



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 444566	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 3258/75	(32) FECHA 24 de enero de 1.975	(33) PAIS INGLATERRA
---	------------------------------------	-------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ANALOGOS DE PROSTAGLANDINA
---

(71) SOLICITANTE (S) GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Via Durando 38, 20158 MILAN, Italia.
---

(72) INVENTOR (ES) UMBERTO GUZZI; ROMEO CIBATTI
--

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET.
---



un grupo oxo.

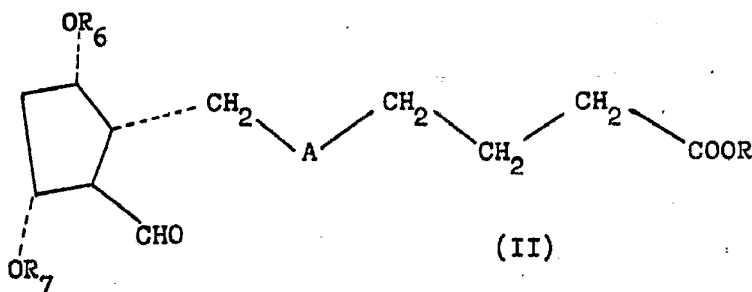
En la fórmula I anterior, las líneas de trazos representan enlaces que se extienden por detrás del plano del papel (configuración alfa), mientras que las líneas gruesas representan enlaces que se extienden fuera del plano del papel (configuración beta).

La expresión "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono", a menos que se especifique lo contrario, representa un radical alquilo de cadena recta o ramificada tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ~~terc~~-butilo, pentilo o hexilo.

El término "catión" representa un catión farmacéuticamente aceptable, no tóxico, tal como, por ejemplo, los cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{NH}_4^+$  y cationes de amonio orgánicos.

El nuevo compuesto tiene una potente actividad del tipo prostaglandina, es decir poseen efecto luteolítico, antihipertensivo, broncodilatativo y antisecretorio; en ciertos casos, exhiben también un efecto inhibitorio del catabolismo de prostaglandinas naturales.

Los compuestos de partida para preparar los nuevos productos de esta invención, son ciclopentanoaldehidos de fórmula:



en la que A y R se definen como anteriormente,  $R_6$  y  $R_7$  representan cada uno, independientemente, hidrógeno o un grupo protector de la función hidroxil, tal como, por ejemplo, alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi inferior-alquilo inferior en donde las porciones alcoxi inferior y alquilo inferior tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tritilo, tetrahidropiran-2-ilo, (4-alcoxi inferior)-tetrahidropiran-4-ilo, fenilcarbamil, bifenililcarbamil, terfenililcarbamil o un radical acilo elegido entre:

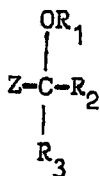
- 1) alcanilo de 2 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo;
- 2) benzoilo o benzoilo mono-sustituído en donde el sustituyente se elige entre cloro, bromo, fluor, nitro, carboalcoxi inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilalquilo inferior (en donde "alcoxi inferior" y "alquilo inferior" tienen de 1 a 4 átomos de carbono), fenilo y ciclohexilo;
- 3) alcoxi inferior-carbonilo en donde el término "alcoxi inferior" además de tener 1 a 4 átomos de carbono, incluye también radicales alcoxi inferior halogenados, por ejemplo 2,2,2-tricloroetoxi y 2,2,2-tribromoetoxi.
- 4) fenoxicarbonilo;
- 5) benciloxicarbonilo; y
- 6) bifenililoxicarbonilo;

Los anteriores compuestos de partida se pueden preparar según el método descrito en la literatura, por ejemplo D.O.S. 2.217.930 y Patente Belga 807.161, que describen procedimientos útiles para la preparación de aquellos intermediarios.

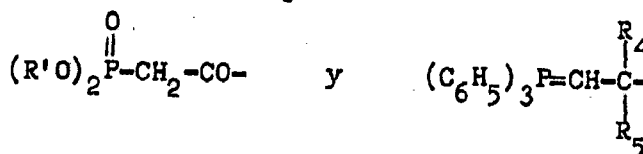
El procedimiento de la invención para preparar

los nuevos análogos de prostaglandina, comprende la condensación del aldehído de fórmula II con un fosfonato o un reactivo de fosforanilideno que tienen, respectivamente, la siguiente fórmula:

5



en donde Z representa uno de los siguientes grupos:



en donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  se definen como anteriormente y  $\text{R}'$  es un grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono.

10

El aldehído II se puede preparar justo antes de ponerse en contacto con el reactivo de fósforo, mediante disociación del correspondiente acetal o derivado similar en donde la función carbonilo está protegida.

15

La condensación entre el aldehído de fórmula II y el derivado fosfonato o fosforanilideno, conduce a un compuesto de tipo prostaglandina, de fórmula I, en donde B es un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

20

El empleo de los anteriores fosfonatos o de derivados de fosforanilideno estabilizados ( $\text{R}_4 + \text{R}_5 = \text{oxo}$ ), conduce, con una elevada especificidad, a un grupo vinileno que tiene una trans-conformación (E), mientras que el empleo de derivados de fosforanilideno, no estabilizados, puede conducir a una mezcla de productos cis (Z) y trans (E). En este último caso, puede ser necesaria la separación de la mezcla de isómeros cis y trans a través de la cromatografía. Por esta razón,

se prefiere particularmente el método que utiliza fosfonatos.

5 Cuando el aldehído de partida tiene uno o  
ambos sustituyentes hidroxí en las posiciones 9 y 11 protegidos y dicho grupo o grupos protectores están todavía presentes  
en los productos de condensación finales, ellos se pueden eliminar mediante disociación hidrolítica. Se puede utilizar la  
10 hidrólisis catalizada con ácidos o bases en función de la naturaleza química de los grupos protectores. Los grupos éter y  
acetal son convenientemente rotos por disociación ácida, mientras que los grupos éster se disocian preferiblemente  
por hidrólisis con bases diluídas o por trans-esterificación.

15 Un producto de fórmula I, en donde B representa un grupo  $-CH=CH-$ , se puede convertir fácilmente al correspondiente derivado en donde B es un grupo  $-CH_2-CH_2-$  por hidrogenación del grupo vinileno en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como un metal noble. Esta etapa permite la hidrogenación simultánea del grupo vinileno en la cadena superior si A representa  $cis-CH=CH-$ .

20 Un producto de fórmula I, resultante de la condensación entre el aldehído 2 y un reactivo de fósforo, y que tiene un grupo oxo en la posición 15 del esqueleto prostaglandina ( $R_4+R_5=oxo$ ), se puede reducir al correspondiente derivado hidroxí, por medio de reactivos de tipo borohidruro, por  
25 ejemplo  $NaBH_4$ ,  $Zn(BH_4)_2$  o dihidruro de difenilestaño o borohidruros de trialquil-litio. Alternativamente, el grupo oxo de la posición 15 se puede convertir en hidroxí con la introducción simultánea de un grupo metilo en el mismo centro carbonado, por medio de un reactivo de Grignard tal como, por  
30 ejemplo, bromuro de metilmagnesio.

5 La condensación entre el aldehído y el reactivo de fósforo se efectúa sustancialmente bajo las mismas condiciones que se describen ampliamente en la literatura química relacionada con síntesis de prostaglandinas a partir de precursores de ciclopentanoaldehído y reactivos de fósforo.

La reacción de condensación se efectúa en presencia de un disolvente inerte anhidro, tal como tetrahydrofurano, dimetoxietano, benceno, dioxano, a una temperatura entre 0 y 80°C.

10 Cuando se utiliza un derivado fosfonato como participante en la reacción, primeramente se transforma en el correspondiente anión por adición de aproximadamente una proporción equimolecular de un hidruro de metal alcalino.

15 Los reactivos de fosforanilideno se obtienen a su vez, in situ, por deshidrohalogenación de los correspondientes haluros de fosfonio, por adición de aproximadamente una proporción equimolecular de un alcano o alqueno inferior de litio tal como butil-litio o vinil-litio. Cuando la porción de cadena alifática del haluro de fosfonio contiene uno o dos grupos hidroxí (por ejemplo  $R_1=H$  y/o  $R_5=OH$ ), se requieren respectivamente dos o tres proporciones equimoleculares de la base deshidrohalogenante.

