



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	449.015	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		18-6-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
589,219	23-6-75	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO 9-OXO RACEMICO O ANTIMERICICO.		
57 SOLICITANTE (ES)		
SYNTEX (USA) INC		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
3401 Hillview Avenue Palo Alto, California 94304, Estados Unidos.		
78 INVENTOR (ES)		
Joseph M. Muchowski, de nacionalidad canadiense y John H. Fried de nacionalidad estadounidense.		
79 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos análogos de prostaglandina racémicos y anti-  
méricos con un grupo difluormetileno unido a las posiciones  
C-11,12 de la molécula y funciones oxigenadas en C-9 y C-15,  
5 que pueden estar además sustituidos en C-15 con un grupo me-  
tilo y procedimientos para la producción de estos compuestos.  
También se incluyen los ésteres alquílicos inferiores de la  
función ácido carboxílico y sus sales farmacéuticamente acep-  
tables. Estos compuestos poseen actividades prostaglandíni-  
cas y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de los ma-  
míferos cuando están indicadas las prostaglandinas.

10

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ciertos nuevos derivados  
de prostaglandina y a procedimientos para su preparación.

15

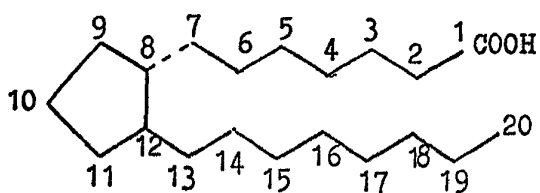
Más especialmente, esta invención se refiere a deri-  
vados de ácido prostanico y prost-5-cis-enoico racémicos y  
antiméricos con un grupo difluormetileno (difluorciclopropi-  
lo) unido a las posiciones C-11,12 y funciones oxigenadas  
en las posiciones C-9 y C-15 de la molécula, que además pue-  
den estar sustituidos en C-15 con un grupo metilo y a proce-  
20 dimientos para la producción de estos compuestos. También  
están incluidos los ésteres alquílicos inferiores de la fun-  
ción ácido carboxílico y sus sales farmacéuticamente acepta-  
bles.

20

25

Clásicamente las prostaglandinas han sido descri-  
tas como ácidos grasos hidroxilados de 20 átomos de carbono  
en la cadena, químicamente relacionados, con el esqueleto  
básico del ácido prostanico:

30



1

5

10

15

Las prostaglandinas con un grupo ceto en la posición C-9 son conocidas como la serie PGE, las que contienen un grupo hidroxilo en lugar del grupo ceto son conocidas como la serie PGF y además son denominadas con un sufijo  $\alpha$  o  $\beta$  para indicar la configuración del grupo hidroxilo en dicha posición. Los compuestos naturales son los compuestos  $9\alpha$ -hidroxilados. Pueden contener diferentes grados de insaturación de la molécula, especialmente en C-5, C-13 y C-17; la insaturación también está indicada por un sufijo. Para una revisión de las prostaglandinas y la definición de las prostaglandinas primarias, véase, por ejemplo, S. Bergström, Recent Progress in Hormone Research 22, pág. 153-175 (1966) y Science 157, pág. 382 (1967) por el mismo autor.

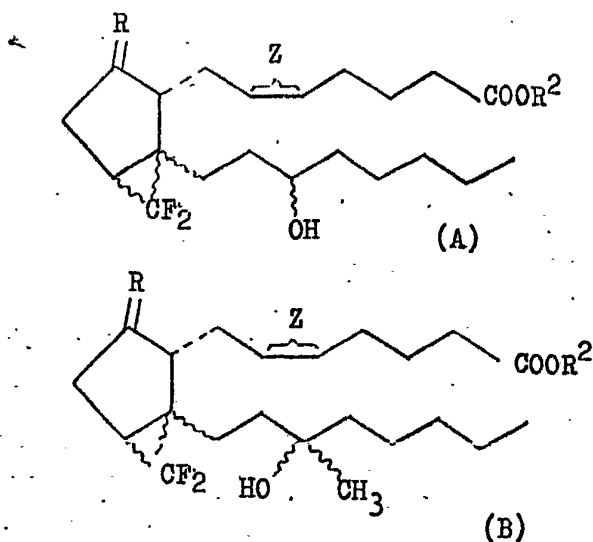
20

25

Debido a la notable gama de propiedades biológicas y farmacológicas presentadas por esta familia de compuestos, se ha centrado un gran interés sobre ellos y la preparación de análogos de dichos compuestos; en consecuencia, hemos descubierto procedimientos y productos intermedios para la preparación de ciertas prostaglandinas modificadas y derivados de las mismas.

30

Los nuevos derivados de prostaglandina de esta invención pueden ser representados por las siguientes fórmulas genéricas:



que comprenden mezclas racémicas y compuestos antiméricos, donde

R es un grupo ceto o  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -hidrógeno;

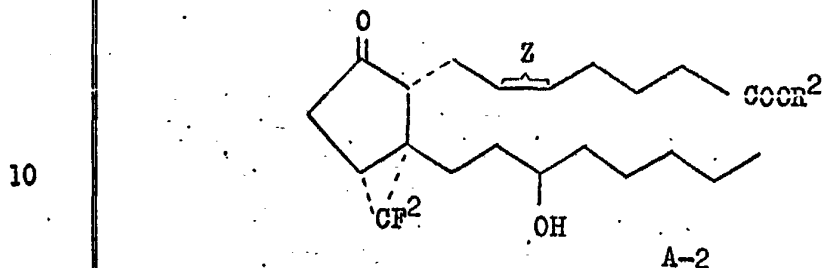
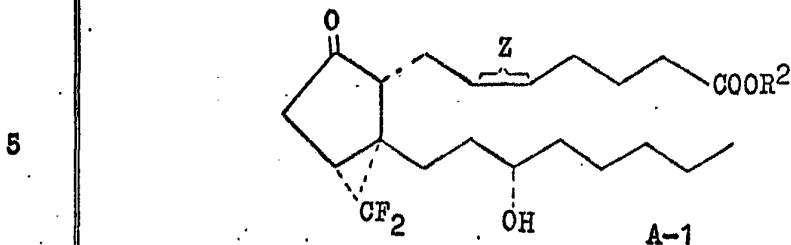
$R^2$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables de compuesto donde  $R^2$  es hidrógeno;

Z representa un enlace saturado o un doble enlace cis y las líneas onduladas ( $\{$ ) indican la configuración  $\alpha$  o  $\beta$  o mezclas de las mismas, con la condición de que cuando la cadena lateral unida a la posición C-12 es  $\beta$ , el grupo difluorometileno en las posiciones C-11,12 es 11 $\alpha$ ,12 $\alpha$  solamente y cuando la cadena lateral unida a la posición C-12 es  $\alpha$ , el grupo difluorometileno en las posiciones C-11,12 es 11 $\beta$ ,12 $\beta$  solamente.

