2,5 equivalentes, de dimetil (2-oxo-3-(indol-5-iloxi)propil)fosfonato y 400 mg., 1 equivalente, de metil 7-(2beta-formil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1alfa-il)heptanoato, bajo acción en una mezcla de 20 ml. de tolueno y 4 ml. de t-butanol. Se agregaron 1,84 ml., 2,3 equivalentes, de solución acuosa
10. 1M de hidróxido de sodio, y la mezcla bifásica fué agitada vigorosamente durante 3 horas. La mezcla de reacción fué agitada con 20 ml. de acetato de etilo y 20 ml. de salmuera saturada, y la capa orgánica fué separada. La capa acuosa fué extraída con 2 x 20 ml. de acetato de etilo, los extractos
15. orgánicos combinados fueron secados y el solvente se evaporó. La cromatografía preparatoria en capa delgada dió metil 11alfa-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato, bajo la forma de un aceite claro,  $R_F = 0,3$  (acetato de etilo en tolueno al 25%).
- 20.

- Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 4 utilizando metil 11alfa-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato en vez de metil 16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa-11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato, para dar los epímeros C-15 de metil 11alfa,15-dihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-13-trans-prostenoato,  $R_F = 0,1$  (acetato de etilo en tolueno al 25%), cuyo espectro de resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo mostró las siguien-
- 25.
- 30.

tes características (valores delta):

- 3.6, 3H, singlete,  $-\text{COOCH}_3$
- 4.0, 2H, multiplete,  $-\text{OH}(\text{OH})\cdot\text{CH}_2\text{O}-$
- 4.6, 2H, multiplete,  $2 \times >\text{CH}\cdot\text{OH}$
- 5.4, 1H, multiplete,  $>\text{CH}\cdot\text{OCO}-$
- 5.8, 2H, multiplete, protones olefínicos
- 6.4, 1H, singlete amplio, protón C-3 indol
- 6.8-8.2, 14H, resto de los protones aromáticos más  
 $>\text{N}-\text{H}$

10. Ejemplo 11

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 4, utilizando metil 11alfa,15-dihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-2-metil-alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato como material de partida, para dar ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-2-metil-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico que fué separado en los epímeros más polares y menos polares mediante cromatografía reparatoria en capa delgada,  $R_F = 0,25$  y  $0,33$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%). El espectro de masa mostró  $M^+ = 731.3900$  (calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{Si}_4 = 731.3890$ ).

20. El material de partida fué preparado mediante el proceso descrito en el Ejemplo 10 utilizando bromuro de (4-carboxi-3-metilbutil)-trifenilfosfonio en vez de bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio, y omitiendo la etapa de hidrogenación a fin de preservar el doble lazo 5-cis, vía los siguientes intermediarios:

25. ácido 7-(2beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1alfa-il)-2-metil-5-cis-, heptenoico,  $R_F = 0,26$  (metanol en cloruro de metileno al 5%),

resonancia magnética nuclear en cloroformo deuterado (valores delta):

1.1-1.2, 3H, doblete,  $\text{CH}_3\text{-CH}$

3.35, 6H, singlete,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$

5. Metil 7-(2beta-dimetoximetil-5alfa-hidroxi-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1alfa-il)-2-metil-5-cis-heptenoato,  $R_F = 0,33$  (metanol en cloruro de metileno al 5%), resonancia magnética nuclear en cloroformo deuterado (valores delta):

1.1-1.2, 3H, doblete,  $\text{CH}_3\text{-CH}$

3.35, 6H, singlete,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$

3.65, 3H, singlete,  $-\text{COOCH}_3$

10. metil 7-(2beta-dimetoximetil-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1alfa-il)-2-metil-5-cis-heptenoato,  $R_F = 0,55$  (éter), resonancia magnética nuclear en cloroformo deuterado (valores delta):

0.9-1.1, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$

15. 3.4, 6H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$

3.6, 3H,  $-\text{COOCH}_3$

7.2-8.3, 9H, protones aromáticos.

20. Metil 7-(2beta-dimetoximetil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1alfa-il)-2-metil-5-cis-heptenoato,  $R_F = 0,42$  (éter), resonancia magnética nuclear en cloroformo deuterado (valores delta):

0.9-1.2, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$

3.4, 6H,  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$

3.6, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ .

25. Metil 7-(2beta-formil-3alfa-hidroxi-5alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-ciclopent-1alfa-il)-2-metil-5-cis-heptenoato,  $R_F = 0,48$  (éter).