25 Los productos de fórmula I pueden tener, en la cadena lateral inferior, uno o dos átomos de carbono asimétricos. Más particularmente, cuando el símbolo  $R_5$  representa un grupo hidroxí, los átomos de carbono portadores de este sustituyente y el átomo de carbono vecino portador del grupo  $OR_1$ , son centros asimétricos. Por consiguiente, se pueden obtener cuatro compuestos isoméricos, diferentes, de fórmula I, teniendo cada uno de ellos, en los carbonos correspondien-

30

temente sustituidos del esqueleto prostaglandina ( $C_{15}$  y  $C_{16}$ ), una de las siguientes combinaciones de configuraciones absolutas: (R,R); (R,S); (S,R) y (S,S).

5 Cuando en los compuestos de fórmula I, los símbolos  $R_4$  y  $R_5$ , tomados conjuntamente, representan un grupo oxo en la posición 15, los isómeros posibles son dos, debido al centro de quiralidad en  $C_{16}$ .

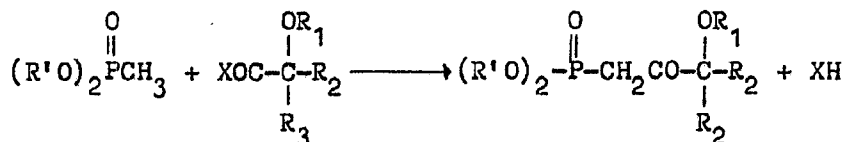
10 Los diversos isómeros se pueden preparar directamente utilizando reactivos con las configuraciones adecuadas en los centros asimétricos, o mediante reacciones estereoespecíficas o, alternativamente, cuando el transcurso de la reacción no permite control alguno de la estereoquímica, los isómeros se pueden separar mediante técnicas comunes que son bien conocidas para los expertos en la técnica, tal como  
15 por ejemplo métodos cromatográficos.

Según el procedimiento anteriormente indicado, los derivados de tipo prostaglandina que pertenecen a la serie C (es decir, que tienen el anillo P con estructura a), se obtienen directamente a partir de la reacción de condensación entre el aldehído II y los reactivos de fósforo.  
20

Los derivados de tipo prostaglandina de fórmula I que pertenecen a las series A y E (es decir, que tienen el anillo P con estructuras correspondientes, respectivamente, a b y c) se preparan fácilmente por conversión de derivados de la serie F, según procedimientos químicos bien conocidos en el campo de las prostaglandinas.  
25

Los fosforanos reactivos de partida se preparan por condensación de ésteres de alquilo inferior de ácido metilfosfónico con ésteres de alquilo inferior de ácidos carboxílicos alfa-sustituídos (o los correspondientes cloruros  
30

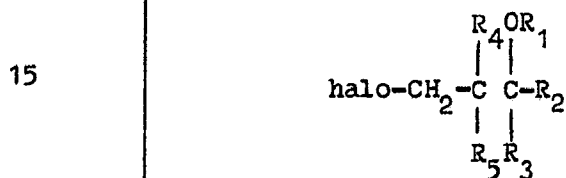
de ácido), según el siguiente esquema de reacción:



X = OR''; Cl

5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R' se definen como anteriormente y R''  
 representa un radical alifático de 1 a 5 átomos de carbono.  
 Este procedimiento comprende en primer lugar la transforma-  
 ción de los fosfonatos de metilo en el correspondiente anión  
 por adición de butil-litio a 78°C, en tetrahidrofurano, tras  
 lo cual se pone en contacto con el éster de ácido carboxílico  
 (o el correspondiente cloruro de ácido) durante aproximadamen-  
 10 te 1 hora a la misma temperatura.

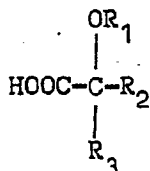
Los fosforanos reactivos de partida se prepara-  
 ran a partir de los correspondientes haluros de fosfonio  
 los cuales, a su vez, se obtienen por reacción de trifenil-  
 fosfina con un halogenuro adecuado de fórmula:



en donde halo representa yodo, cloro o bromo y los símbolos  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se definen como anteriormente.

20 Cuando R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados conjuntamente, repre-  
 sentan un grupo oxo, los correspondientes fosforanos reactivos  
 se preparan más conveniente por acilación de metilentrifenil-  
 fosforano con un éster de alquilo inferior o cloruro de un

ácido de fórmula:



en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se definen como anteriormente.

Estos ácidos alifáticos y los correspondientes  
5 ésteres y cloruro, se preparan según métodos ya descritos en  
la literatura, por ejemplo, los descritos respectivamente por  
E.J. Salmi en Ann. Acad. Sci. Fennicae, A 48, 17, 1937 (véase  
C.A. 33, 8174) y V.F. Kucherov en Zhur. Obsheei Khim. 20,  
1885, 1950 (véase C.A. 45, 2928).

10 Esta invención se ilustra por los siguientes  
ejemplos no limitativos.

EJEMPLO 1

Ester metílico de ácido 9  $\alpha$ -acetoxi-11  $\alpha$ -hidroxi-16-metoxi-15-  
oxo-prosta-5(Z),13(E)-dieno-1-oico (isómeros 16R y 16S).

15 A) Se lavan, bajo una atmósfera de nitrógeno,  
1,3 g (30 mmoles) de una suspensión al 55 % de hidruro sódico  
en aceite mineral, con hexano, y a continuación se añaden 20  
ml de dimetoxietano anhidro. A esta suspensión, y a una tempe-  
ratura de 0°C aproximadamente, se añaden 8 g (32 mmoles) del  
20 éster de dimetilo de ácido (3-metoxi-2-oxo-heptil)fosfónico  
disuelto en 50 ml de dimetoxietano anhidro. Después de repo-  
sar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se  
enfria a 0°C y se añaden 6,24 g del éster metílico del ácido  
25 7-(5  $\alpha$ -acetoxi-2  $\beta$ -formil-3  $\alpha$ -hidroxíciclopent-1  $\alpha$ -il)-5(Z)-  
hepten-1-oico (20 mmoles), disuelto en 100 ml de dimetoxieta-  
no anhidro. La temperatura se deja subir entonces a unos 20°C

y la mezcla se mantiene bajo agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en una solución acuosa saturada con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , extractándose a continuación con acetato de etilo. El extracto orgánico se evapora para dar 14,1 g de un producto en bruto que contiene dos componentes. Los productos, que son los isómeros R y S en la posición 16, se preparan por cromatografía de capa delgada preparativa eluyendo primero con éter etílico/hexano 7:3 y luego con éter etílico/hexano 85:15. De este modo, se obtienen 1,38 g del isómero menos polar y 1,410 g del isómero más polar.

El isómero menos polar es un producto oleoso que tiene las siguientes características físicas:

$$[\alpha]_D^{20} = + 85,4 \quad (c = 0,985 \% \text{ en } \text{CHCl}_3)$$

Espectro de absorción U.V. en metanol:

$$\lambda_{\text{max}}(\text{m}\mu) 238, \quad E_1^{1\% \text{ cm.}} = 267.$$

Espectro de absorción I.R. (neto): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3400, 2910, 2860, 1740, 1700 (fuerte), 1625, 1440, 1370, 1240, 1100.

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

0,88; 1,08-2,88; 2,03; 3,30; 3,64; 3,67; 3,83+4,32; 4,98-5,45; 6,50; 6,90.

Los datos microanalíticos están de acuerdo con la fórmula lineal  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_7$ .

El isómero más polar es un producto oleoso que tiene las siguientes características físicas:

$$[\alpha]_D^{20} = +19,8 \text{ (c = 1,05 en CHCl}_3\text{)}$$

Espectro de absorción U.V. en metanol:

$$\lambda_{\text{max}} \text{ (m}\mu\text{)} 238, E_1^{1\%} \text{ cm.} = 282.$$

Espectro de absorción I.R. (neto): las bandas de absorción más significativas se representan en las siguientes frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3450, 2920, 2860, 1730, 1700 (fuerte), 1620, 1435, 1370, 1320, 1240, 1100, 1040, 985.

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

0,88; 1,07-2,84; 2,05; 3,30; 3,63; 3,67; 3,84-4,28; 4,98-5,45; 6,50; 6,90.

Los datos microanalíticos están de acuerdo con la fórmula lineal  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_7$ .

3) El éster metílico en bruto de ácido 7-(5  $\alpha$ -acetoxi-2  $\beta$ -formil-3  $\alpha$ -hidroxi-ciclopent-1  $\alpha$ -il)-5(Z)-hepten-1-oico, que se utiliza como compuesto de partida, se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la Patente belga No. 807.161 para el análogo próximo, éster metílico de ácido 7-[5  $\alpha$ -(4-fenilbenzoiloxi)-2  $\beta$ -formil-3  $\alpha$ -hidroxi-ciclopent-1  $\alpha$ -il]-5(Z)-hepten-1-oico, consistiendo la única diferencia en que la acilación del grupo 5  $\alpha$ -hidroxi del anillo ciclopentano se efectúa con cloruro de acetilo en lugar de cloruro de 4-fenilbenzoilo.