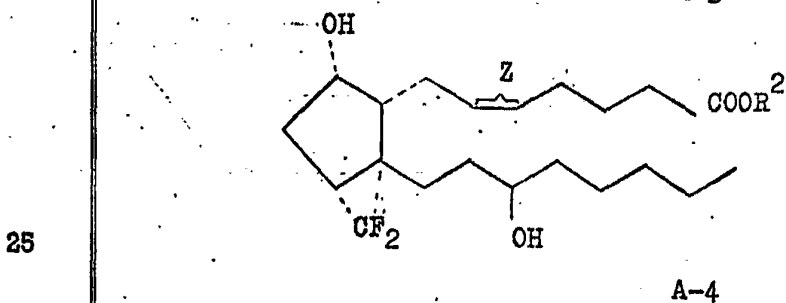
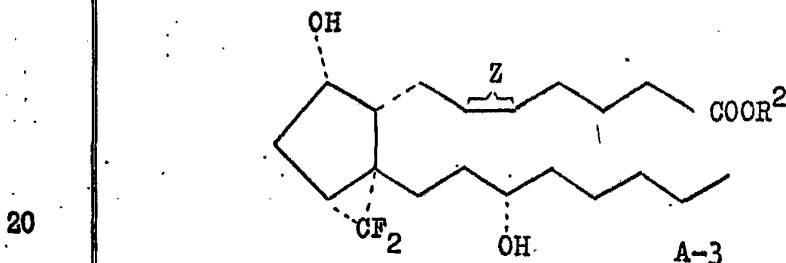
Los compuestos de fórmula (A) anteriores pueden ser representados con más detalle como sigue:

Los compuestos donde R es ceto y la cadena lateral unida a la posición C-12 es  $\beta$ , pueden ser representados por

1 las fórmulas subgenéricas:

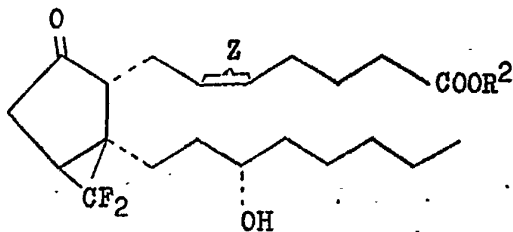


15 Los compuestos donde R es  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -hidrógeno y la cadena lateral unida a la posición C-12 es  $\beta$ , pueden ser representados por las fórmulas subgenéricas:



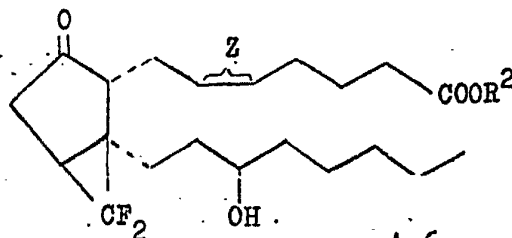
30 Los compuestos donde R es ceto y la cadena lateral unida a la posición C-12 es  $\alpha$ , pueden ser representados por las fórmulas subgenéricas:

1



5

A-5

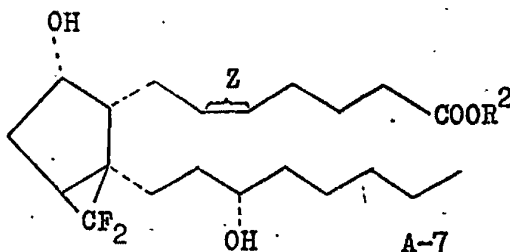


10

A-6

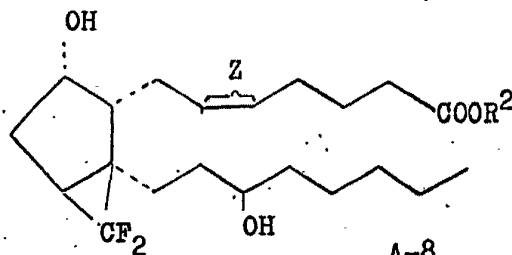
Los compuestos donde R es  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -hidrógeno y la cadena lateral unida a la posición C-12 es  $\alpha$ , pueden ser representados por las fórmulas subgenéricas:

15



20

A-7



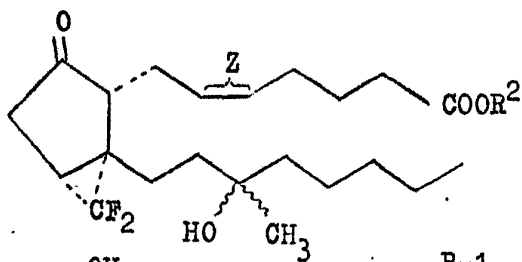
25

A-8

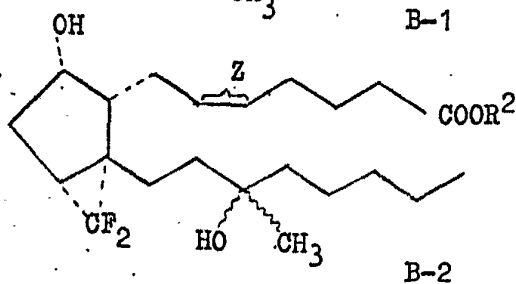
Los compuestos de fórmula (B) anterior donde la cadena lateral unida a la posición C-12 es  $\beta$ , pueden ser representados por las siguientes fórmulas subgenéricas:

30

1



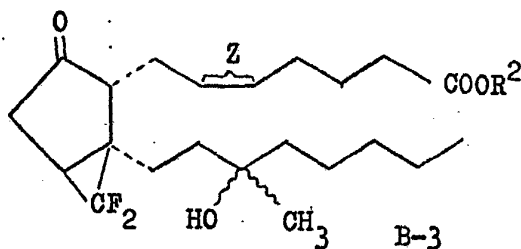
5



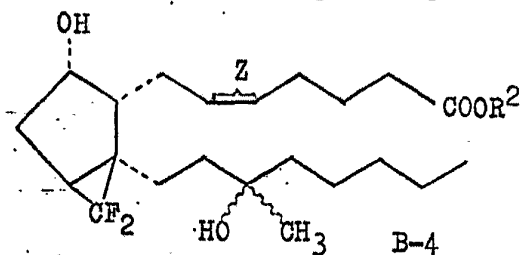
10

mientras que los compuestos de fórmula (B) donde la cadena lateral unida a la posición C-12 es  $\alpha$ , pueden ser representados por las siguientes fórmulas subgenéricas:

15



20



25

Las líneas de puntos mostradas en las fórmulas anteriores y en las fórmulas siguientes indican que los sustituyentes se encuentran en configuración  $\alpha$ , es decir, por debajo del plano del anillo de ciclopentano; los enlaces de línea continua indican que los sustituyentes se encuentran en configuración  $\beta$ , es decir, por encima del plano del ani-

30

1 llo de ciclopentano.

5 La insaturación en C-5 en los derivados de ácido prostenoico de esta invención (Z = doble enlace) tiene la misma configuración que en las prostaglandinas naturales de las series E y F, es decir, la configuración cis.

10 Los compuestos de fórmulas A-1, A-2, A-3, A-4, B-1 y B-2 tienen la cadena lateral en C-8 en la configuración  $\alpha$  y la cadena lateral en C-12 en la configuración  $\beta$ ; por lo tanto, las cadenas laterales son trans con respecto al núcleo de ciclopentano, como en las prostaglandinas naturales, mientras que los compuestos de fórmulas A-5, A-6, A-7, A-8, B-3 y B-4 tienen la cadena lateral en C-12 en la configuración  $\alpha$ , es decir, las cadenas laterales son ( $\alpha, \alpha$ ) cis con respecto al núcleo de ciclopentano.

15 Estos nuevos compuestos poseen varios centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en forma racémica (ópticamente inactiva) así como en cualquiera de las dos formas enantioméricas, ópticamente activas. Las mezclas racémicas están abarcadas por cada una de las fórmulas (A-1 a B-4) antes descritas y sus imágenes en el espejo.

