



ESPAÑA

|       |                          |                      |
|-------|--------------------------|----------------------|
| 19 ES | 11 NUMERO                | 445110 <sup>AI</sup> |
|       | 21 FECHA DE PRESENTACION |                      |

PATENTE DE INVENCION

|                 |                |          |
|-----------------|----------------|----------|
| 30 PRIORIDADES: |                |          |
| 31 NUMERO       | 32 FECHA       | 33 PAIS  |
| 25 12 035.8     | 17 marzo 1.975 | Alemania |

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

|   |
|---|
| 64 TITULO DE LA INVENCION   |
| "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -METILEN-PROSTAGLANDINAS" |

|  |
|--|
| 71 SOLICITANTE (S)   |
| Schering Aktiengesellschaft  |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE  |
| 1 Berlin 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergkamen, Waldstrasse 14                                      |
| 72 INVENTOR (ES)   |
| Dr. Helmut Vorbrüggen, Dr. Bernd Radüchel, Dr. Werner Skuballa, Dr. Gerda Mannesmann y Dr. Walter Elger. |
| 73 TITULAR (ES)  |
| la misma solicitante   |
| 74 REPRESENTANTE   |
| D. Carlos Fernandez Candelas   |



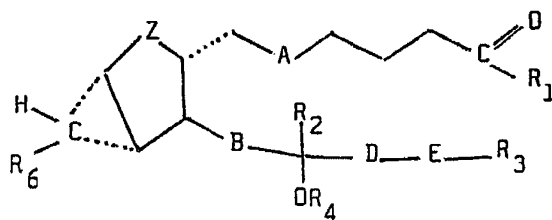
Es sabido en general que los efectos fisiológicos de las prostaglandinas tanto en el organismo de animales mamíferos como también "in vitro" son sólo de corta duración, ya que son transformados rápidamente en un gran número de productos de metabolismo farmacológicamente inactivos. Además de ello es sabido que las prostaglandinas naturales no poseen en sí ninguna especificidad biológica, que es necesaria para un medicamento.

Por lo tanto, es deseable desarrollar compuestos análogos de prostaglandinas con un espectro de efectos comparable al de las prostaglandinas naturales y llevar a cabo modificaciones estructurales, mediante las cuales se aumenten la duración y la selectividad de la actividad.

En la Helv. Chim. Acta 56 (1973) 557 - 560 se describieron 10 $\beta$ ,11 $\beta$ -metilen-prostaglandinas, acerca de cuyo efecto, no obstante, no se dice nada.

Se ha encontrado ahora que las nuevas 10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-prostaglandinas poseen, sorprendentemente, una duración de efecto más larga, una mayor selectividad y una mejor actividad que las prostaglandinas naturales.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de 10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-prostaglandinas ópticamente activas y racémicas de la fórmula general I





en donde

$R_1$  representa una de las agrupaciones  $-OR_5$ ,  $-NHSO_2CH_3$  o  $-O-CH_2-U-V$ , en donde  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, arilo o heterocíclico, U significa un enlace  
5 directo, un grupo carbonilo o carboniloxi, y V representa un anillo fenilo sustituido con uno o varios grupos fenilo, grupos alcoxi de 1-2 átomos de carbono o átomos de halógeno, preferiblemente átomos de bromo;

$R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de 1 a 5  
10 átomos de carbono;

$R_3$  significa un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo sustituido o no sustituido, un grupo alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada sustituido con arilo eventualmente sustituido, un grupo arilo eventualmente sustituido, un  
15 grupo benzodioxol-2-ilo;

$R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un radical éter o acilo; y

$R_6$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono;

A significa un grupo  $-CH_2-CH_2-$  o un grupo *cis*- $CH=CH-$ ;

20 B significa un grupo  $-CH_2-CH_2-$  o un grupo *trans*- $CH=CH-$ ;

D y E significan conjuntamente un enlace directo; o

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

E significa un átomo de oxígeno o de azufre; y

25 Z significa un grupo carbonilo o un grupo  $>CH \sim OR_4$ , cuyo radical  $OR_4$  puede estar en posición  $\alpha$ - o  $\beta$ -;

y, caso de que  $R_1$  represente un grupo hidroxilo, sus sales fisiológicamente compatibles con bases.



Como grupos alcoholo  $R_2$  entran en consideración alcoholos de 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta y ramificada tales como, por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y pentilo. Se prefieren los grupos metilo y etilo.

Como grupos alcoholo  $R_6$  entran en consideración grupos alcoholo de 1 a 3 átomos de carbono de cadena recta y ramificada, tales como por ejemplo grupos metilo, etilo, propilo, o isopropilo. Se prefiere el grupo metilo.

Como grupos arilo  $R_5$  y  $R_3$  sustituidos o no sustituidos entran en consideración, por ejemplo: fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, que en cada caso pueden estar sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo fenilo, 1 a 3 grupos alcoholo en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, carboxilo, metoxi o hidroxilo.

Como grupos alcoholo  $R_5$  y  $R_3$  entran en consideración radicales alcoholo de cadena recta y ramificada, saturados e insaturados, preferiblemente saturados, con 1 a 10, especialmente 1 a 6, átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ter:-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, butenilo, isobutenilo, propenilo y pentenilo.

Como grupos heterocíclicos  $R_5$  entran en consideración, por ejemplo, heterociclos de 5 y 6 miembros, que contienen por lo menos un heteroátomo, preferiblemente nitrógeno, oxígeno o azufre. A modo de ejemplo se mencionarán: 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, etc.