El precursor correspondiente a partir del cual se obtiene el material de partida anterior por hidrólisis con ácido acético al 60 %, es el éster metílico del ácido 7-[5  $\alpha$ -acetoxi-2  $\beta$ -dimetoximetil-3  $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-il-oxi)-ciclopent-1  $\alpha$ -il]-5(Z)-hepten-1-oico el cual es un acei-

te que tiene las siguientes características físicas:

$$[\alpha]_D^{20} = + 26,5 \text{ (c=1,02\% en CHCl}_3\text{)}$$

Espectro de absorción I.R. (neto): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias (cm<sup>-1</sup>):

2900, 2850, 1730, 1435, 1365, 1240, 1120, 1080-1040, 1020, 870.

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en CDCl<sub>3</sub> se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

1,24-2,48; 2,02 y 2,03; 3,22-4,44; 3,40 y 3,42; 4,54-4,75; 4,90-5,20; 5,22-5,51.

Los datos microanalíticos están de acuerdo con la fórmula lineal C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>.

#### EJEMPLO 2

Ácidos 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-metoxi-prosta-5(Z), 13(E)-dieno-1-oicos [isómeros: (15S,16S), (15S,16R), (15R,16S) y (15R,16R)]

A) A una solución de 1,3 g del isómero C<sub>16</sub> más polar obtenido en el ejemplo 1 (es decir, el producto que tiene  $[\alpha]_D^{20} = +19,8$ ) en 150 ml de metanol, se añaden gota a gota, a -10°C, 300 mg de NaBH<sub>4</sub> en 15 ml de agua de hielo. La mezcla de reacción se agita a -10°C hasta completarse la reacción (el curso de la reacción es seguido por cromatografía de capa delgada) y a continuación se vierte en una solución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. La extracción con acetato de etilo y evaporación del extracto orgánico, proporciona 1,15 g de una mezcla de ésteres metílicos de ácidos 9 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ ,15-dihidroxi-16-metoxi-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oicos isoméricos que tienen la misma configuración absoluta en la posición 16 y las confi-

guraciones absolutas opuestas en la posición 15. El espectro RMN y los datos microanalíticos, están de acuerdo con la estructura asignada.

5 El producto obtenido se disuelve en 46 ml de metanol junto con 30 ml de agua. A continuación, se añade una solución de 2,1 g de KOH en 30 ml de metanol al 50 % y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, tras lo cual se completa en general la reacción.

10 A la mezcla de reacción se añade una solución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , tras lo cual se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora in vacuo proporcionando 1 g que consiste en una mezcla isomérica de los correspondientes ácidos prostanóicos, la cual se cromatografía a través de una columna de gel de sílice lavada con ácido. Eluyendo con éter etílico/hexano, se obtienen los dos productos isoméricos en formas prácticamente puras.

15 El primer producto eluido (530 mg) es un aceite que tiene las siguientes características físicas:

$$[\alpha]_D^{20} = +7,6 \quad (c=0,92\% \text{ en } \text{CHCl}_3)$$

20 Espectro de absorción I.R. (en  $\text{CDCl}_3$ ): las bandas de absorción más significativas se representan en las siguientes frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ):

25 3580, 3500, 2960, 2935, 2870, 2830, 2240 (complejo  $\text{CDCl}_3$ -producto), 1710 (amplio), 1600, 1452, 1405, 1240 (amplio), 1090, 1040, 970.

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

30 0,88; 1,12-2,57; 2,84-3,29; 3,40; 3,80-4,32; 4,41; 5,21-5,70.

El segundo producto eluido (200 mg) es un

aceite que tiene las siguientes características:

$$[\alpha]_D^{20} = +31,2 \text{ (c=1,05 \% en CHCl}_3\text{)}$$

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en CDCl<sub>3</sub> se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

0,88; 1,13-2,62; 3,04-3,37; 3,40, 3,72-4,35; 4,84; 5,21-5,70.

B) Operando del mismo modo que anteriormente, se reducen con NaBH<sub>4</sub> 1,35 g del isómero C<sub>16</sub> menos polar obtenido en el ejemplo 1 (es decir, el producto que tiene  $[\alpha]_D^{20} = +85,4$ ) y a continuación se hidroliza con KOH en metanol al 50 %, para dar 920 mg de una mezcla de los dos correspondientes ácidos prostanóicos isoméricos que tienen las configuraciones opuestas en C<sub>15</sub>.

El primer producto eluido (300 mg) es un aceite que tiene las siguientes características físicas:

$$[\alpha]_D^{20} = +16,2 \text{ (c = 1,85 \% en CHCl}_3\text{)}.$$

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en CDCl<sub>3</sub> se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

0,88; 1,11-2,63; 3,04-3,37; 3,40; 3,72-4,35; 4,86; 5,21-5,70.

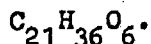
El segundo producto eluido (200 mg) es un aceite que tiene las siguientes características físicas:

$$[\alpha]_D^{20} = 31,7 \text{ (c = 1,26\% en CHCl}_3\text{)}$$

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en CDCl<sub>3</sub> se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

0,88, 1,11-2,63; 3,04-3,37; 3,40, 3,72-4,35; 4,86; 5,21-5,70.

Los cuatro isómeros muestran datos microanalíticos que están de acuerdo con la fórmula lineal teórica:



EJEMPLO 3

Ester metílico del ácido 9  $\alpha$ -acetoxi-11  $\alpha$ -hidroxi-16-metoxi-15-oxo-prosta-13(E)-eno-1-oico (isómeros 16R y 16S)

5 A) Se hacen reaccionar 2 g del éster metílico del ácido 7- $\sqrt{5}$   $\alpha$ -acetoxi-2  $\beta$ -formil-3  $\alpha$ -(hidroxi)-ciclopent-1  $\alpha$ -il-7-hepten-1-oico con el anión del éster dimetílico del ácido (3-metoxi-2-oxo-heptil)fosfónico siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, párrafo A.

10 Los dos isómeros en la posición 16 se preparan por cromatografía de capa delgada preparativa sobre placas de gel de sílice, utilizando el mismo sistema eluyente del ejemplo 1. El isómero C<sub>16</sub> menos polar del producto del título es un producto oleoso que tiene las siguientes características:  
 $[\alpha]_D^{20} = +69$  (c=1,04% en CHCl<sub>3</sub>)

15 Espectro de absorción I.R. (neto): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias (cm<sup>-1</sup>):

3440 ( amplio ), 2920, 2850, 2820, 1740, 1695, 1625, 1460, 1440, 1375, 1240 ( amplio ), 1170, 1120, 1100, 1030, 980.

20 Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en CDCl<sub>3</sub> se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

0,9; 2,10; 3,48; 3,70; 3,74; 3,90-4,36; 5,12-5,45; 6,6, 7,04.

25 El isómero C<sub>16</sub> más polar es un producto oleoso con las siguientes características:

$[\alpha]_D^{20} = +8,3$  (c = 1,07% en CHCl<sub>3</sub>)

Los espectros de absorción I.R. y R.M.N. no muestran ninguna diferencia significativa si se comparan con los espectros del isómero C<sub>16</sub> menos polar.

30 B) El éster metílico del ácido 7- $\sqrt{5}$   $\alpha$ -acetoxi-

5  
-2  $\beta$ -dimetoximetil-3  $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopent-  
1  $\alpha$ -il-5(Z)-hepten-1-oico se prepara según el procedimiento  
descrito en la Patente belga No. 807.161 para el correspondien-  
te homólogo 5  $\alpha$ -(4-fenilbenciloxi), utilizando cloruro de  
acetilo en lugar de cloruro de 4-fenilbenzoilo (véase párrafo  
B del ejemplo 1).