20 Para mayor sencillez, solamente será descrito un antímero de cada pareja en la siguiente descripción y en las reivindicaciones; sin embargo, se sobreentiende que las imágenes en el espejo para las mezclas racémicas y los antímeros individuales también están comprendidos dentro de la invención.

25 Cuando los compuestos de esta invención son mezclas racémicas, se obtienen a partir de racematos mientras que cuando los compuestos de la invención son antímeros individuales de los compuestos, son preferiblemente obtenidos a

30

1 partir del antímero individual apropiado.

5 El uso del símbolo "R" o "S" precediendo a un sustituyente designa la estereoquímica absoluta de ese sustituyente de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog { véase Cahn y colaboradores, Angew. Chem. Inter. Edit. Vol. 5, pág. 385 (1966), errata pág. 511; Cahn y colaboradores, Angew. Chem., Vol. 78, pág. 413 (1966); Cahn & Ingold, J. Chem. Soc., (Londres), 1951, pág. 612; Cahn y colaboradores, Experientia, Vol. 12, pág. 81 (1956); Cahn, J. Chem. Educ., Vol. 41, pág. 116 (1964)}. Debido a la interrelación del sustituyente designado con los otros sustituyentes en el compuesto con prefijos  $\alpha$  o  $\beta$ , la designación de la configuración absoluta de un sustituyente fija la configuración absoluta de todos los sustituyentes en el compuesto y, por lo tanto, la configuración absoluta del compuesto como un todo.

15 Los compuestos antiméricos de fórmulas A-1, A-2, A-5, A-6, B-1 y B-3 son denominados 8R-antímeros mientras que los compuestos antiméricos de fórmulas A-3, A-4, A-7, A-8, B-2 y B-4 son denominados 8S-antímeros.

20 El sistema de numeración y la nomenclatura estereoquímica aquí utilizados para los compuestos de esta invención son la numeración y la nomenclatura estereoquímica aceptadas en este campo { véase Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids, Vol. IX, Parte 2, págs. 233-236 (1968), Pergamon Press, New York, y J. Lipids Research, Vol. 10, págs. 316 a 319 (1969)}. La configuración para la cadena lateral alquílica en C-12 está indicada solamente en los casos donde dicha cadena está unida en configuración  $\alpha$  al anillo de ciclopentano, es decir, en la configuración opuesta a la configuración de las prostaglandinas naturales.

25

30

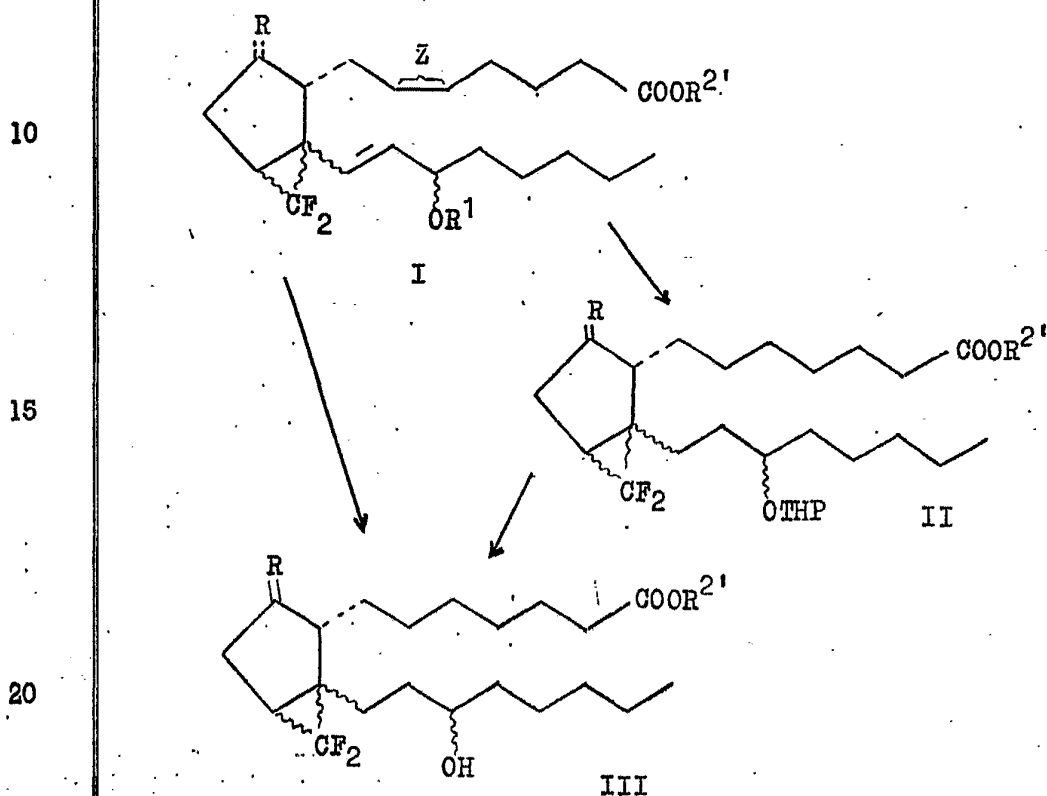
1 El término "alquilo inferior" en el sentido utiliza-  
do aquí se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados  
que contienen de 1 a 4 átomos de carbono inclusive, v.g. me-  
tilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo y  
5 similares. El grupo alquilo inferior preferido es metilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se  
refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas y  
farmacéuticamente aceptables, entre las que se encuentran  
bases orgánicas y bases inorgánicas. Las sales derivadas de  
10 las bases inorgánicas son las sales de sodio, potasio, litio  
amonio, calcio, magnesio, ferrosas, cinc, cobre, manganeso,  
aluminio, férricas, mangánicas y similares. Son especialmen-  
te preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y  
magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas  
15 y farmacéuticamente aceptables son las sales de aminas pri-  
marias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas tales  
como las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y re-  
sinas básicas cambiadoras de ión, tales como isopropilamina,  
trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina,  
20 etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol,  
trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína,  
hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina,  
metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina,  
N-etilpiperidina, resinas poliamínicas y similares. Son ba-  
ses orgánicas no tóxicas especialmente preferidas la isopro-  
25 pilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina,  
colina y cafeína.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden ser  
obtenidos por varios métodos, como se describe más adelan-  
te con detalle.  
30

1 Así, los compuestos de fórmula (A) donde Z es un  
enlace saturado pueden ser preparados por hidrogenación ca-  
talítica de los correspondientes ácidos  $\Delta^5$ -prostenoicos o  
5  $\Delta^{5,13}$ -prostadienoicos o derivados de los mismos, como ilus-  
tra la siguiente secuencia global de reacciones:

Secuencia A



25 donde R, Z y las líneas onduladas ({} ) son los definidos an-  
teriormente;

$R^{2'}$  es hidrógeno o alquilo inferior, especialmente metilo;

$R^1$  es hidrógeno o tetrahidropiraniilo y

THP es tetrahidropiraniilo.