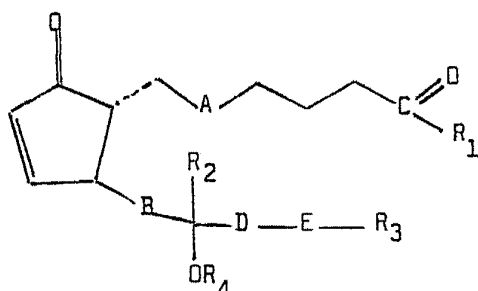


Los grupos cicloalcohilo  $R_3$  pueden contener en el anillo 4 a 7 átomos de carbono. Los anillos pueden estar sustituidos con grupos alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo se mencionarán ciclopentilo, ciclohexilo y metil-ciclohexilo.

Como radicales éter y acilo  $R_4$  entran en consideración los radicales conocidos para un técnico en la materia. Como radicales éter se mencionarán a modo de ejemplo los radicales tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuraniilo,  $\alpha$ -etoxietilo, trimetilsililo y tri-para-xilil-sililo. Como radicales acilo se mencionarán radicales de ácido preferiblemente con hasta 7 átomos de carbono en el radical acilo, preferiblemente acetilo, propionilo, butirilo y benzoílo.

Para la formación de sales entran en consideración todas las bases orgánicas e inorgánicas tal como son conocidas para un técnico en la materia para la formación de sales fisiológicamente compatibles. A modo de ejemplo se mencionarán hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de sodio o de potasio, hidróxidos de metales alcalino-térreos, tales como hidróxido de calcio, amoníaco, aminas, tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, tris(hidroximetil)-metilamina, etc.

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de las nuevas 10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-prostaglandinas de la fórmula general I, caracterizado porque de manera en sí conocida se somete a metilación a un compuesto de la fórmula general II



II

en donde A, B, D, E, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados  
antes mencionados y a continuación, dependiendo del significado  
a fin de cuentas deseado de R<sub>1</sub>, A, B, D, E y Z en el producto  
final, en cualquier orden de sucesión, se saponifica un grupo  
5 l-carboxi esterificado o se esterifica un grupo l-carboxi libre,  
y/o se reduce un grupo 9-ceto, y/o se hidrogena un doble enlace  
en posición 5,6,y/o se hidrogena un doble enlace en posiciones  
5,6 y 13,14,y/o se transforma funcionalmente un grupo OH libre,  
y/o se pone en libertad un grupo OH funcionalmente modificado y  
10 eventualmente se transforma un grupo l-carboxi, con una base,  
en la sal fisiológicamente compatible, y eventualmente se desdo-  
blan los racematos.

La metilación de los compuestos de la fórmula gene-  
ral II se efectúa según métodos en sí conocidos. A modo de ejem-  
15 plo se mencionarán la reacción con diazohidrocarburos, eventual-  
mente en presencia de sales metálicas, la reacción con metilida  
de dimetilsulfoxonio y la reacción según Simmons-Smith con zinc  
y dihalogenuros de metileno.

Una forma de realización preferida consiste en que se  
20 hacen reaccionar los compuestos de la fórmula general II con  
diazohidrocarburos, tales como por ejemplo diazometano, diazo-  
etano, diazopropano, preferiblemente con diazometano. La reacción



1976

se lleva a cabo por ejemplo en presencia de sales metálicas a temperaturas entre 20 y  $-100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a  $0^{\circ}\text{C}$ , en un disolvente inerte, tal como por ejemplo dietiléter, tetrahidrofurano, glima, diglima, dioxano, preferiblemente en dietiléter.

5 Como sales metálicas pueden utilizarse cloruro de cobre, acetato de cobre, acetato de paladio divalente, cloruro de paladio divalente, preferiblemente acetato de paladio divalente.

La reducción del grupo 9-ceto se lleva a cabo con agentes reductores usuales, tales como por ejemplo borohidruro de sodio, tri-ter.-butoxi-aluminiohidruro de litio, borohidruro de zinc, isopropilato de aluminio en presencia de un alcohol, o tri-sec.-butil-borohidruro de potasio, preferiblemente con borohidruro de sodio a temperaturas entre  $-50^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a  $0^{\circ}\text{C}$  hasta  $20^{\circ}\text{C}$ . Como disolventes para esta reacción entran en consideración, dependiendo del agente reductor utilizado, metanol, etanol, isopropanol, dietiléter, dioxano, tetrahidrofurano. En la reducción con borohidruro de sodio se utilizan preferiblemente metanol, etanol o isopropanol. La mezcla de epímeros formada puede ser desdoblada de modo usual mediante cromatografía en columna o en capas.

La hidrogenación del doble enlace en posición 5,6 se lleva a cabo de manera en sí conocida a bajas temperaturas, preferiblemente a  $-20^{\circ}\text{C}$ , en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble. En calidad de catalizador es apropiado, por ejemplo, 10% de paladio sobre carbón.

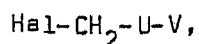
Si se hidrogenan tanto el doble enlace en posición 5,6 como también el doble enlace en posición 13,14 se trabaja a temperatura elevada, preferiblemente a  $20^{\circ}\text{C}$ .



La saponificación de los ésteres de prostaglandina se lleva a cabo según métodos conocidos para un técnico en la materia, tal como por ejemplo con catalizadores básicos o por desdoblamiento reductivo.