10  
Se hidrogenan 32 g del producto anterior en  
4 l de acetato de etilo a presión atmosférica y temperatura  
ambiente, en presencia de 10 g de 5 % de paladio sobre carbón  
vegetal como catalizador. Después de la evaporación del disol-  
vente, se obtienen 32 g del éster metílico del ácido 7-5  $\alpha$ -  
acetoxi-2  $\beta$ -dimetoximetil-3  $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclo-  
pent-1  $\alpha$ -il-heptan-1-oico. Este producto, que tiene  $[\alpha]_D^{20} =$   
15  
+ 34,3 (c = 1,95 % en  $\text{CHCl}_3$ ), se convierte, por calentamiento  
en un baño de vapor de agua durante 30 minutos, con ácido acé-  
tico al 60 %, en ácido 7-5  $\alpha$ -acetoxi-2  $\beta$ -formil-3  $\alpha$ -(hidroxi)-  
-ciclopent-1  $\alpha$ -il-heptan-1-oico el cual se utiliza en la  
etapa de condensación sin ninguna purificación adicional.

#### EJEMPLO 4

20  
Ester metílico de ácido 9  $\alpha$ -11  $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-metoxi-pros-  
ta-13(E)-en-1-oico [isómeros: (15S, 16S); (15S, 16R); (15R,  
16S) y (15R, 16R)]

25  
A) el isómero  $\text{C}_{16}$  más polar, obtenido en el  
ejemplo 3, párrafo A, (es decir, el producto que tiene  
 $[\alpha]_D^{20} = +8.3$ ), se reduce con  $\text{NaBH}_4$  según el mismo procedi-  
miento descrito en el ejemplo 2, párrafo A. El derivado 9 -  
acetato obtenido se hidroliza parcialmente con  $\text{K}_2\text{CO}_3$ /metanol,  
para proporcionar una mezcla de ésteres isoméricos del título  
que tiene la misma configuración absoluta en  $\text{C}_{16}$  y configura-  
30  
ciones absolutas opuestas en  $\text{C}_{15}$ .

Los dos isómeros  $C_{15}$  se separan por cromatografía de capa delgada preparativa operando del mismo modo que en el ejemplo 2, párrafo A, mostrando respectivamente las siguientes características:

5 a) producto menos polar (aceite):

$$[\alpha]_D^{20} = +6,1 \text{ (c = 1,47 \% en CHCl}_3\text{)}$$

Espectro de absorción I.R. (neto): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias ( $cm^{-1}$ ):

10 3400 (amplio), 2920, 2845, 1745, 1670, 1460, 1440, 1260 (amplio), 1200, 1175, 1095 (amplio), 1030, 970.

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $CDCl_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

15 0,91-1,12; 2,84; 2,90; 3,34-3,46; 3,68-3,80; 4,40; 5,52-5,78.

b) producto más polar (aceite):

$$[\alpha]_D^{20} + 19,3 \text{ (c=1,81 en CHCl}_3\text{)}.$$

Espectro de absorción I.R. (neto): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias ( $cm^{-1}$ ):

20 3380 (amplio), 2920, 2850, 1740, 1670, 1460, 1440, 1260, 1190, 1170, 1090, 1025, 970, 800.

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $CDCl_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

25 0,91-1,12; 2,90; 2,95; 3,35-3,47; 3,68-3,84; 4,38; 5,43-5,74.

B) el Isómero  $C_{16}$  menos polar obtenido en el ejemplo 3, párrafo A, ( $[\alpha]_D^{20} = +69$ ), se reduce con  $NaBH_4$  y a continuación se hidroliza parcialmente con  $K_2CO_3$  en metanol para dar una mezcla de ésteres prostanóicos isoméricos que tienen la misma configuración absoluta en  $C_{16}$  y configura-

30

ciones absolutas opuestas en  $C_{15}$ .

Los dos isómeros se separan por cromatografía de capa delgada preparativa y tienen las siguientes características:

5 c) producto menos polar (aceite):  
 $[\alpha]_D^{20} = +13,5$  (C=0,96% en  $CHCl_3$ ).

d) producto más polar (aceite):  
 $[\alpha]_D^{20} = +19,7$  (C=0,66% en  $CHCl_3$ ).

10 Estos dos isómeros tienen los mismos espectros IR y RMN que los dos isómeros descritos en el párrafo A.

#### EJEMPLO 5

Ester metílico de ácido 9 $\alpha$ -acetoxi-11 $\alpha$ -hidroxi-16-fenoxi-15-oxo-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oico (isómeros 16R y 16S)

15 siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero usando el éster de dimetilo de ácido (3-fenoxi-2-oxo-heptil)fosfónico en lugar del éster de dimetilo de ácido (3-metoxi-2-oxo-heptil)fosfónico, se obtiene el éster metílico del ácido 9 $\alpha$ -acetoxi-11 $\alpha$ -hidroxi-16-fenoxi-15-oxo-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oico (isómeros 16R y 16S) en un  
20 rendimiento del 65 %. En este caso, no se separan los dos isómeros. La mezcla isomérica tiene las siguientes características:

25 Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $CDCl_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

0,9; 2,05; 3,70; 3,8-4,3; 4,64; 5,1-5,5; 6,66; 6,8-7,6.

Los datos microanalíticos están de acuerdo con la fórmula lineal  $C_{29}H_{40}O_7$ .

#### EJEMPLO 6

30 Esteres metílicos de ácidos 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-fenoxi-prosta-5(Z), 13(E)dien-1-oicos/isómeros (15S, 16S y 16R) y (15R, 16S y 16R)

Del mismo modo descrito en el ejemplo 2, se reduce con  $\text{NaBH}_4$ , a  $-78^\circ\text{C}$ , 10 g del éster metílico del ácido 9 $\alpha$ -acetoxi-11 $\alpha$ -hidroxi-16-fenoxi-15-oxo-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oico (mezcla de isómeros  $\text{C}_{16}$ ) obtenido en el ejemplo 5. El producto, consistente en una mezcla de cuatro ésteres metílicos de ácidos 9 $\alpha$ -acetoxi-11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16-fenoxi-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oico isoméricos, se cromatografía a través de una columna de gel de sílice. Eluyendo con éter etílico/hexano, se obtienen dos mezclas de productos isoméricos. Cada una de estas dos mezclas consiste en una pareja de productos que tienen la misma configuración absoluta en  $\text{C}_{15}$  y configuraciones opuestas en  $\text{C}_{16}$ . La primera mezcla eluida (4,3 g) es un aceite que tiene las siguientes características:

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

2,04; 3,67; 3,7-4,4; 5,0-5,8; 6,8-7,5.

La segunda mezcla eluida (2,5 g) es un aceite que tiene las siguientes características:

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

2,04; 3,67; 3,7-4,4; 5,0-5,8; 6,8-7,5.

Las dos mezclas se hidrolizan individualmente a los dos compuestos del título disolviendo el respectivamente en 160 y 80 ml de metanol, añadiendo respectivamente 3,2 y 1,6 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y dejando reposar la mezcla durante 20 horas aproximadamente a temperatura ambiente. Después de neutralizar la mezcla de reacción con soluciones acuosas saturadas de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y extracción con acetato de etilo, se recuperan por

evaporación los compuestos del título.

La mezcla menos polar (3,7 g) es un aceite que tiene las siguientes características:

5 Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

3,68; 3,8-4,4; 5,3-5,8; 6,8-7,5.

La mezcla más polar (1,9 g) es un aceite que tiene las siguientes características:

10 Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

3,65; 3,7-4,4; 5,2-5,8; 6,8-7,5.

#### EJEMPLO 7

15 Éster metílico de ácido 9 $\alpha$ -acetoxi-11 $\alpha$ -hidroxi-16-metoxi-16-metil-15-oxo-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oico (isómeros 16R y 16S)

Los dos productos del título se obtienen del mismo modo que en el ejemplo 1 utilizando 1,2 g de NaH (suspensión al 55 % en aceite mineral) en 60 ml de dimetoxietano. Se obtienen 8,65 g de éster dimetílico de ácido (3-metil-3-metoxi-2-oxo-heptil)fosfónico en 60 ml de dimetoxietano y 5 g de éster metílico de ácido 7-(5 $\alpha$ -acetoxi-2 $\beta$ -formil-3 $\alpha$ -hidroxi-ciclopent-1 $\alpha$ -il)-5(Z)-hepten-1-oico en 45 ml de dimetoxietano. Los dos productos son los isómeros R y S en  $\text{C}_{16}$  y se separan del mismo modo que en el ejemplo 1.

El isómero menos polar (2,5 g) es un aceite que tiene las siguientes características:

$$[\alpha]_D^{20} = +58,7 \text{ (C=0,98\% en } \text{CHCl}_3\text{)}$$

30 Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas

en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

1,28; 2,06; 3,20; 3,67; 3,8-4,3; 5,0-5,5; 6,7-7,0.

El producto más polar es un aceite que tiene las siguientes características.