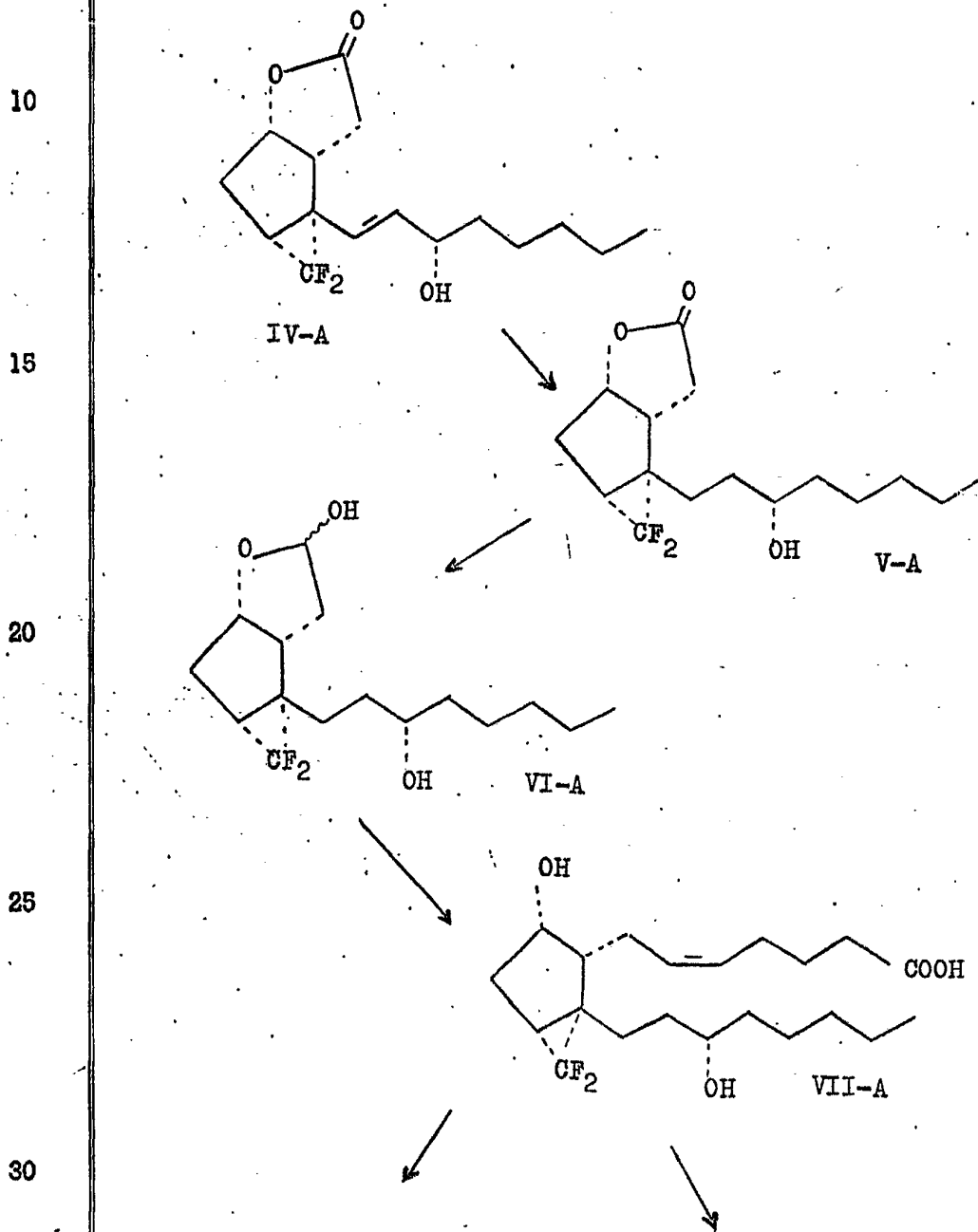
30 En la puesta en práctica del procedimiento antes  
indicado, un compuesto racémico o antimérico de fórmula I se

1            somete a hidrogenación catalítica, en presencia de un cata-  
              lizador de hidrogenación de paladio o platino, empleando pre-  
              feriblemente paladio al 5 % o 10 % en carbón como cataliza-  
5            dor, en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura com-  
              prendida entre unos 0° y unos 40°C, preferiblemente a la tem-  
              peratura ambiente (alrededor de 25°C) y a la presión atmos-  
              férica o bajo una ligera presión. Se deja que la hidrogena-  
              ción transcurra hasta que se ha consumido un mol de hidró-  
10            geno, en el caso de utilizar un compuesto monoinsaturado  
              (I, Z = enlace saturado) como material de partida, o dos mo-  
              les de hidrógeno cuando se parte de ácidos prostadienicos  
              (I, Z = doble enlace), para producir los compuestos satura-  
              dos de fórmulas II o III, de acuerdo con el material de parti-  
15            da utilizado. Cuando la hidrogenación es completa, se sepa-  
              ra el catalizador por filtración y el producto se aísla del  
              filtrado por medios convencionales, por ejemplo, evaporación  
              del disolvente, preferiblemente a presión reducida, seguido  
              de purificación del residuo por cromatografía. Típicamente,  
20            se utiliza alrededor de 5 a 20 % en peso del catalizador pe-  
              ro esta cantidad no es crítica ya que también se obtiene bue-  
              nos resultados cuando se emplean proporciones mayores o me-  
              nores. Los disolventes orgánicos inertes adecuados para esta  
              reacción son el metanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano,  
              dioxano y similares. Los compuestos saturados de fórmula II,  
25            obtenidos cuando se utiliza un derivado 15-tetrahidropirani-  
              oxi como material de partida (I, R<sup>1</sup> = tetrahidropirani-  
              lo), se someten a una hidrólisis ácida suave, v.g. tratamiento  
              con ácido acético acuoso, empleando especialmente ácido acé-  
              tico acuoso al 65 %, a la temperatura ambiente o calentando  
30            ligeramente, v.g. a unos 40°C, durante un periodo de tiempo