5                    La introducción del grupo éster  $-OR_5$  para  $R_1$ , en el cual  $R_5$  representa un grupo alcohol de 1 a 10 átomos de carbono, se efectúa según métodos conocidos para un técnico en la materia. Los compuestos l-carboxílicos son hechos reaccionar por ejemplo, de manera en sí conocida, con diazohidrocarburos. La  
10 esterificación con diazohidrocarburos se efectúa, por ejemplo, mezclando una solución del diazohidrocarburo en un disolvente inerte, preferiblemente en dietiléter, con el compuesto l-carboxílico en el mismo disolvente o en otro disolvente inerte, tal como por ejemplo cloruro de metileno. Una vez terminada la reac-  
15 ción en 1 a 30 minutos, el disolvente es eliminado y el éster es purificado de modo usual. Los diazoalcanos son conocidos o pueden ser preparados según métodos conocidos [Org. Reactions volumen 8, páginas 389-394 (1954)]<sup>7</sup>.

20                    Para la introducción del grupo éster  $O-CH_2-U-V$  para  $R_1$  se hace reaccionar el compuesto l-carboxílico de la fórmula general 1 con un compuesto halogenado de la fórmula general



en donde Hal significa un átomo de halógeno, preferiblemente bromo, U significa un enlace directo, un grupo carbonilo o carboniloxi y V significa un radical fenilo sustituido con uno o  
25 varios grupos fenilo, grupos alcoxi de 1 - 2 átomos de carbono



o átomos de halógeno, preferiblemente átomos de bromo, en presencia de un agente separador de halogenuro de hidrógeno.

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

La introducción del grupo éster  $-\text{OR}_5$  para  $\text{R}_1$ , en el cual  $\text{R}_5$  representa un grupo arilo sustituido o no sustituido, se efectúa según los métodos conocidos para un técnico en la materia. Por ejemplo, los compuestos l-carboxílicos son hechos reaccionar en un disolvente inerte con los correspondientes compuestos arilhidroxílicos con dicitclohexilcarbodiimida en presencia de una base apropiada, por ejemplo piridina o trietilamina. Como disolventes entran en consideración cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, preferiblemente cloroformo. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a  $10^{\circ}\text{C}$ .

Los derivados de prostaglandina de la fórmula general I en que  $\text{R}_1$  tiene el significado de un grupo hidroxilo, pueden ser transformados en sales, con neutralización, con cantidades apropiadas de las correspondientes bases inorgánicas. Por ejemplo, al disolver los correspondientes ácidos de prostaglandina en



agua, que contiene la cantidad estequiométrica de la base, tras evaporar el agua o tras añadir un disolvente miscible con agua, por ejemplo alcohol o acetona, se obtiene la sal inorgánica sólida.

5                    Para la preparación de una sal amínica, que se efectúa de modo usual, el ácido de prostaglandina es disuelto por ejemplo en un disolvente apropiado, por ejemplo etanol, acetona, dietiléter o benceno, y se añade por lo menos una cantidad estequiométrica de la amina a esta solución. En tal caso la sal resulta  
10                    habitualmente en forma sólida, o es aislada de modo usual tras evaporar el disolvente.

                    La transformación funcional de los grupos OH libres se efectúa según los métodos conocidos para un técnico en la materia. Para la introducción de los grupos protectores de éter se  
15                    hace reaccionar por ejemplo con dihidropirano en cloruro de metileno o cloroformo utilizando un agente de condensación ácido, tal como por ejemplo ácido para-toluenosulfónico. El dihidropirano es utilizado en exceso, preferiblemente en la cantidad 4 a 10 veces mayor de las necesidades teóricas. La reacción está  
20                    terminada normalmente a 0°C - 30°C después de 15 - 30 minutos.

                    La preparación de los sililéteres se efectúa por ejemplo por reacción con cloruro de trimetilsililo y cloruro de tripara-xilil-sililo en presencia de una base, tal como por ejemplo piridina a temperaturas de -20°C hasta +50°C, preferiblemente a  
25                    la temperatura ambiente.

                    La introducción de los grupos protectores de acilo se efectúa haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general I



de modo en sí conocido con un derivado de ácido carboxílico, tal como por ejemplo cloruro de ácido, anhídrido de ácido, etc.

La liberación de un grupo OH funcionalmente modificado para formar los compuestos de la fórmula general I se efectúa según métodos conocidos. Por ejemplo, la separación de grupos protectores de éter en una solución acuosa de un ácido orgánico, tal como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, etc., o en una solución acuosa de un ácido inorgánico, tal como por ejemplo ácido clorhídrico. Para mejorar la solubilidad se añade convenientemente un disolvente orgánico inerte miscible con agua. Disolventes orgánicos apropiados son, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol y etanol, y éteres, tales como dimetoxietano, dioxano y tetrahydrofurano. Preferiblemente se utiliza tetrahydrofurano. La separación se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre 20°C y 80°C.

La saponificación de los grupos acilo se efectúa, por ejemplo, con carbonatos o hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos en un alcohol o en la solución acuosa de un alcohol. Como alcoholes entran en consideración alcoholes alifáticos, tales como por ejemplo metanol, etanol, butanol, etc., preferiblemente metanol. Como carbonatos e hidróxidos de metales alcalinos se mencionarán sales de potasio y sodio, pero se prefieren las sales de potasio. Como carbonatos e hidróxidos de metales alcalino-térreos son apropiados, por ejemplo, carbonato de calcio, hidróxido de calcio y carbonato de bario. La reacción se efectúa a -10°C hasta 70°C, preferiblemente a 25°C.

El desdoblamiento de los racematos se efectúa según



los métodos conocidos para un técnico en la materia, tal como por formación de sales con una base ópticamente activa, por ejemplo deshidroabietilamina, amfetamina, quinina, etc.