$[\alpha]_D^{20} = +26,8$  ( $\text{C} = 0,86\%$  en  $\text{CHCl}_3$ )

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

1,28; 2,06; 3,18; 3,66; 3,8-4,3; 5,0-5,5; 6,6-6,70.

#### EJEMPLO 8

Esteres metílicos de ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-metoxi-16-metil-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oico /isómeros: (15S, 16S), (15R, 16S), (15R,16R), (15S,16R)/

A) Se reducen con  $\text{NaBH}_4$ , 2,31 g del producto más polar obtenido según el ejemplo 7 ( $[\alpha]_D^{20} = +26,8$ ) y después de la separación cromatográfica, los dos precursores 9 $\alpha$ -acetato de los compuestos del título se hidrolizan parcialmente según el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 6.

Los dos productos obtenidos son éster metílico de ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-metoxi-16-metil-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oico diastereoisomérico, que tienen las mismas configuraciones absolutas en  $\text{C}_{16}$  y configuraciones absolutas opuestas en  $\text{C}_{15}$ . Los dos productos se purifican por cromatografía a través de una columna de gel de sílice lavada con ácido. Se eluye con éter etílico/hexano. El producto menos polar (310 mg) es un aceite que tiene las siguientes características:

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas

en unidades  $\delta$  :

1,07; 3,23; 3,67; 3,8-4,3; 5,2-5,7.

$$[\alpha]_D^{20} = +6,4 (C=2,67 \% \text{CHCl}_3)$$

5 El producto más polar (220 mg) es un aceite que tiene las mismas características:

$$[\alpha]_D^{20} = +50 (0,8\% \text{CHCl}_3)$$

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

10 1,07; 3,23; 3,68; 3,8-4,3; 5,2-5,65.

B) Operando en la forma descrita en el párrafo A, pero utilizando como material de partida 1,5 g del producto menos polar obtenido según el ejemplo 7 ( $[\alpha]_D^{20} = +58,7$ ) se obtiene el siguiente par de compuestos diastereoisoméricos que tienen la misma configuración absoluta en  $\text{C}_{16}$  y configuración absoluta opuesta en  $\text{C}_{15}$ .

El producto menos polar (500 mg) es un aceite que tiene las siguientes características:  
Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

1,12; 3,25; 3,67; 3,8-4,3; 5,3-5,8 .

$$[\alpha]_D^{20} = +9,9 (C=2,2 \% \text{CHCl}_3).$$

25 El producto más polar (300 mg) es un aceite que tiene las siguientes características:

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

1,1; 3,25; 3,68; 3,8-4,3; 5,3-5,8.

30  $[\alpha]_D^{20} = +23,3 (C=1,33\% \text{CHCl}_3)$

EJEMPLO 9

Acidos 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metoxi-9-oxo-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oicos y sus ésteres metílicos /isómeros: (15S,16S), (15R,16S), (15S,16R), (15R,16R)/

5

10

15

20

25

30

A) 11,10 g de la mezcla de ésteres metílicos de ácido 9 $\alpha$ -acetoxi-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metoxi-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oico isomérico (obtenidos como en el párrafo A del ejemplo 2), disueltos en 600 ml de benceno y secados por destilación azeotrópica, se tratan con 72 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y 102 mg de ácido p-toluenosulfónico anhidro. Después de 35 minutos, la mezcla de reacción se neutraliza con una solución de NaHCO<sub>3</sub> y se extracta con éter etílico. El extracto orgánico se evapora para dar 14 g del correspondiente 11 $\alpha$ ,15-bis-tetrahidropiranyléter. A 8,46 g de este último compuesto, disuelto en 150 ml de metanol junto con 100 ml de agua, se añade una solución de 21 g de KOH en 100 ml de metanol al 80 % y la mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añade una solución saturada de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, tras lo cual se extracta con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora in vacuó para dar 6,5 g de ácido 11 $\alpha$ ,15-bis[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-9-hidroxi-16-metoxi-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oico. El compuesto es un aceite que tiene las siguientes características:

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en CDCl<sub>3</sub> se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

1,4-1,9; 3,1-4,5; 4,7-5,0; 5,3-5,8; 3,40-3,41; 3,44-3,48.

A 22 g de reactivo de Collins (Py<sub>2</sub>CrO<sub>3</sub>), disuelto en 400 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden 20 g de celite y una solución del compuesto anteriormente descrito (6,5 g disueltos en 100 ml de cloruro de metileno anhi-

dro).

La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual la reacción se ha completado en general. La mezcla de reacción se vierte en un litro de éter etílico y a continuación se filtra y se lava con agua.

La fase orgánica se concentra hasta sequedad in vacuo. El residuo oleoso se cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con éter etílico:hexano con proporciones en aumento de éter etílico, para dar 3,4 g de ácido 11  $\lambda$ , 15-bis[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-9-oxa-16-metoxi-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oico.

Se disuelven 1,650 g de este último compuesto en 250 ml de una solución de ácido acético:agua:tetrahidrofurano (19:11:3). La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 24 horas, tras lo cual la reacción se ha completado en general. La mezcla de reacción se satura añadiendo cloruro sódico y se extracta con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra entonces in vacuo para dar 1,4 g de una mezcla de compuestos diastereoisoméricos en la posición 15. La mezcla de los correspondientes ácidos prostánicos diastereoisoméricos obtenidos, se cromatografía a través de una columna de gel de sílice lavada con ácido eluyendo con éter etílico:hexano con proporciones en aumento de éter etílico, para dar dos de los cuatro ácidos isoméricos del título en una forma practicamente pura. Estos ácidos tienen la misma configuración absoluta en C<sub>16</sub> y una configuración absoluta opuesta en C<sub>15</sub>.

El primer producto eluido (630 mg) es un aceite que tiene las siguientes características físicas:

$$[\alpha]_D^{20} = 77,9 \text{ (C=0,77 \% en CHCl}_3\text{)}$$

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

3,43; 3,9-4,4; 5,3-5,5; 5,6-5,8; 5,2-5,6.

Espectro de absorción I.R. (solución en  $\text{COCl}_2$ ): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3400, 3005, 2955, 2930, 2870, 2660, 2240, 1740, 1710, 1600, 1455, 1405, 1240, 1150, 1090, 970.

El segundo producto eluido (300 mg) es un aceite que tiene las siguientes características:

$$[\alpha]_D^{20} = -46 \text{ (C=0,93 \% en CHCl}_3\text{)}$$

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

3,47; 3,8-4,4; 5,3-5,5; 5,6-5,8; 5,2-5,6

Espectro de absorción I.R. (solución en  $\text{CDCl}_3$ ): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3380, 3010, 2955, 2930, 2870, 2660, 2240, 1747, 1715, 1610, 1510, 1455, 1410, 1265, 1240, 1155, 1090, 970.

B) 1,35 g de una mezcla de ésteres metílicos de ácido 9 $\alpha$ -acetoxi-11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metoxi-prosta-5(2), 13(E)-dien-1-oico isoméricos, obtenidos por reducción con  $\text{NaBH}_4$  del isómero  $\text{C}_{16}$  menos polar del ejemplo 1 (véase también párrafo B del ejemplo 2), se transforma en el correspondiente 11 $\alpha$ ,15-bis-tetrahidropiranyléter siguiendo el procedimiento descrito en el párrafo A.

Se disuelven 1,30 g de 11 $\alpha$ ,15-bis-tetrahidro-

piraniléter en 50 ml de metanol anhidro, tras lo cual se añaden 800 mg de carbonato potásico anhidro. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, tras lo cual la reacción se ha completado en general. La mezcla de reacción se neutraliza añadiendo una resina fuertemente ácida que es muy fácilmente eliminada por filtración. El filtrado se concentra hasta sequedad bajo vacío para dar 1,18 g de una mezcla de dos ésteres metílicos de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha'$ ,15-bis[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-9-oxa-16-metoxi-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oico diastereoisoméricos. Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el párrafo A, la mezcla anterior se transforma en una mezcla de dos ésteres metílicos de ácido 11 $\alpha'$ ,15-dihidroxi-16-metoxi-9-oxa-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oico biastereoisoméricos. Estos ésteres tienen la misma configuración absoluta en C<sub>16</sub> que es opuesta a la configuración de los dos ácidos obtenidos según el párrafo A) y configuraciones absolutas opuestas en C<sub>15</sub>.