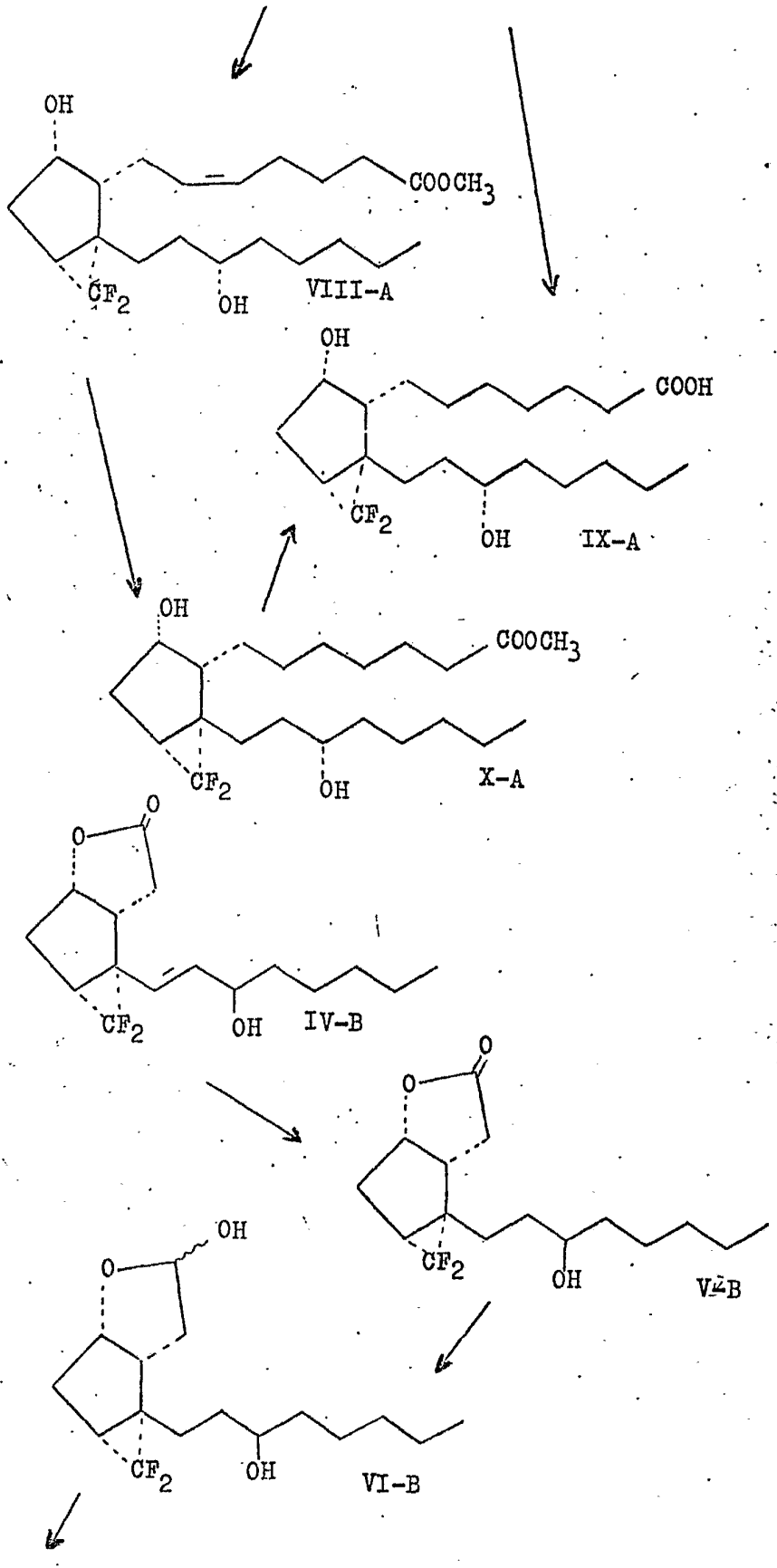
1 del orden de 6 a 24 horas, para dar también los compuestos de fórmula III.

5 Los compuestos 9 $\alpha$ -hidroxi de fórmula (A), tanto saturados como 5-cis-insaturados, pueden ser obtenidos por el siguiente procedimiento en el que, para mayor claridad, se describen las cuatro formas isoméricas posibles:

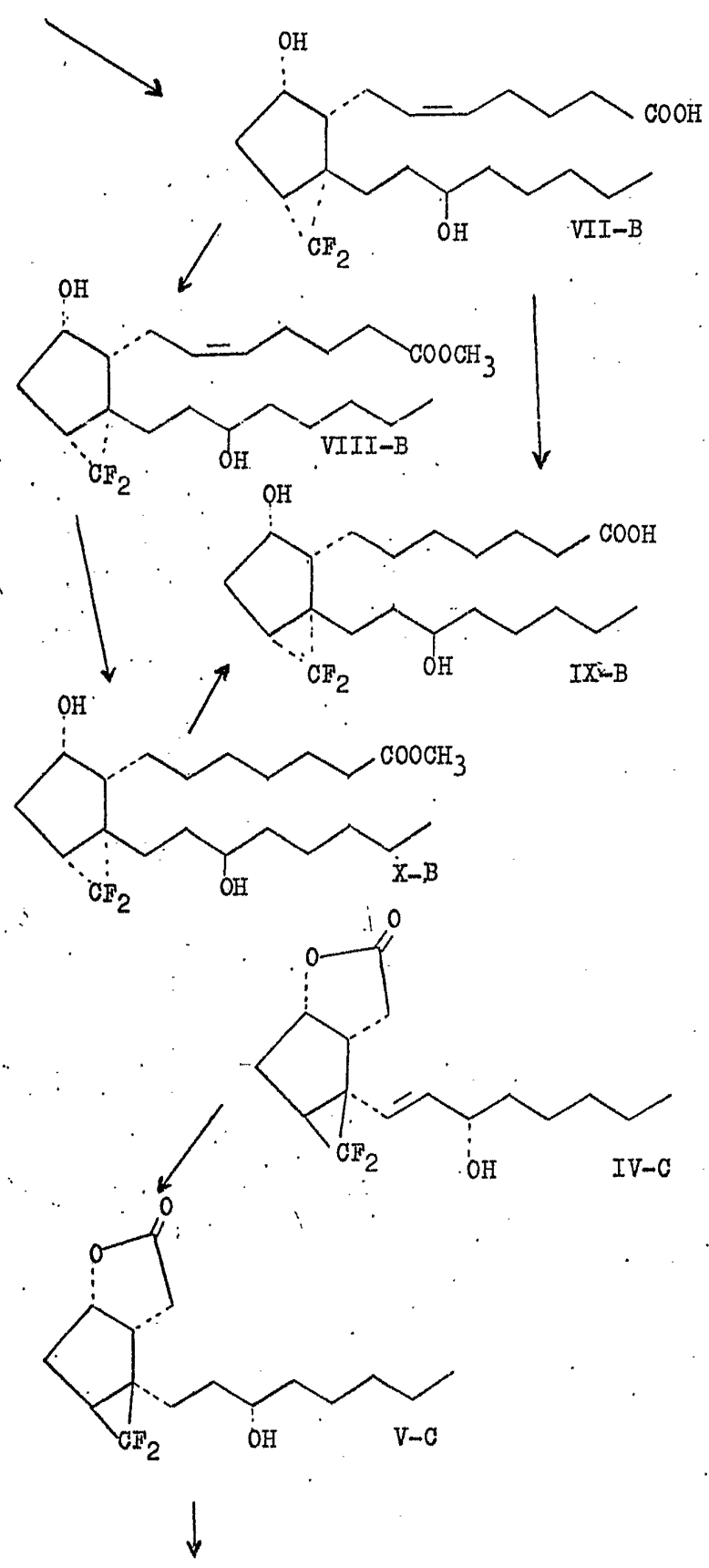
Secuencia B



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



1

5

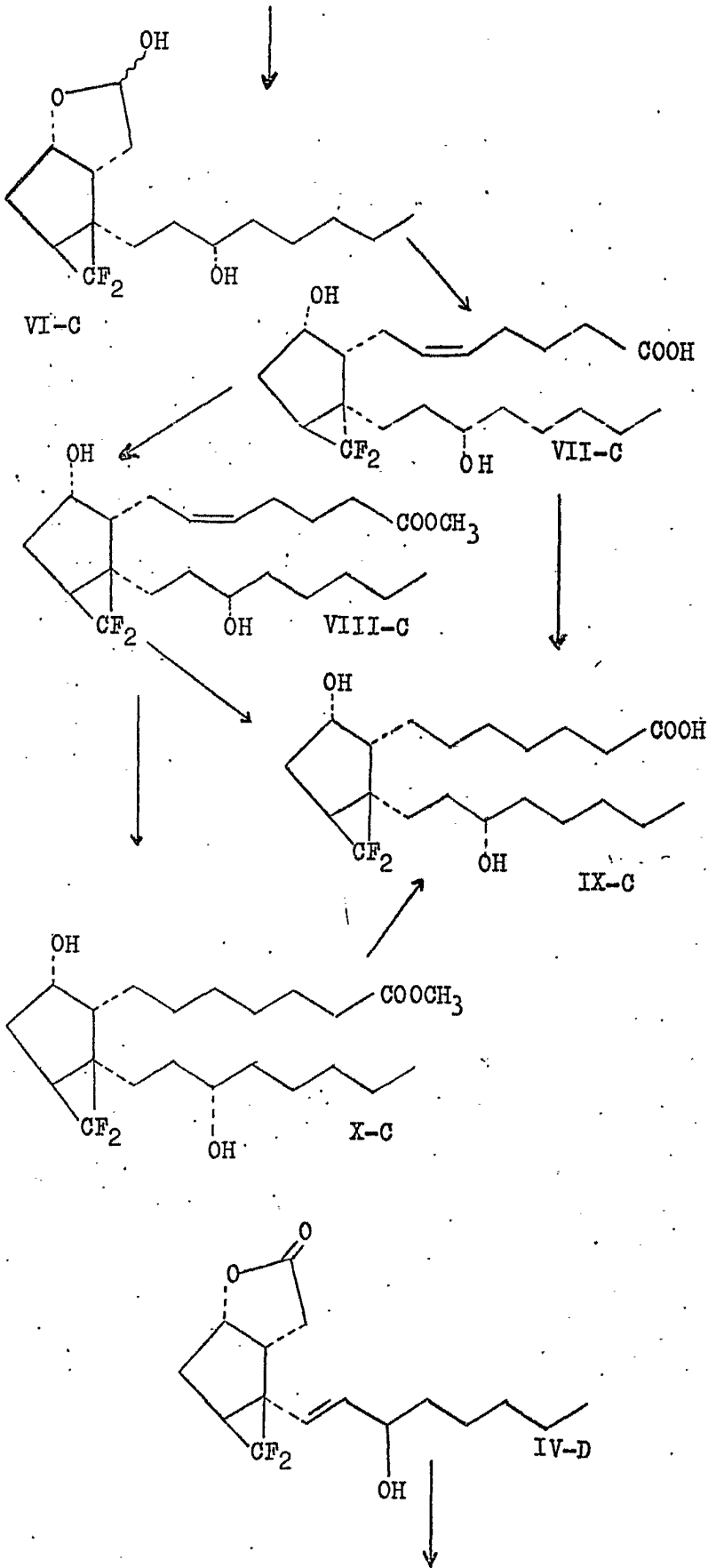
10

15

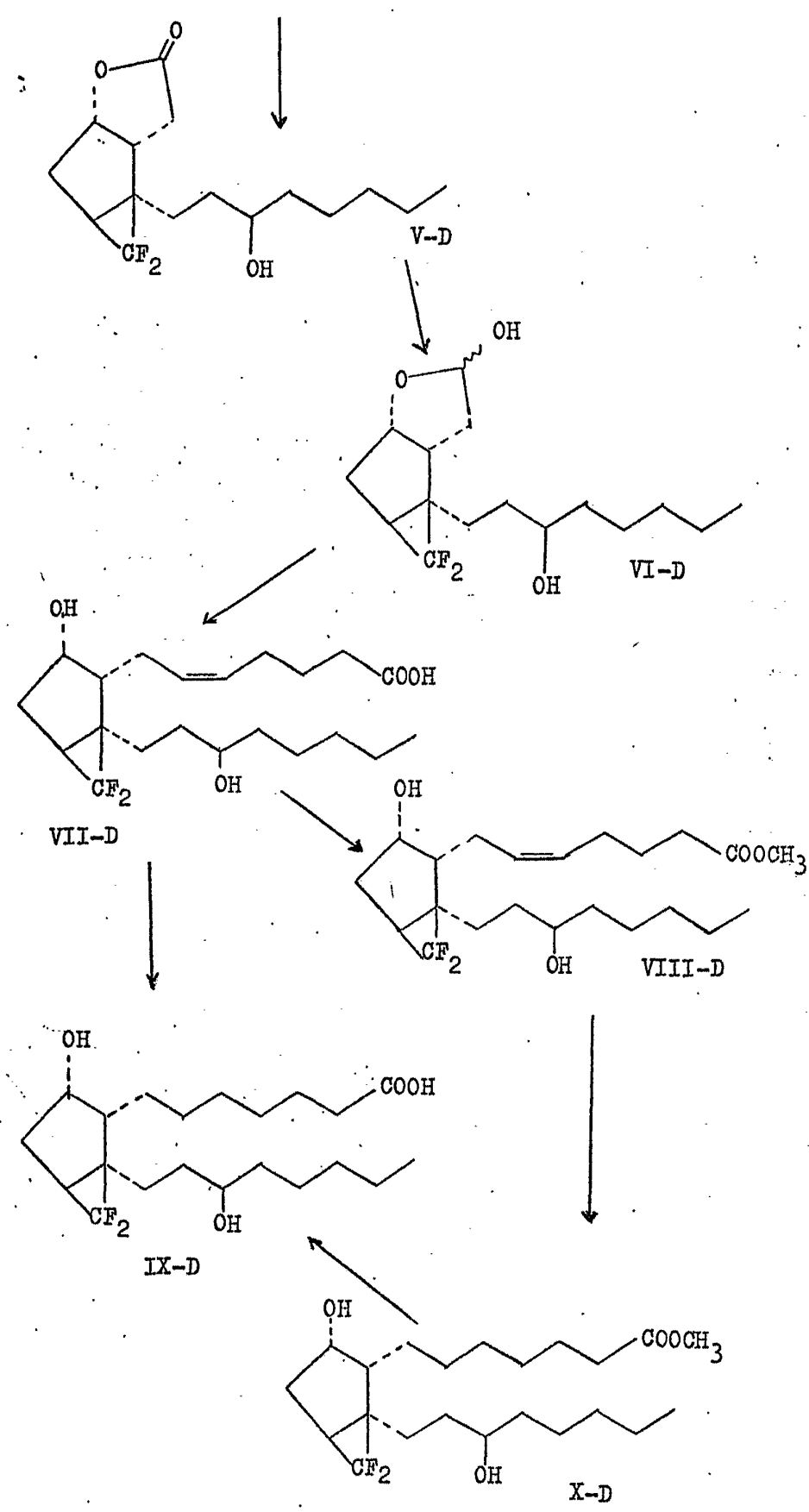
20

25

30



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



1 En la puesta en práctica del procedimiento antes des-  
crito, cuando se aplica a la obtención de compuestos 11a, 12a-  
difluormetilen-15a-hidroxi, el material de partida, es de-  
cir, 1,2'-lactona de ácido { 2'a-hidroxi-4'a,5'a-difluorme-  
5 tilen-5'β-(3"α-dihidroxi oct-1"(t)-en-1"-il)ciclopent-1'a-il }  
acético (IV-A, racémico o 1'S-antimérico) se somete a hidro-  
genación en presencia de níquel Raney como catalizador, en  
un disolvente orgánico inerte adecuado, empleando especial-  
mente metanol como disolvente, para producir el correspon-  
10 diente compuesto saturado de fórmula V-A.