Compuestos según el invento, preferidos en especial,  
5 son :

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prosta-  
dienoico

Ester metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,  
13-trans-prostadienoico

10 Ester (4-bifenilílico) de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-  
oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

Ester (para-fenil)-fenacílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -  
metilen-9-oxo-5-cis-13-trans-prostadienoico

15 Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prosta-  
dienoico

Ester metílico de ácido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,  
13-trans-prostadienoico

Sal sódica de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13  
-trans-prostadienoico

20 Acido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prosta-  
dienoico

Sal de tris(hidroximetil)amino-metano de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,  
11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-13-trans-prostenoico

25 Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-prostanoico

Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico

Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-prostanoico



Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ -metil-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ -metil-5-cis,13-trans-prostadienoico

5 Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-5-cis,13-trans-prostadienoico

Acido 9 $\alpha$ -acetoxi-15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

10 Acido 9 $\beta$ -acetoxi-15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

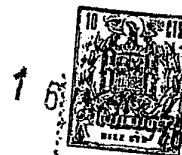
Acido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ -metil-5-cis,13-trans-prostadienoico

Acido 16,16-dimetil-15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico.

15 Los nuevos derivados de ácido prostanico de la fórmula general I son valiosos fármacos, ya que éstos, además de tener un espectro similar de efectos, poseen un efecto esencialmente más intenso y sobre todo esencialmente más largo que los de las prostaglandinas naturales correspondientes.

20 Los nuevos compuestos análogos de prostaglandina poseen las propiedades farmacológicas típicas de las prostaglandinas, tales como por ejemplo disminución de la presión sanguínea, provocación de abortos, inhibición de la aglomeración de trombocitos, inhibición de la secreción de ácidos gástricos, regulación  
25 en el caso de perturbaciones del ritmo cardíaco, favorecimiento de la diuresis, etc.

Para la administración por vía oral son apropiadas,



por ejemplo, tabletas, grageas o cápsulas.

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

Por consiguiente, el invento concierne también a medicamentos a base de los compuestos de la fórmula general I y a sustancias auxiliares y excipientes usuales.

Ejemplo 1.

Ester metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis, 13-trans-prostadienoico.

10 a) A una solución de 75 mg de éster metílico de prostaglandina-A<sub>2</sub> en 6 ml de éter se agregaron 0,75 mg de acetato de paladio divalente y a continuación se añadieron gota a gota con lentitud a 0°C 0,4 ml de una solución etérea de diazometano (preparada según Organikum, página 528). Después de 15 minutos se  
15 concentró por evaporación en vacío, se purificó el producto bruto por cromatografía en capas sobre placas de gel de sílice con una mezcla de éter/hexano (3 + 7) y se reveló varias veces la placa. Se obtuvieron 45 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

20 IR: 3600, 3500 (ancha), 2940, 1720, 970 cm<sup>-1</sup> en cloroformo

| CD(en dioxano) | $\lambda$ | $\Delta$ | $\epsilon$ |
|----------------|-----------|----------|------------|
|                | 221 nm    | +        | 5,31       |
|                | 268 "     | -        | 0,126      |
|                | 296 "     | -        | 0,801      |
| 25             | 303 "     | -        | 0,876      |
|                | 312 "     | -        | 0,640      |
|                | 330 "     | -        | 0,275      |
|                | 343 "     | -        | 0,241      |
|                | 358 "     | -        | 0,109      |



El compuesto 10 $\beta$ ,11 $\beta$ -metilénico conocido de la bibliografía manifiesta un efecto Cotton positivo [véase Tetrahedron 30, 1979 (1974)].

5 El éster metílico de prostaglandina-A<sub>2</sub> utilizado como material de partida fue preparado del siguiente modo:

A una solución de 100 mg de prostaglandina-A<sub>2</sub> en 5 ml de cloruro de metileno se añadieron gota a gota a 0°C 3 ml de solución etérea de diazometano, se agitó durante 5 minutos y se concentró por evaporación en vacío. Tras filtración sobre gel de sílice se obtuvieron con éter 80 mg de éster metílico de prostaglandina-A<sub>2</sub> en forma de aceite incoloro.

10 IR: 3600, 2940, 1730, 1703, 1600, 970 cm<sup>-1</sup>

b) Una solución de 250 mg de éster metílico de prostaglandina-A<sub>2</sub> - 15-trimetilsililéter en 15 ml de éter se mezcló con 2,5 mg de acetato de paladio divalente y se añadieron gota a gota a 0°C 1,5 ml de solución etérea de diazometano. Después de 20 minutos se concentró por evaporación en vacío y el producto bruto se purificó por filtración sobre gel de sílice. Con mezclas de hexano/éter se obtuvieron 210 mg de éster metílico de ácido 15 $\alpha$ -trimetilsililoxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico en forma de aceite incoloro.

15 20 IR: 2960, 2935, 1720, 970, 880, 842 cm<sup>-1</sup>

El compuesto obtenido de este modo fue agitado a la temperatura ambiente durante 1 hora con 3 ml de una mezcla de tetrahidrofurano, ácido acético glacial/agua (10/65/35). Se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad, y el producto bruto se purificó por filtración sobre gel de sílice. Con éter



se obtuvieron 145 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro, idéntico al producto obtenido según el Ejemplo la).

El éster metílico de prostaglandina-A<sub>2</sub>-15-trimetilsililéter utilizado como material de partida fue preparado del siguiente modo:

500 mg de éster metílico de prostaglandina-A<sub>2</sub> disueltos en 5 ml de piridina se mezclaron a 0°C con 0,25 g de trimetilclorosilano, se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente; se diluyó con éter, se agitó sucesivamente con ácido sulfúrico diluido enfriado con hielo, y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. En tal caso se obtuvieron 550 mg de éster metílico de prostaglandina-A<sub>2</sub>-15-trimetilsililéter en forma de aceite incoloro. El cromatograma en capa delgada (CD) sobre placas de gel de sílice (Merck), agente eluyente éter/hexano (6+4) manifestó una mancha homogénea. Valor R<sub>f</sub> 0,45.