La mezcla de ésteres diastereoisoméricos se cromatografía (como se ha descrito en el párrafo A) para los dos ácidos isoméricos C<sub>16</sub>, proporcionando los dos productos en una forma prácticamente pura. El primer éster eluido es un aceite que tiene las siguientes características:

$$[\alpha]_D^{20} = -85 \text{ (C=O, 82 \% CHCl}_3\text{)}$$

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en CDCl<sub>3</sub> se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

3,47; 3,72; 3,8-4,5; 5,3-5,6; 5,7-5,9.

Espectro de absorción I.R. (solución de CDCl<sub>3</sub>): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias (cm<sup>-1</sup>):

3470, 3005, 2950, 2925, 2870, 2240, 1740, 1600, 1455, 1438,  
1405, 1245, 1220, 1155, 1090, 970.

El segundo éster eluido es un aceite que tiene las siguientes características:

5  $[\alpha]_D^{20} = -77,7$  (C=0,67%CHCl<sub>3</sub>)

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en CDCl<sub>3</sub> se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

3,43; 3,68; 3,9-4,4; 5,2-5,5; 5,6-5,8.

10 Espectro de absorción I.R. (neto): las bandas de absorción más significativas se presentan en las siguientes frecuencias (cm<sup>-1</sup>):

3400, 3005, 2950, 2930, 2870, 2240, 1740, 1455, 1440, 1405, 1250, 1220, 1155, 1090, 970.

15 EJEMPLO 10

Esteres metílicos de ácidos 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxo-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oicos /isómeros (15S, 16S), (15R,16S), (15S, 16R) (15R,16R)/

20 A) se disuelven 310 mg del precursor 9 $\alpha$ -aceta-  
to del producto más polar del párrafo A, ejemplo 8,  $[\alpha]_D^{20} = +50$   
en 30 ml de benceno y se seca por destilación azeotrópica.  
Al producto seco se añade 1 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y  
30 mg de ácido p-toluenosulfónico. Después de 15 minutos, la  
reacción se ha completado en general. La mezcla de reacción se  
25 neutraliza por agitación con una solución de bicarbonato sódico  
y se lava con agua. La fase orgánica se concentra hasta  
sequedad bajo vacío, para dar un residuo de 400 mg del deriva-  
do 11 $\alpha$ ,15-bis-tetrahidropiranyléter. A este producto, disuel-  
to en 100 ml de metanol anhidro, se añaden 400 mg de carbonato  
30 potásico anhidro. Después de 24 horas, la mezcla de reacción

se neutraliza por adición de una resina ácida, y se filtra. El filtrado se concentra hasta sequedad bajo vacío para dar 360 mg de éster metílico de ácido 9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,15-bis- $\left[ \right]$ (tetrahidropiran-2-il)oxi $\left. \right]$ -16-metil-16-metoxi-prosta-5(Z), 13(E)-dien-oico. a 50 ml de cloruro de metileno anhidro, se añaden, bajo agitación mecánica, 2,5 g de reactivo de Collins (Py<sub>2</sub>CrO<sub>3</sub>), 2 g de celite y 360 mg del compuesto previamente obtenido.

Después de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en 200 ml de éter etílico, se filtra y se lava con una solución de bicarbonato sódico y con agua. La fase etérea se concentra bajo vacío para dar un residuo de 350 mg de ésteres metílicos de ácido 11 $\alpha$ ,15-bis $\left[ \right]$ (tetrahidropiran-2-il)oxi $\left. \right]$ -16-metil-16-metoxi-9-oxo-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oico. Se disuelven 150 mg del compuesto previamente obtenido en 2 ml de una mezcla de CH<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>O, THF (19:11:3) y se calienta a 40°C durante 2 horas. Después de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato sódico sólido y se extracta con éter etílico. La fase orgánica se concentra in vacuo hasta sequeda para dar un residuo que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice lavada con ácido.

El compuesto obtenido es uno de los cuatro ésteres isoméricos del título y tiene las siguientes características:

$$\left[ \alpha \right]_D^{20} = 45 (C=O, 46 \% \text{ en } CHCl_3)$$

B) Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el párrafo A, a partir de 630 mg del precursor 9 $\alpha$ -acetato menos polar del producto del párrafo A, ejemplo 8, ( $\left[ \alpha \right]_D^{20} = +6,0$ ), se obtienen 400 mg de uno de los cuatro productos isoméricos del título. Este producto tiene:

$$[\alpha]_D^{20} = 60,6 (C=1,15\% \text{ en } \text{CHCl}_3)$$

C) Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el párrafo A, a partir de 600 mg del precursor 9 $\alpha$ -acetato menos polar del producto del párrafo B, ejemplo 8, ( $[\alpha]_D^{20} = +9,9$ ), se obtienen 400 mg de uno de los cuatro productos isoméricos del título. Este producto tiene:

$$[\alpha]_D^{20} = -62 (C=2,52\% \text{ en } \text{CHCl}_3).$$

D) Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el párrafo A, a partir de 700 mg del precursor 9 $\alpha$ -acetato más polar del producto del párrafo B, ejemplo 8, ( $[\alpha]_D^{20} = -23,3$ ), se obtienen 420 mg de uno de los cuatro productos isoméricos del título. Este producto tiene:

$$[\alpha]_D^{20} = -48 (C=1,02\% \text{ en } \text{CHCl}_3).$$

#### EJEMPLO 11

Acidos 11 $\alpha$ , 15-dihidroxi-16-metoxi-9-oxa-prosta-13(E)-en-1-oicos (isómeros (15S,16S), (15R,16S), (15S,16R), (15R,16R))

A) Según el procedimiento descrito en el párrafo A del ejemplo 10, se transforma 1,7 g del precursor 9 $\alpha$ -acetato del producto menos polar del párrafo B, ejemplo 4, ( $[\alpha]_D^{20} = +13,5$ ), en el correspondiente éster metílico de ácido 11 $\alpha$ -15-dihidroxi-16-metoxi-9-oxa-prosta-13(E)-en-1-oico. Rendimiento, 1,02 gramos. El compuesto tiene las siguientes características:

$$[\alpha]_D^{20} = 67,6 (C=1,08\% \text{ en } \text{CHCl}_3)$$

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$ :

0,93; 3,47; 3,69; 3,8-4,5; 5,6-5,9.

B) Operando como se ha descrito anteriormente en el párrafo A, y a partir del precursor 9 $\alpha$ -acetato del producto más polar del

párrafo B, ejemplo 4, ( $[\alpha]_D^{20} = +19,7$ ), se obtiene el correspondiente isómero de éster metílico de ácido 11 $\alpha'$ ,15-dihidroxi-16-metoxi-9-oxa-prosta-13(E)-en-1-oico, que tiene las siguientes características:

5  $[\alpha]_D^{20} = -63,6$  (C=1,07 % en  $\text{CHCl}_3$ )

Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

0,93; 3,48; 3,70; 3,8-4,3; 5,6-5,9.

10 Siguiendo el procedimiento anterior y utilizando como materiales de partida los dos diastereoisómeros obtenidos según el ejemplo 4, párrafo A, se obtienen los correspondientes ésteres metílicos de ácido 11 $\alpha'$ ,15-dihidroxi-16-metoxi-9-oxa-prosta-13(E)-en-1-oico diastereoisoméricos.

15 EJEMPLO 12

Esteres metílicos de ácidos 15-hidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxa-prosta-5(Z),10,13(E)-trien-1-oicos /isómeros: (15S,16S), (15R,16S); (15S,16R); (15R,16R)/

20 A) Se disuelven 300 mg del éster metílico del ácido 11 $\alpha'$ ,15-bis/(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi/-16-metil-16-metoxi-9-oxo-prosta-5(Z),13(E)-dien-1-oico, obtenido en el ejemplo 10, párrafo A, en una mezcla de 2 ml de ácido oxálico 2N y 2 ml de THF y a continuación se calienta a 50°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con bicarbonato sódico sólido y se extracta con éter etílico. La fase

25 orgánica se concentra in vacuo, se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice lavada con ácido por elusión con éter etílico/hexano, para dar un producto prácticamente puro (150 mg), que tiene:

30  $[\alpha]_D^{20} = +48,2$  (C=1,68% en  $\text{CHCl}_3$ ).