El lactol racémico ó 1'S-antimérico de fórmula VI-A  
puede ser preparado por reducción de la lactona saturada de  
fórmula V-A con alrededor de 1,1 a 3 equivalentes molares  
de hidruro de di-isobutilaluminio en un disolvente orgánico  
15 inerte adecuado. Típicamente, la reducción se lleva a cabo  
a unos -70°C, durante un corto período de tiempo, del or-  
den de unos 3 a unos 10 minutos, empleando preferiblemente  
alrededor de 1,8 a 2 equivalentes molares del hidruro de di-  
isobutilaluminio. Los disolventes orgánicos inertes adecua-  
dos para esta reacción son, por ejemplo, los hidrocarburos  
20 aromáticos como tolueno o xileno.

Los derivados de ácido prostenoico racémicos u  
8S-antiméricos de fórmula VII-A pueden ser preparados por  
condensación del lactol crudo racémico o 1'S-antimérico  
25 VI-A con el reactivo de Wittig derivado de ácido 5-trifenil-  
fosfoniopentanoico y dimetilsulfinilcarbanida potásica en  
solución en dimetilsulfóxido.

Esta reacción se lleva a cabo en condiciones anhi-  
dras durante unas 2 a 24 horas, a temperaturas comprendidas  
30 aproximadamente entre 15 y 50°C, de preferencia alrededor de

1 la temperatura ambiente. Preferiblemente esta condensación  
se realiza en atmósfera inerte, v.g. en atmósfera de argon  
o nitrógeno. Típicamente, el ácido trifenilfosfoniopentanoico  
5 se utiliza en una proporción que oscila aproximadamente  
entre 2 y 5 moles por mol de lactol de partida VI-A y la cantidad  
de dimetilsulfinilcarbanida potásica varía entre alrededor de 2 y 10 moles. En las realizaciones preferidas,  
se utilizan 2,5 equivalentes molares del reactivo ácido y  
10 5 equivalentes molares del reactivo carbanida por mol de  
lactol. El producto se obtiene en forma de sal potásica, soluble  
en agua, que puede ser convertida en el ácido libre por acidulación  
con ácido oxálico u otro ácido débil, a pH aproximadamente 5, seguido de extracción y evaporación convencionales. Preferiblemente, el derivado de prostaglandina  
15 (VII-A) es purificado de nuevo por cromatografía en capa fina.

El ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico puede ser preparado por el procedimiento descrito por R. Greenwald y colaboradores en J. Org. Chem., 28, 1128 (1963), a partir de  
20 ácido 5-bromopentanoico y trifenilfosfina en acetonitrilo. La dimetilsulfinilcarbanida potásica puede ser obtenida a partir de hidruro potásico y dimetilsulfóxido, agitando la mezcla a la temperatura ambiente hasta que cesa el desprendimiento de gas. En general, se prefiere preparar estos reactivos inmediatamente antes de la reacción con el lactol de fórmula VI-A.

25 Alternativamente, puede utilizarse dimetilsulfinilcarbanida sódica.

30 La esterificación convencional del compuesto racémico u 8S-antimérico de fórmula VII-A con diazometano etéreo

1 da lugar al éster metílico (VIII-A) que, por hidrogenación  
en presencia de un catalizador de paladio, empleando preferi-  
blemente paladio al 5 % en carbón como catalizador, en un di-  
solvente orgánico inerte adecuado, v.g. metanol, etanol, ace-  
5 tato de etilo y similares, utilizando especialmente acetato  
de etilo como disolvente, produce el éster metílico saturado  
racémico u 8S-antimérico de fórmula X-A. Esta hidrogenación  
catalítica también puede realizarse empleando el ácido li-  
bre de fórmula VII-A (racémico u 8S-antimérico) como mate-  
10 rial de partida, para producir el compuesto racémico u 8S-  
antimérico de fórmula IX-A.

Alternativamente, el ácido libre (IX-A) puede ser  
obtenido por saponificación convencional del éster metílico  
(X-A) con una base, es decir, por tratamiento con un hidró-  
15 xido metálico alcalino o un carbonato metálico alcalino, en  
un alcohol alifático inferior acuoso.

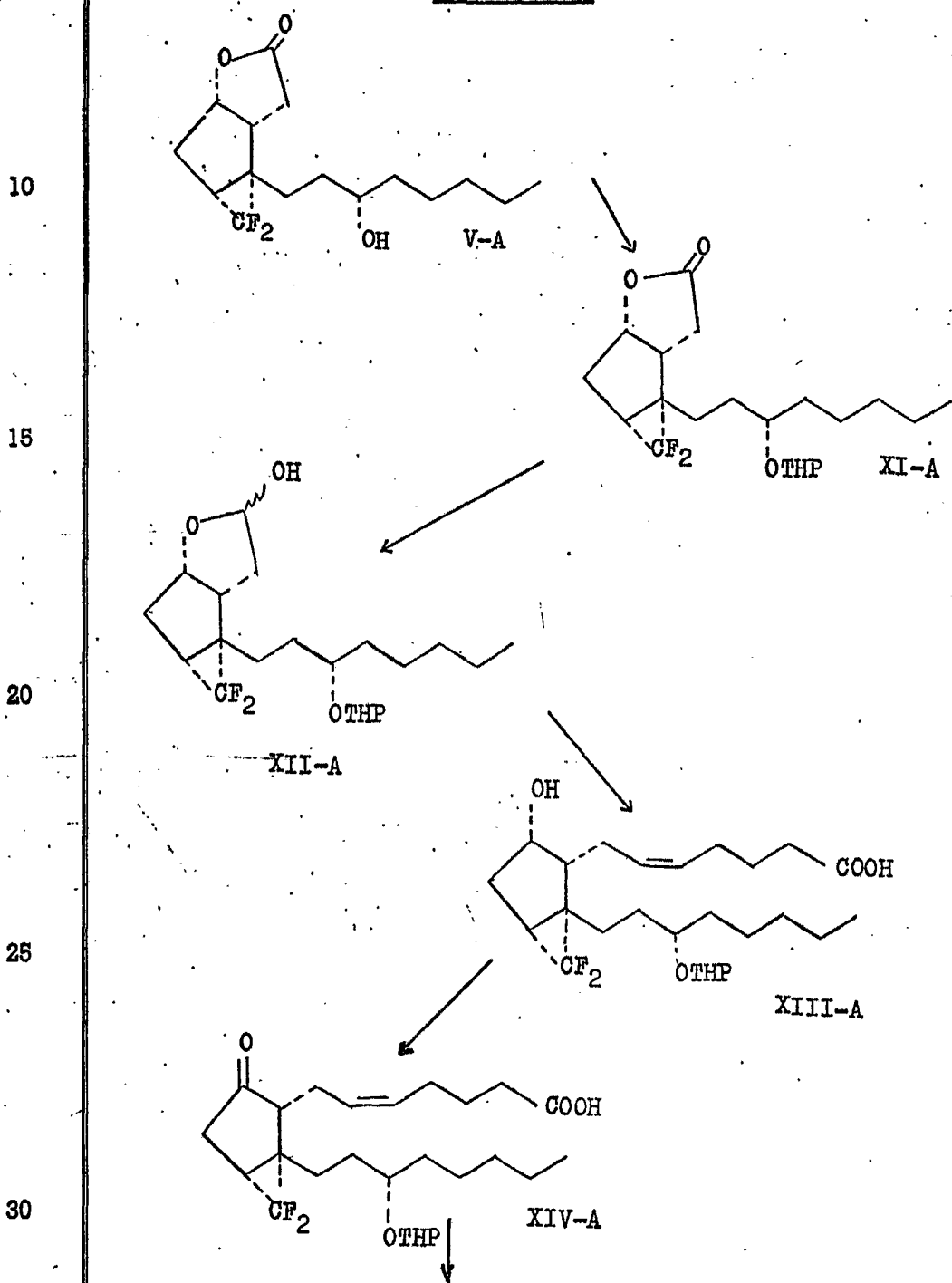
Quando el procedimiento antes descrito (desde IV-A  
a X-A) se realiza utilizando el compuesto isomérico con el  
grupo hidroxilo en la configuración  $\beta$  como material de partida  
20 (IV-B), se obtienen en todas y en cada una de las etapas del  
procedimiento el correspondiente derivado racémico u 8S-an-  
timérico 15 $\beta$ -sustituído (numeración de las prostaglandinas)  
(V-B a X-B).