IR: 2958, 2935, 2860, 1730, 1702, 1588, 1250, 970, 880, 842 cm<sup>-1</sup>  
(en cloroformo)

UV (en metanol)  $\lambda_{\max}$  217 nm  $\epsilon = 9900$

c) Una solución de 500 mg de éster metílico de prostaglandina-A<sub>2</sub>-15-tri-para-xilil-sililéter en 30 ml de éter se mezcló con 5 mg de acetato de paladio divalente y se añadieron gota a gota a 0°C 3 ml de una solución etérea de diazometano. Después de 20 minutos se concentró por evaporación en vacío y el producto bruto se purificó por filtración sobre gel de sílice. Con mezclas de hexano/éter se obtuvieron 400 mg de éster metílico de 15 $\alpha$ -tri-para-xilil-sililoxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-



prostadienoico en forma de aceite incoloro. Para la separación del grupo sililéter se agitó durante 16 horas con 10 ml de una mezcla de ácido acético glacial/agua/tetrahidrofurano (65/35/10) a la temperatura ambiente. Tras la concentración por evaporación en vacío se filtró sobre gel de sílice y se obtuvieron con éter 230 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro, idéntico a los productos preparados según los Ejemplos 1a) y 1b).

El éster metílico de prostaglandina- $A_2$ -15-tri-para-xilil-sililéter, utilizado como material de partida, fue preparado del siguiente modo:

1 g de éster metílico de prostaglandina- $A_2$  y 1,80 g de cloruro de tri-para-xilil-sililo en 20 ml de piridina se agitó durante 5 horas a la temperatura ambiente, se diluyó con éter enfriado con hielo, se agitó sucesivamente con ácido sulfúrico diluido enfriado con hielo, y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. El producto bruto se filtró sobre gel de sílice. Con mezclas de hexano/éter se obtuvieron 1,85 g de éster metílico de prostaglandina- $A_2$ -15-tri-para-xilil-sililéter en forma de aceite incoloro.

IR: 3030, 2935, 1730, 1702, 1588, 1510, 972, 825  $\text{cm}^{-1}$  (en cloroformo)

CD: Valor Rf 0,38 (éter/hexano 1+1)

#### Ejemplo 2.

Ester metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-13-  
trans-prostenoico.

a) De modo análogo a los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 (a - c) se obtuvo, a partir de prostaglandina- $A_1$ ,



el compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 3500 (ancha), 2940, 1720, 972  $\text{cm}^{-1}$

CD: Valor Rf 0,49 (éter)

5 b) Se agitó una solución de 705 mg de éster metílico  
de ácido 15 $\alpha$ -tri-para-xilil-sililoxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-  
cis,13-trans-prostadienoico (preparado según el Ejemplo 1 c) en  
20 ml de éster etílico de ácido acético en presencia de 50 mg  
de paladio sobre carbón (al 10%) bajo una atmósfera de hidró-  
10 geno a -20°C hasta una absorción de 23 ml de hidrógeno. La reac-  
ción fue vigilada mediante control por cromatografía en capa  
delgada sobre placas de gel de sílice impregnadas con nitrato  
de plata. Se separó por filtración del catalizador y se concen-  
tró por evaporación en vacío. El residuo oleoso se agitó durante  
16 horas con 15 ml de una mezcla de ácido acético glacial/agua/  
15 tetrahidrofurano (65/35/10) a 30°C, se concentró por evaporación  
en vacío hasta sequedad, y el producto bruto se filtró sobre gel  
de sílice con mezclas de éter/hexano. Se obtuvieron 310 mg del  
compuesto del título en forma de aceite incoloro, idéntico al  
producto obtenido según el Ejemplo 2a).

20 Ejemplo 3.

Ester metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ -metil-  
9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

A partir de 200 mg de éster metílico de 15 $\beta$ -metil-  
prostaglandina-A<sub>2</sub> (véase DT-OS 2.145.600) se obtuvieron según  
25 el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a), 90 mg del compuesto  
del título en forma de aceite incoloro.



IR: 3600, 2950, 1720, 970  $\text{cm}^{-1}$  (en cloroformo)

CD: Valor Rf 0,38 (éter/hexano 8+2)

RMN (DMSO- $d_6$ ):

$\delta$  5,2 - 5,7 (4H,m); 3,61 (3H,s); 2,3 (2H,t); 0,85 (3H,t)

5

Ejemplo 4.

Ester metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ -metil-9-oxo-13-trans-prostenoico

10 A partir de 180 mg de éster metílico de 15 $\beta$ -metil-prostaglandina-A<sub>1</sub> (DT-OS 2.145.600) se obtuvieron según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a), 105 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 2945, 1718, 970  $\text{cm}^{-1}$  (en cloroformo)

CD: Valor Rf 0,40 (éter/hexano 8+2)

Ejemplo 5.

15 Ester metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-16,16-dimetil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

20 A partir de 300 mg de éster metílico de 16,16-dimetil-prostaglandina A<sub>2</sub> (véase DT-OS 2.221.301) se obtuvieron según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a), 240 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

IR: 3500, 2952, 1718, 968  $\text{cm}^{-1}$  (en cloroformo)

CD: Valor Rf 0,53 (éter/hexano 9+1)

RMN (en  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  5,19 - 5,85 (4H); 3,60 (3H,s); 1,10 - 0,70 (9H)

25

Ejemplo 6.