5 B) Siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando como material de partida el éster metílico de ácido 11  $\alpha$ , 15-bis[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-16-metil-16-metoxi-9-oxo-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oico, obtenido según el ejemplo 10, párrafo B, se obtienen los correspondientes ésteres metílicos de ácidos 15-hidroxi-16-metil-16-metoxi-9-oxa-prosta-5(Z), 10, 13(E)-trien-1-oicos. Estos compuestos tienen:

$$[\alpha]_D^{20} = + 74,1 \text{ (C=1,3\% en CHCl}_3\text{)}.$$

10 Los otros dos diastereoisómeros se preparan según el mismo procedimiento pero usando, como materiales de partida los dos otros ésteres metílicos de ácido 11  $\alpha$ , 15-bis[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-16-metil-16-metoxi-9-oxo-prosta-5(Z)-13(E)-dien-1-oico isoméricos obtenidos según el ejemplo 10, párrafos C y D.

15 EJEMPLO 13

Ácidos 15-hidroxi-16-metoxi-9-oxa-prosta-5-(Z), 10, 13(E)-trien-1-oicos y ésteres metílicos /isómeros (15S, 16S), (15R, 16S), (15, S, 16R), (15R, 16R)¿.

20 A) Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 12 y utilizando como materiales de partida la mezcla de ácidos 11  $\alpha$ , 15-bis[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-16-metoxi-9-oxa-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oicos isoméricos, obtenidos en el ejemplo 9, párrafo A, se obtiene la correspondiente mezcla de ácidos 15-hidroxi-16-metoxi-9-oxa-prosta-5(Z), 10, 13(E)-trien-1-oicos diastereoisoméricos.

25 La mezcla tiene las siguientes características:

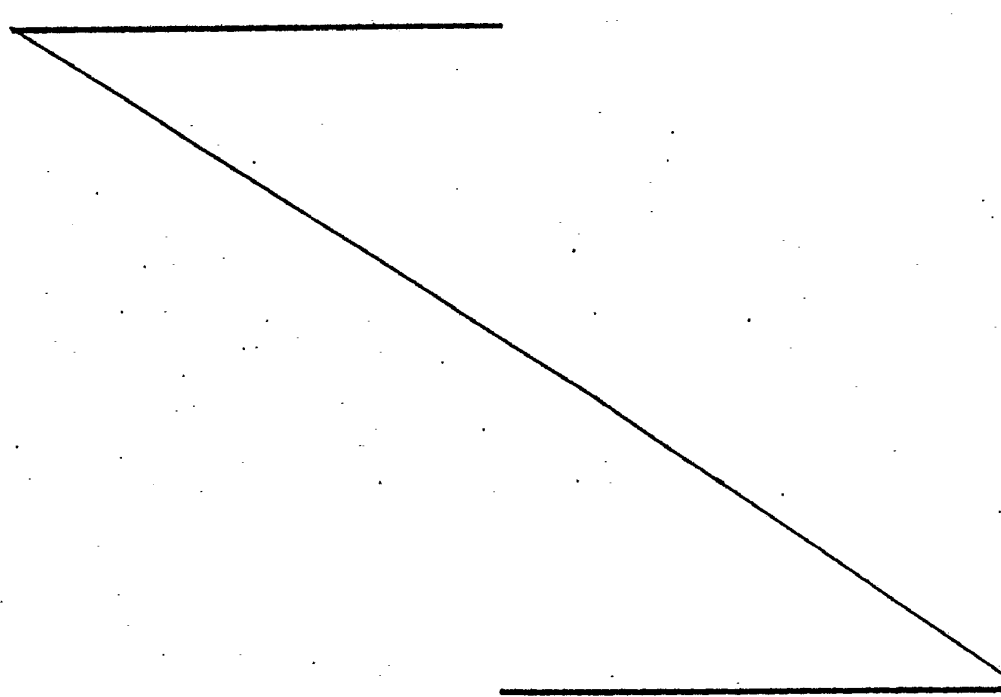
30 Espectro R.M.N.: las crestas de absorción más significativas en  $\text{CDCl}_3$  se presentan en las siguientes frecuencias expresadas en unidades  $\delta$  :

3,47; 3,68; 3,8-4,3; 5-5,5; 6,16; 7,45.

5 B) Siguiendo el mismo procedimiento del ejemplo 12 y utilizando como material de partida la mezcla de ésteres metílicos de ácidos 11  $\alpha$ , -bis-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-16-metoxi-9-oxa-prosta-5(Z), 13(E)-dien-1-oicos, obtenidos en el ejemplo 9, párrafo B, se obtiene la correspondiente mezcla de ésteres metílicos de ácidos 15-hidroxi-16-metoxi-9-oxa-prosta-5(Z), 10, 13(E)-trien-1-oicos diastereo-  
10 isoméricos. Los dos diastereoisómeros se separan por cromatografía de capa delgada preparativa ( eluyente: hexano/éster etílico) y tiene las siguientes características:

- a) producto menos polar  $[\alpha]_D^{20} = + 41,2$   
(C=1,02% en  $\text{CHCl}_3$ )  
b) producto más polar  $[\alpha]_D^{20} = + 170,8$   
(C=0,35% en  $\text{CHCl}_3$ )

15 Siguiendo el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores, se pueden preparar los siguientes compuestos de fórmula I, y separarse opcionalmente en sus componentes estereoisoméricos:



P	A	B	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	-CH=CH-	Na <sup>+</sup>	isopropilo	butilo	H	H	OH
a	-CH=CH-	-CH=CH-	H	isopropilo	butilo	H	H	OH
a	-CH=CH-	-CH=CH-	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	sec-butilo	butilo	metilo	H	OH
a	-CH=CH-	-CH=CH-	H	etilo	hexilo	H	H	OH
a	-CH=CH-	-CH=CH-	H	metilo	butilo	H	metilo	OH
a	-CH=CH-	-CH=CH-	H	m-clorofenilo	etilo	metilo	H	OH
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	isopropilo	butilo	metilo	H	OH
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	sec-butilo	metilo	H	H	OH
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	hexilo	butilo	H	H	OH
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	fenilo	butilo	H	H	OH
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	m-trifluor-fenilo	butilo	H	H	OH
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	3,4-dicloro-fenilo	butilo	H	H	OH
b	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	H	metilo	propilo	H	H	OH
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	metilo	pentilo	H	H	OH
c	-CH=CH-	-CH=CH-	H	fenilo	butilo	H	H	OH
c	-CH=CH-	-CH=CH-	H <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (bencilo) <sub>2</sub>	metilo	butilo	metilo	H	OH
c	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	metilo	metilo	metilo	H	OH
c	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	metilo	butilo	H	H	OH
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	metilo	p-fluorfenilo	butilo	H	H	OH
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	propilo	p-metoxifenilo	butilo	H	=O	OH
c	-CH=CH-	-CH=CH-	hexilo	lo metilo	propilo	H	H	OH
a	-CH=CH-	-CH=CH-	etilo	3,4-dimetil-fenilo	etilo	H	H	OH
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	butilo	pentilo	butilo	CH <sub>3</sub>	H	OH
a	-CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	H	propilo	butilo	CH <sub>3</sub>	=O	OH
c	-CH=CH-	-CH=CH-	Na	m-trifluor-fenilo	butilo	H	H	OH
b	-CH=CH-	-CH=CH-	etilo	3,4-dimetil-fenilo	etilo	H	H	OH
c	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	H	p-fluor-fenilo	butilo	H	H	OH

P	A	B	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	-CH=CH-	Na <sup>+</sup>	isopropilo	butil
a	-CH=CH-	-CH=CH-	H	isopropilo	butil
a	-CH=CH-	-CH=CH-	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	sec-butilo	butil
a	-CH=CH-	-CH=CH-	H	etilo	hexil
a	-CH=CH-	-CH=CH-	H	metilo	butil
a	-CH=CH-	-CH=CH-	H	m-clorofenilo	etil
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	isopropilo	butil
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	sec-butilo	metil
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	hexilo	butil
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	fenilo	butil
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	m-trifluor- fenilo	buti
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	3,4-dicloro- fenilo	buti
b	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	HN <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	metilo	prop
b	-CH=CH-	-CH=CH-	H	metilo	pent
c	-CH=CH-	-CH=CH-	H	fenilo	buti
c	-CH=CH-	-CH=CH-	H <sub>2</sub> N <sup>+</sup> (bencilo) <sub>2</sub>	metilo	buti
c	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	metilo	metil
c	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	metilo	buti
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	metilo	p-fluorfenilo	buti
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	propilo	p-metoxifeni- lo	buti
c	-CH=CH-	-CH=CH-	hexilo	metilo	prop
a	-CH=CH-	-CH=CH-	etilo	3,4-dimetil= fenilo	etil
a	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	butilo	pentilo	but
a	-CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	H	propilo	but
c	-CH=CH-	-CH=CH-	Na	m-trifluor= fenilo	but
b	-CH=CH-	-CH=CH-	etilo	3,4-dimetil= fenilo	etil
c	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH=CH-	H	p-fluor= fenilo	but