30. Metil 11alfa-hidroxi-16-(indol-5-iloxi)-15-oxo-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_F = 0,34$  (acetato de etilo en tolueno al 25%) resonancia magnética nuclear en cloroformo deuterado (valores delta):

0.7-1.0, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}<$   
3.55, 3H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$   
6.4, 1H, protón C-3 indol.

5. Metil 11alfa,15-dihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-9alfa-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_f = 0,17$  (metanol en cloruro de metileno al 5%), resonancia magnética nuclear en cloroformo deuterado (valores delta):

5.2-5.5, 3H, protones cis olefinicos y C-9

5.7-5.9, 2H, protones trans olefinicos.

Ejemplo 12

10. Una mezcla del epímero C-15 más polar del metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato y el epímero C-15 más polar del metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)

15. -17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoato fué separada mediante cromatografía en capa delgada sobre capas de sílice que había sido pretratadas mediante aspersion libe-  
20. ral con una solución al 4% de nitrato de plata en una mezcla 1:1 de metanol/agua, dejada secar durante media hora a temperatura ambiente, y luego secada al horno a 100°C a fin de reactivar el sílice, para dar el compuesto 5-trans,  $R_f = 0,32$  (metanol en cloruro de metileno al 40%), resonancia magnética nuclear en acetona deuterada (valores delta):

5.40-5.57, 2H, multiplete, olefina 5-trans

25. 5.62-5.77, 2H, multiplete, olefina 13-trans

El espectro de masa mostró  $M^+ = 659.3494$  (calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{NO}_6\text{Si}_3 = 659.3483$ ), y el isómero cis anteriormente descrito,  $R_f = 0,22$ .

30. La mezcla de los compuestos 5-cis y 5-trans fué obtenida mediante el proceso descrito en el Ejemplo 4 para el compuesto 5-cis, excepto que la reacción del 4beta-dime-

5. toximetil-2,3,3abeta-6abeta-tetrahidro-2-hidroxi-5alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopenteno(b)furano con bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio se llevó a cabo utilizando n-butil-litio en sulfolano, en vez de metanosulfinilsodio en dimetilsulfóxido, para dar una mezcla de los isómeros cis y trans. Los subsiguientes intermediarios en el Ejemplo 4 fueron entonces obtenidos como mezclas cis-trans. La cromatografía en capa delgada de la mezcla del ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis/trans, 13-trans-prostadienoico proporcionó la mezcla requerida de los compuestos 5-cis/trans de epímeros C-15 más polares,  $R_f = 0,18$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%) y una mezcla de los compuestos 5-cis/trans con epímeros C-15 menos polares,  $R_f = 0,27$ .

15. Ejemplo 13

	<u>% c/v</u>
ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(indol-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico	0,003
Fosfonato de sodio	2,00
Fosfato ácido de sodio	0,30
20. Agua para inyección hasta	100

25. El fosfato de sodio fué disuelto en aproximadamente 80% del agua, seguido del derivado del ácido prostadienoico y, una vez disuelto por el fosfato ácido de sodio. La solución se llevó hasta el volumen requerido para inyección, con agua, y el pH fué controlado para encontrarse entre 6,7 y 7,7. La solución fué filtrada para eliminar cualquier material en ampollas de vidrio neutro pre-esterilizado bajo condiciones asépticas. Inmediatamente antes de ser utilizado, el
30. contenido de una ampolla se disuelve en cloruro de sodio B.P.

para ser administrado por infusión.

El derivado del ácido prostadienoico puede, naturalmente, ser reemplazado por una cantidad equivalente de otro derivado de ácido prostanico del presente invento.

5. Ejemplo 14

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 2, utilizando el correspondiente 16-(benzo(b)tien-4-il)bis(tetrahidropiranyl éter) en lugar del compuesto 17-(4-piridil), para proporcionar ácido 16-(benzo(b)tien-4-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,63$  y  $0,67$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%), el espectro de masa del epímero más polar mostró  $M^+ = 734.3336$  (calculado para  $C_{36}H_{62}O_6SSi_4 = 734.3346$ ), vía el correspondiente fosfonato,  $R_F = 0,29$  (acetato de etilo), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):

10. 
$$\left. \begin{array}{l} 6.67, 1H, \\ 7.1-7.7, 4H \end{array} \right\} \text{ protones benzotiofeno}$$

15. y la correspondiente enona,  $R_F = 0,31$  (acetato de etilo en tolueno al 20%).