Ester metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-16,16-dimetil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-13-trans-prostenoico



A partir de 180 mg de éster metílico de 16,16-dimetil-prostaglandina-A<sub>1</sub> (véase DT-OS 2.221.301) se obtuvieron según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a), 130 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

5 IR: 3500, 2950, 1720, 970 cm<sup>-1</sup> (en cloroformo)  
CD: Valor Rf 0,54 (éter/hexano 9+1)

Ejemplo 7.

Ester metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-16-fenoxi-5-cis,13-trans-17,18,19,20-tetranorprostadienoico

10 A partir de 220 mg de éster metílico de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-prostaglandina-A<sub>2</sub> (véase DT-OS 2.322.673) se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a), 143 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

15 IR: 3600, 2960, 2935, 1722, 1490, 970 cm<sup>-1</sup> (en cloroformo)  
CD: Valor Rf 0,39 (éter)

Ejemplo 8.

Ester metílico de ácido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

20 y éster metílico de ácido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

25 A una solución de 200 mg de éster metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico (del Ejemplo 1) en 10 ml de metanol se añadió gota a gota a + 5°C una solución de 100 mg de borohidruro de sodio en 10 ml de metanol, se agitó durante 1 hora a 20°C, se concentró en vacío, se mezcló con agua y se extrajo con éter. El extracto en



éter se agitó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. Después de cromatografía sobre gel de sílice con mezclas de éter/hexano se obtuvieron primero 63 mg del compuesto 9 $\alpha$ -hidroxílico en forma de aceite incoloro.

IR: 3600, 2940, 1735, 970  $\text{cm}^{-1}$

y, como componente más polar, 70 mg del compuesto 9 $\beta$ -hidroxílico como aceite incoloro.

IR: 3600, 2940, 1735, 970  $\text{cm}^{-1}$

10 Ejemplo 9.

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 se preparan, a partir de los compuestos con agrupación 9-oxo descritos en los Ejemplos 2 a 7, los siguientes compuestos 9 $\alpha$ - y 9 $\beta$ -hidroxílicos:

15 Ester metílico de ácido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico

Ester metílico de ácido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico

20 Ester metílico de ácido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-15 $\beta$ -metil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

Ester metílico de ácido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-15 $\beta$ -metil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

Ester metílico de ácido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-15 $\beta$ -metil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico

25 Ester metílico de ácido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-15 $\beta$ -metil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico

Ester metílico de ácido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-16,16-dimetil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico



Ester metílico de ácido  $9\beta,15\alpha$ -dihidroxi-16,16-dimetil- $10\alpha,11\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

Ester metílico de ácido  $9\alpha,15\alpha$ -dihidroxi- $10\alpha,11\alpha$ -metilen-16-fenoxi-5-cis,13-trans-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico

5 Ester metílico de ácido  $9\beta,15\alpha$ -dihidroxi- $10\alpha,11\alpha$ -metilen-16-fenoxi-5-cis,13-trans-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico.

Ejemplo 10.

Ester metílico de ácido  $9\alpha$ -acetoxi- $15\alpha$ -hidroxi- $10\alpha,11\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

10 y éster metílico de ácido  $9\beta$ -acetoxi- $15\alpha$ -hidroxi- $10\alpha,11\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico

A una solución de 500 mg de éster metílico de ácido  $15\alpha$ -hidroxi- $10\alpha,11\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico (del Ejemplo 1) en 5 ml de cloruro de metileno anhidro se añadieron 0,5 g de dihidropirano y 10 mg de ácido para-toluenosulfónico, se agitó durante 30 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ , se diluyó con éter, se agitó sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. Se disolvió el producto de reacción en 20 ml de metanol y se añadió gota a gota a  $+5^{\circ}\text{C}$  una solución de 250 mg de borohidruro de sodio en 20 ml de metanol, se agitó durante 60 minutos a  $+25^{\circ}\text{C}$ , a continuación se concentró en vacío, se mezcló con agua y se extrajo con éter.

25 El extracto en éter se agitó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. La mezcla, obtenida de este modo, de los  $9\alpha,9\beta$ -alcoholes se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 16 horas en una mezcla



de 2 ml de piridina y 0,5 ml de anhídrido de ácido acético, se concentró por evaporación en vacío y se agitó el residuo con 8 ml de una mezcla de ácido acético glacial/agua/tetrahidrofurano (65/35/10) durante 4 horas a + 40°C. Tras concentrar en vacío se diluyó con éter, se extrajo varias veces con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró por evaporación en vacío. La mezcla de los compuestos del título se cromatografió sobre 50 g de gel de sílice utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo. En primer término se eluyeron 120 mg del compuesto del título 9 $\alpha$ -acetoxílico en forma de aceite incoloro IR: 3600, 2950, 1740, 970  $\text{cm}^{-1}$  y como componente más polar 114 mg del compuesto 9 -acetoxílico en forma de aceite incoloro IR: 3600, 2950, 1740, 970  $\text{cm}^{-1}$

CD : (éter/hexano 8 + 2)

Compuesto 9 $\alpha$ -acetoxílico valor Rf 0,48

Compuesto 9 $\beta$ -acetoxílico valor Rf 0,41.

Ejemplo 11.

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

250 mg de éster metílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico (del Ejemplo 1) se agitaron durante 5 horas bajo argón a la temperatura ambiente con 18 ml de una solución, que había sido preparada a partir de 450 mg de hidróxido de sodio, 14 ml de metanol y 4 ml de agua. A continuación se vertió sobre salmuera, se extrajo tres veces con éter, la fase acuosa fue ajustada a pH 4 con ácido cítrico,



y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. El extracto en cloruro de metileno fue lavado con salmuera, secado con sulfato de magnesio y concentrado por evaporación en vacío. En tal caso se obtuvieron 220 mg del compuesto del título, totalmente homogéneo según cromatografía en capa delgada, en forma de aceite incoloro.