	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
ilo	butilo	H	H	OH
ilo	butilo	H	H	OH
ilo	butilo	metilo	H	OH
	hexilo	H	H	OH
	butilo	H	metilo	OH
fenilo	etilo	metilo	H	OH
ilo	butilo	metilo	H	OH
ilo	metilo	H	H	OH
	butilo	H	H	OH
	butilo	H	H	OH
uor-	butilo	H	H	OH
loro-	butilo	H	H	OH
	propilo	H	H	OH
	pentilo	H	H	OH
	butilo	H	H	OH
	butilo	metilo	H	OH
	metilo	metilo	H	OH
	butilo	H	H	OH
rfenilo	butilo	H	H	OH
kifeni-	butilo		=O	
tilo	propilo	H	H	OH
metil=	etilo	H	H	OH
o	butilo	CH <sub>3</sub>	H	OH
o	butilo	CH <sub>3</sub>	=O	
luor=	butilo	H	H	OH
metil=	etilo	H	H	OH
r=	butilo	H	H	OH

5 En ensayos biológicos representativos, el último isómero descrito en el ejemplo 2, párrafo B,  $([\alpha]_D^{20} = +31,7)$  demuestra un efecto abortificante del 100 % en hamsters hembras preñados, cuando se administra subcutáneamente a partir del cuarto al sexto día de preñez, a una dosis de 0,5 mg/kg.

10 El último isómero descrito en el párrafo A,  $([\alpha]_D^{20} = -46)$  y el último isómero descrito en el párrafo B  $([\alpha]_D^{20} = -77,7)$  del ejemplo 9, han mostrado un efecto retardado de gran duración a la hora de disminuir la presión sanguínea, cuando se administran a perros y gatos anestesiados, intravenosamente, a niveles de dosificación de 3 a 10  $\mu$ g/kg.

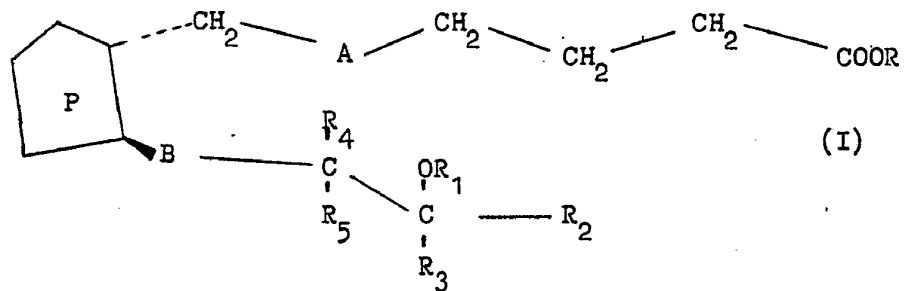
15 Las dos mezclas isoméricas de ácidos prostanoicos, obtenidas en el ejemplo 2, párrafos A y B, han sido ensayadas, antes de la separación cromatográfica, en perros anestesiados, con respecto a los efectos inhibitorios sobre la secreción gástrica según la técnica descrita por Bertaccini et al. en Jour. Pharmacol. 28, 360, 1974 y British J. Pharmacol. 52, 219, 1974. Se ha encontrado que ambas mezclas resultan eficaces a dosis de 4 a 10  $\mu$ g/kg.

20 La mezcla obtenida según el párrafo A del ejemplo 2, antes de la separación cromatográfica de los isómeros, in vitro, ha mostrado una buena actividad relajante del conducto traqueal sin efecto estimulante del íleo, a una concentración de 5  $\mu$ g/ml.

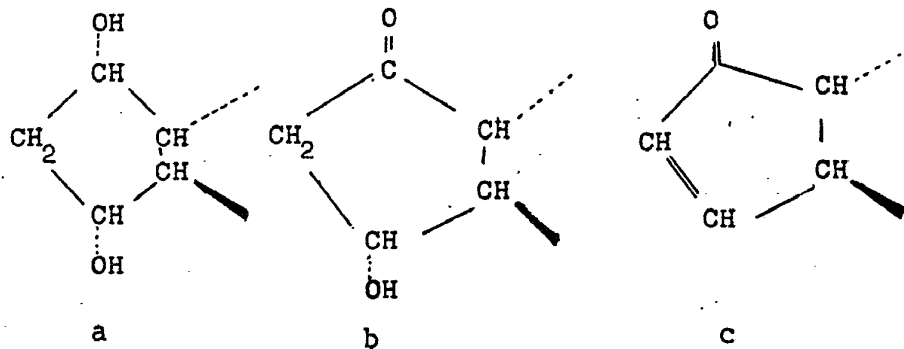
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar análogos de prostaglandina, de fórmula general:



en la que el anillo P representa uno de los siguientes grupos:



el símbolo A representa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ó  $\text{cis-CH=CH-}$ ;

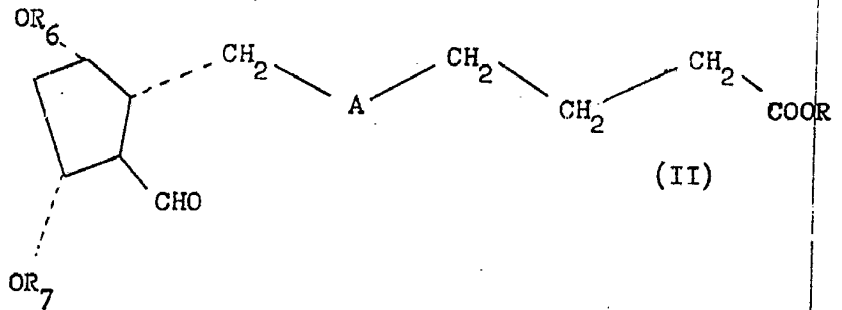
el símbolo B representa un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ó  $\text{trans-CH=CH-}$ ;

R es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un catión;  $R_1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o fenilo sustituido con uno o dos grupos elegidos cada uno independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo,

metoxi, etoxi, isopropoxi, cloro, fluor, bromo y trifluorometilo;  $R_2$  representa un radical alquilo de cadena recta elegido entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo;  $R_3$  es hidrógeno o metilo;  $R_4$  es hidrógeno o metilo;

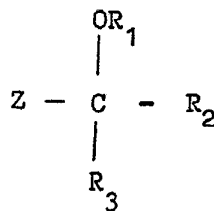
$R_5$  es hidroxilo; o  $R_4$  y  $R_5$  tomados conjuntamente representan un grupo oxo; caracterizado porque comprende condensar un

ciclopentano aldehido de fórmula:

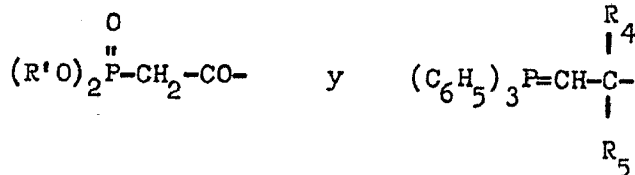


en la que  $R_6$  y  $R_7$  representan, independientemente, hidrógeno o un grupo protector de la función hidroxilo, con un reactivo de fórmula:

5



en la que Z representa uno de los siguientes grupos:



en donde  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como anteriormente y  $R'$  es un grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, en un disolvente inerte anhidro, a una temperatura entre 0 y 80°C, y cuando se obtiene un análogo de prostaglandina de fórmula I que tiene un grupo oxo en la posición 15, se reduce opcionalmente dicho grupo a hidroxilo por medio de un reactivo elegido entre  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ , dihidruro de difenilestaño o borohidruros de trialquil-litio y cuando se obtiene una mezcla de compuestos estereoisoméricos, se separan opcionalmente los componentes individuales de dicha mezcla estereoisomérica.

10

15

2.- Procedimiento para preparar análogos de prostaglandina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

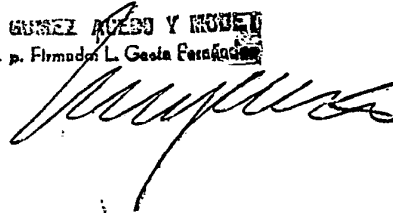
Esta Memoria consta de 38 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

22 ENE 1976

GRUPPO LEPETIT S.p.A.,

L. GONZALEZ ALVAREZ Y ROJAS  
D. P. Firmado L. Gosta Ferrández



5