20. Ejemplo 15

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 4, utilizando el metiléster apropiado en lugar del indol-5-iloxi metiléster, para dar:

25. (a) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(2-metilbenzo(b)furan-5-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,27$  y  $0,38$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%).

30. El metiléster utilizado como material de partida fué preparado por medio del proceso descrito en la segunda

5. parte del Ejemplo 4, partiendo de 5-hidroxi-2-metilbenzo(b) furano en vez de 5-hidroxi-indol, vía el dimetil (2-oxo-3-(2-metilbenzo(b)furan-5-iloxi)propil)fosfonato,  $R_F = 0,38$  (acetato de etilo), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):

7.26, 1H, }  
6.70-6.95, 2H, } protones benzofurano  
6.28, 1H, }  
2.40, 3H, metilo

10. y la correspondiente enona, ácido 16-(2-metilbenzo(b)furan-5-iloxi)-15-oxo-9alfa,11alfa-di-(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,77$  (éter).

(b) ácido 16-(benzo(b)furan-7-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,30$  y  $0,37$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%), el espectro de masa para el epímero más polar mostró  $M^+ = 718.3557$  (calculado para  $C_{36}H_{62}O_7Si_4 = 718.3574$ ), vía el fosfonato apropiado,  $R_F = 0,3$  (acetato de etilo), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):

20. 7.60, 1H, protón benzofurano C-2  
7.07-7.29, 2H, }  
6.70-6.80, 2H, } protones benzofurano C-3 y aromáticos

y la correspondiente enona,  $R_F = 0,54$  (acetato de etilo en tolueno al 20%).

25. (c) ácido 16-(benzo(b)furan-5-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico, el espectro de masa mostró  $M^+ = 718.3571$  (calculado para  $C_{36}H_{62}O_7Si_4 = 718.3574$ ), vía el fosfonato apropiado y la correspondiente enona.

Ejemplo 16

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 7, utilizando como material de partida el di-(4-fenilbenzoiloxi apropiado, para dar metil 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-15-(2-metiltiazol-5-il)-16,17,18,19,20-pentano-5-cis, 13-trans-prostadienoato,  $R_F = 0,35$  (metanol en dicloruro de metileno al 10%), el espectro de masa mostró  $M^+ = 611.2919$  (calculado para  $C_{29}H_{53}NO_5Si_3 = 611.2953$ ).

5.

10.

El ácido prostadienoico utilizado como material de partida fué preparado desde metil 2-metiltiazol-5-carboxilato mediante el proceso descrito en el Ejemplo 5 (j), vía el fosfonato apropiado,  $R_F = 0,05$  (acetato de etilo), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):

15.

8.40, 1H, protón C-4 tiazol

2.76, 3H, metilo

y la correspondiente enona,  $R_F = 0,54$  (éster), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo (valores delta):

20.

2.73, 3H, metiltiazol

3.53, 3H, éster metílico

8.31, 1H, protón C-4 tiazol.

Ejemplo 17

Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 2, utilizando ácido 16-(2-metilbenz(b)furan-5-iloxi)-9-oxo-11alfa,15-bis-(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico como material de partida, para dar ácido 11alfa,115-dihidroxi-16-(2-metilbenz(b)furan-5-iloxi)-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,66$  y  $0,73$  (ácido acético en acetato de etilo al 3%).

25.

30.

El bis(tetrahidropiraniil éter) utilizado como ma-

terial de partida puede ser preparado de la siguiente manera:

5. A una solución de 102 mg. de ácido 9alfa-hidroxi-16-(2-metilbenz(b)furan-5-iloxi)-11alfa,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico en 2 ml. de acetona, se agregó 0,074 ml. del reactivo de Jones (ácido crómico en acetona), manteniendo la temperatura a -10°C. Al cabo de 15 minutos, se agregó una gota de isopropanol, seguida de 20 ml. de acetato de etilo. La solución fué lavada con salmuera saturada y secada. La evaporación
10. proporcionó el requerido ácido 16-(2-metilbenz(b)furan-5-iloxi)-9-oxo-11alfa,15-bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico,  $R_F = 0,81$  (acetato de etilo).