IR: 3600 - 3200, 2940, 1720 (ancha) 970  $\text{cm}^{-1}$  (en cloroformo)

Ejemplo 12.

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 se obtuvieron, a partir de los esteres metálicos descritos en los Ejemplos 2 a 9, los siguientes ácidos:

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-13-trans-prostenoico, aceite incoloro.

IR: 3600 - 3200, 2940, 1715 (ancha), 970  $\text{cm}^{-1}$

CD: (cloroformo/isopropanol 95+5) valor Rf 0,41

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ -metil-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico, aceite incoloro,

RMN ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 5,2 - 5,8 (4H); 2,25 (2H,t); 0,85 (3H,t)

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ -metil-9-oxo-13-trans-prostenoico, aceite incoloro

CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,42.

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-16,16-dimetil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico, aceite incoloro

IR: 3600 - 3200, 2950, 1715 (ancha), 970  $\text{cm}^{-1}$

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-16,16-dimetil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-13-trans-prostenoico, aceite incoloro



- CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,52  
Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-16-fenoxi-5-cis,13-trans-17,18,19,20-tetranorprostadienoico, aceite incoloro  
IR: 3600 - 3250, 2960, 1720, 1495, 970 cm<sup>-1</sup>
- 5 Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico, aceite incoloro  
CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,31.  
Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico, aceite incoloro
- 10 CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,27  
Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico, aceite incoloro  
RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5,7 - 5,5 (2H); 2,3 (2H, t); 0,85 (3H, t)  
CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,33
- 15 Acido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico, aceite incoloro  
CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,30  
Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-15 $\beta$ -metil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico, aceite incoloro
- 20 CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,32  
Acido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-15 $\beta$ -metil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico, aceite incoloro  
CD (cloroformo/isopropanol 95+5) valor Rf 0,28  
Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-15 $\beta$ -metil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico, aceite incoloro
- 25 CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,32  
Acido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-15 $\beta$ -metil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-13-trans-prostenoico, aceite incoloro



CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,29

Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-16,16-dimetil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico, aceite incoloro

CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,34

5 IR: 3600 - 3200, 2950, 1720 (ancha), 970 cm<sup>-1</sup>

Acido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-16,16-dimetil-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,13-trans-prostadienoico, aceite incoloro

CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,29

10 Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-16-fenoxi-5-cis,13-trans-17,18,19,20-tetranor-prostadienoico, oleoso

IR: 3600 - 3300, 2960, 1270 (ancha), 1490, 970 cm<sup>-1</sup>

Acido 9 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-16-fenoxi-5-cis,13-trans-17,18,19,20-tetranorprostadienoico, aceite viscoso

CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,30.

15 Ejemplo 13.

Acido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-prostanoico

300 mg de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico (preparado según el Ejemplo 11) disueltos en 15 ml de éster etílico de ácido acético fueron agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora con 30 mg de paladio sobre carbón (al 10%) bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar y concentrar por evaporación se cromatografió el residuo sobre gel de sílice. Con mezclas de hexano/acetato de etilo se obtuvieron 190 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

20

25

IR: 3600 - 3200, 2960, 1720 (ancha) cm<sup>-1</sup>

El espectro de RMN no manifestó ningún protón olefínico.



Ejemplo 14.

Acido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-prostenoico

200 mg de ácido 9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-5-cis,  
13-trans-prostadienoico (preparado según el Ejemplo 12) fueron  
5 agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora en 15 ml de  
éster etílico de ácido acético con 20 mg de paladio sobre carbón  
(al 10%) bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de cromatogra-  
fía del residuo de concentración por evaporación sobre gel de  
sílice con mezclas de hexano/acetato de etilo se obtuvieron 140mg  
10 del compuesto del título como aceite incoloro.  
CD (cloroformo/isopropanol 95 + 5) valor Rf 0,33  
El espectro de RMN no manifestó ningún protón olefínico.

Ejemplo 15.

Ester para-fenilfenacílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-  
15 9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

100 mg de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-  
cis,13-trans-prostadienoico (preparado según el Ejemplo 11) se  
agitaron con 35 mg de trietilamina, 95 mg de bromuro de 4-fenil-  
fenacilo en 4 ml de acetona durante 15 horas a la temperatura  
20 ambiente bajo argón. Después de diluir con agua se extrajo con  
éter, se agitó el extracto con salmuera y se concentró por evo-  
poración en vacío. El residuo fue filtrado sobre gel de sílice  
con éter/hexano (1 + 1). En tal caso se obtuvieron 90 mg del  
compuesto del título en forma de masa cética.  
25 CD (éter/hexano 8 + 2) valor Rf 0,48.

De manera análoga, se pueden transformar también todos  
los otros ácidos de prostaglandina descritos en los Ejemplos



precedentes en los correspondientes ésteres para-fenilfenacílicos.

Ejemplo 16.

Ester 4-bifenilílico de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

5  
10  
15  
160 mg de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico (preparado según el Ejemplo 11) disueltos en 20 ml de cloroformo se mezclaron a 0°C con 150 mg de dicitclohexilcarbodiimida. Después de 1 hora se agregaron 1,5 g de para-fenilfenol y 0,75 ml de piridina, se agitó durante 6 horas a la temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno y se agitó sucesivamente con lejía de sosa al 5%, con ácido sulfúrico al 5% y con agua. El residuo de concentración por evaporación se cromatografió sobre gel de sílice con mezclas de éter/hexano, y se obtuvieron 90 mg del compuesto del título en forma de aceite viscoso incoloro

IR: 3600, 2950, 1750, 1485, 970 cm<sup>-1</sup>

20 De manera análoga, se pueden transformar todos los otros ácidos de prostaglandina descritos en los Ejemplos precedentes en los correspondientes ésteres 4-bifenilílicos.

Ejemplo 17.

Sal de tris-(hidroximetil)-aminometano de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

25 A una solución de 100 mg del ácido prostadienoico preparado según el Ejemplo 11 en 15 ml de acetonitrilo se agregaron a 80°C con agitación 0,05 ml de una solución de tris-(hidroximetil)-aminometano (preparación: se disuelven 82,25 g de la base



en 150 ml de agua) y se dejó reposar durante 14 horas a la temperatura ambiente. Se filtró, se trató el residuo con 5 ml de acetonitrilo y se secó en vacío.

5 Se obtuvieron 75 ml del compuesto del título en forma de polvo blanco.

De manera análoga se pueden transformar todos los otros ácidos de prostaglandina descritos en los Ejemplos precedentes en las correspondientes sales de tris-(hidroximetil)-aminometano.

Ejemplo 18.

10 Sal sódica de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico

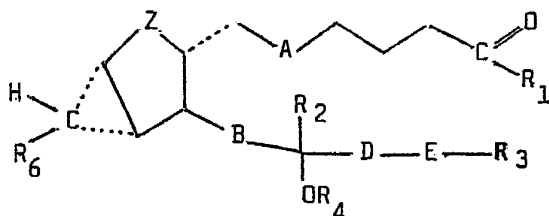
15 A una solución de 174 mg de ácido 15 $\alpha$ -hidroxi-10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-9-oxo-5-cis,13-trans-prostadienoico en 3 ml de metanol se añadieron 42 mg de bicarbonato de sodio disueltos en 1 ml de agua. Después de 30 minutos se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad y se obtuvo el compuesto del título en forma de polvo amorfo.

20 De manera análoga se pueden transformar todos los otros ácidos de prostaglandina descritos en los ejemplos precedentes en las correspondientes sales de sodio.

-- N O T A --

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la preparación de 10 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -metilen-prostaglandinas de la fórmula general I

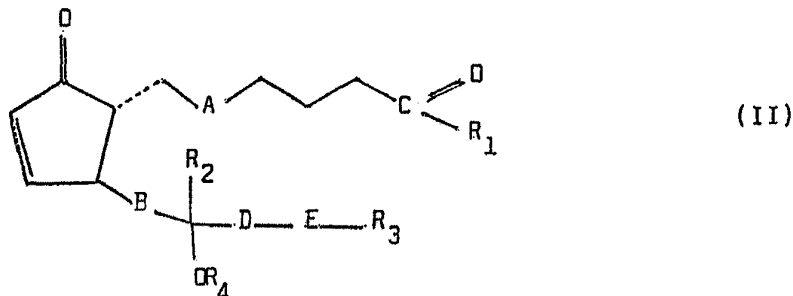


I

en donde  $R_1$  representa una de las agrupaciones  $-OR_5$ ,  $-NHSO_2CH_3$  ó  $-O-CH_2-U-V-$ , en donde  $R_5$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo, arilo o heterocíclico, U significa un enlace directo, un grupo carbonilo o carboniloxi, y V representa un anillo  
5 fenilo sustituido con uno o varios grupos fenilo, grupos alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono o átomos de halógeno, preferiblemente átomos de bromo;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono;  $R_3$  significa un grupo alcoholo, un grupo cicloalcoholo sustituido o no sustituido, un grupo alcoholo de 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramifi-  
10 cada sustituido con arilo eventualmente sustituido, un grupo arilo eventualmente sustituido, un grupo benzodioxol-2-ilo;  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno o un radical éter o acilo; y  $R_6$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo de 1 a  
15 3 átomos de carbono; A significa un grupo  $-CH_2-CH_2$  o un grupo cis- $CH=CH-$ ; B significa un grupo  $-CH_2-CH_2$  o un grupo trans- $CH=CH-$ ; D y E significan conjuntamente un enlace directo; o D significa un grupo alcoholeno de 1 a 5 átomos de carbono de cadena recta o ramificada y E significa un átomo de oxígeno o azufre; y Z  
20 significa un grupo carbonilo o un grupo  $>CH \sim OR_4$ , cuyo radical  $OR_4$  puede estar en posición  $\alpha-$  ó  $\beta-$ ; ; y, caso de que  $R_1$  presente un grupo hidroxilo, sus sales fisiológicamente compatibles con bases, caracterizado porque se somete a metilación a un



compuesto de la fórmula general II



5 en donde A, B, D, E, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen los significados  
arriba indicados, y a continuación, dependiendo del significado  
a fin de cuentas deseado de R<sub>1</sub>, A, B, D, E y Z en el producto  
final, en cualquier orden de sucesión, se saponifica un grupo  
10 l-carboxi esterificado o se esterifica un grupo l-carboxi libre  
y/o se reduce un grupo 9-ceto, y/o se hidrogena un doble enlace  
en posición 5,6 y/o se hidrogena un doble enlace en posiciones  
5,6 y 13,14; y/o se transforma funcionalmente un grupo OH libre;  
10 y/o se pone en libertad un grupo OH modificado funcionalmente;  
y eventualmente se transforma un grupo l-carboxi, con una base,  
en la sal fisiológicamente compatible, y eventualmente se des-  
doblan los racematos.

2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 10 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -metilen-prosta-  
glandinas.

---



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

Madrid, 16 MAR 1976

CARLOS E. ...