15. De manera similar, se preparó el ácido 16-(benzo(b)tien-4-iloxi)-11alfa,15-dihidroxi-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-5-cis, 13-trans-prostadienoico, cuyo espectro de masa mostró  $M^+ = 631.2781$  (calculado para  $C_{32}H_{49}NO_6SSi_2 = 631.2820$ , para el derivado 9-metoxima, 11alfa,15-bis-trimetilsilil, metiléster).

20. Ejemplo 18

- Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 9, para dar ácido 15-(benzo(b)tiazol-2-il)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16,17,18,19,20-pentanor-5-cis-prostenoico,  $R_F = 0,33$  (ácido acético glacial en acetato de etilo al 3%), vía el
25. fosfonato apropiado,  $R_F = 0,41$  (metanol en dicloruro de metileno al 10%), resonancia magnética nuclear en deuterio cloroformo, (valores delta): 7.5-8.4, 4H, aromáticos; y la correspondiente enona,  $R_F = 0,51$  (acetato de etilo en tolueno al 20%).

30.

Ejemplo 19

Se repitió el proceso descrito en el ejemplo 1, usando como material de partida el ciclopenteno /b/furano adecuadamente sustituido, para dar:

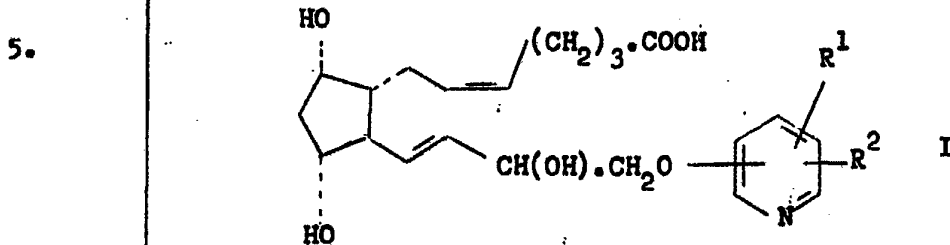
5. a) ácido 16-(6-cloropirid-2-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienóico, (M-CH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> (para el derivado tetra-trimetilsililo) = 698.2940, calculado para C<sub>32</sub>H<sub>57</sub>ClNO<sub>6</sub>Si<sub>4</sub> = 698.2953.
10. b) ácido 9alfa,11alfa,15-trihidroxi-16-(pirid-2-iloxi)-17,18,-19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico, M<sup>+</sup> (para el derivado tetra-trimetilsililo) = 679.3556, calculado para C<sub>30</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>6</sub>Si<sub>4</sub> = 679.3577.
15. c) ácido 16-(2-cloropirid-4-iloxi)-9alfa,11alfa,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico, M<sup>+</sup> (para el derivado tetra-trimetilsililo) = 713.3156, calculado para C<sub>33</sub>H<sub>60</sub>ClNO<sub>6</sub>Si<sub>4</sub> = 713.3187.

N O T A

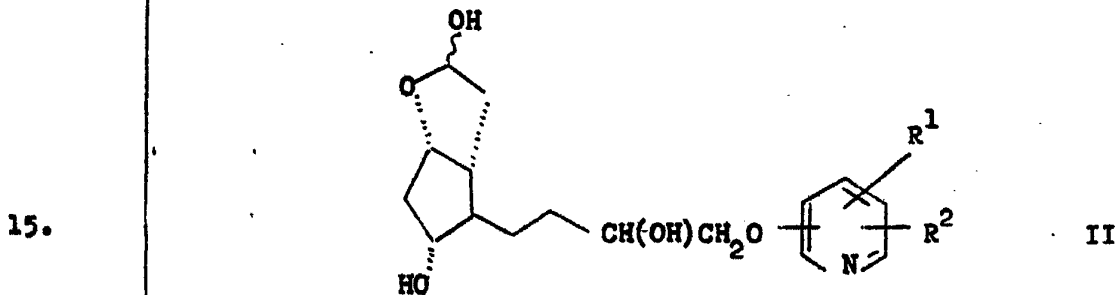
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que
25. el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con el nº 44652/72 de 27 de septiembre de 1.972; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye
30. la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España. sobre: PROCEDIMIENTO

PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO PROSTANOICO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido prostanoico, de fórmula:



10. en la cual  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno un átomo de hidrógeno o cloro, + caracterizado porque comprende reaccionar un lactol de fórmula:



con una sal de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio, en presencia de una base fuerte, tras lo cual, cuando se desea una sal, se hace reaccionar el producto con una base.

20. 2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido prostanoico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 56 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25.

Madrid,

- 6 FEB 1976

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.