Análogamente, cuando se parte de los compuestos ra-  
cémicos o 1'S-antiméricos con el grupo difluormetileno en  
orientación  $\beta$  y el grupo hidroxilo en orientación  $\alpha$  (IV-C),  
se obtienen en todas y cada una de las etapas del procedimien-  
to los correspondientes compuestos racémicos o antiméricos  
25 (V-C a X-C). Asimismo, partiendo del compuesto de fórmula  
30 IV-D, se obtienen en todas y cada una de las etapas del

1 procedimiento los correspondientes compuestos racémicos o  
antiméricos (V-D a X-D).

5 Los compuestos racémicos y 8R-antiméricos 9-ceto-  
5-insaturados de fórmula (A) pueden ser preparados mediante  
las siguientes secuencias de reacción:

Secuencia C



1

5

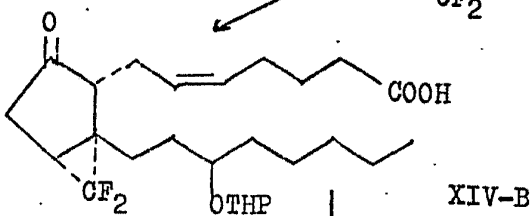
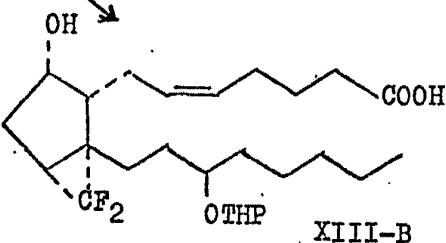
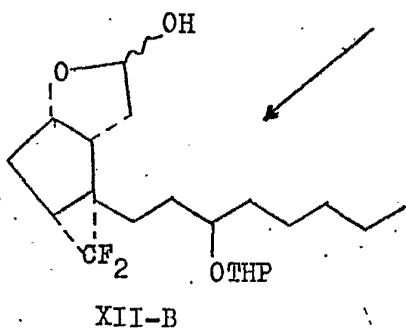
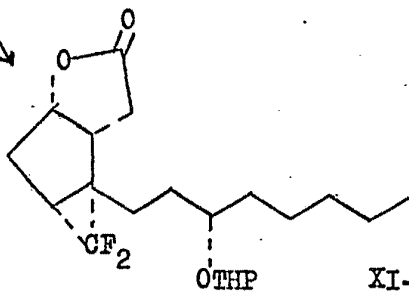
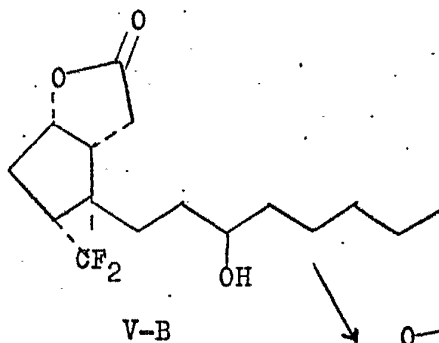
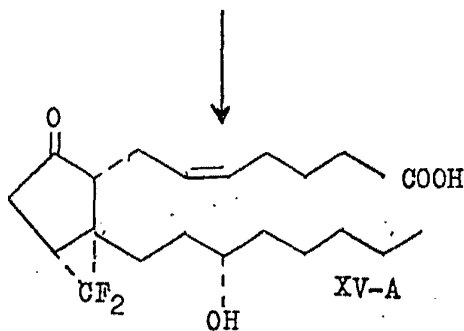
10

15

20

25

30



1

5

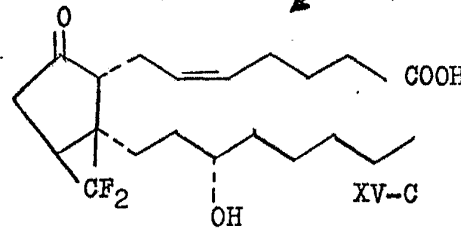
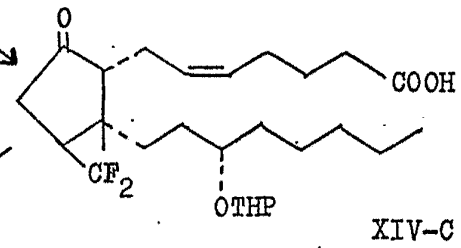
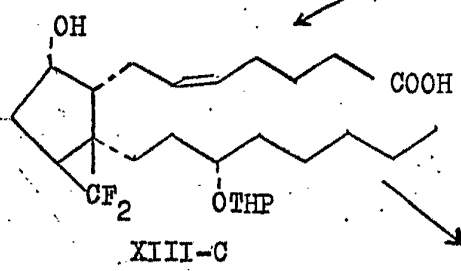
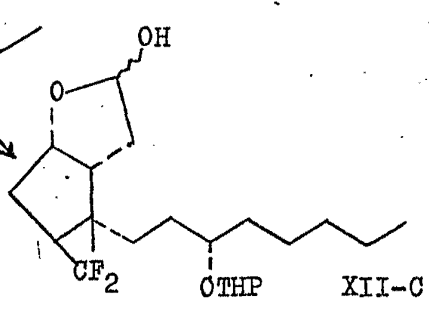
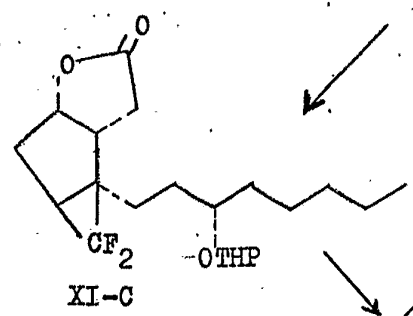
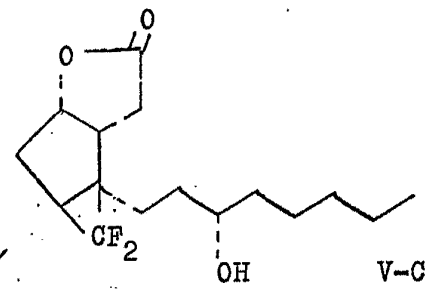
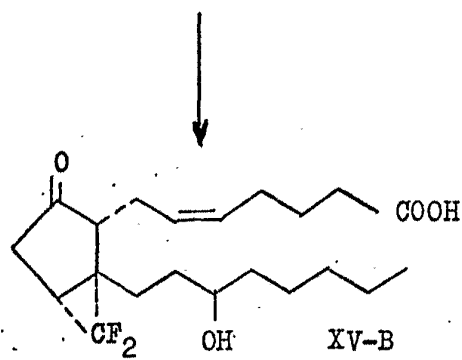
10

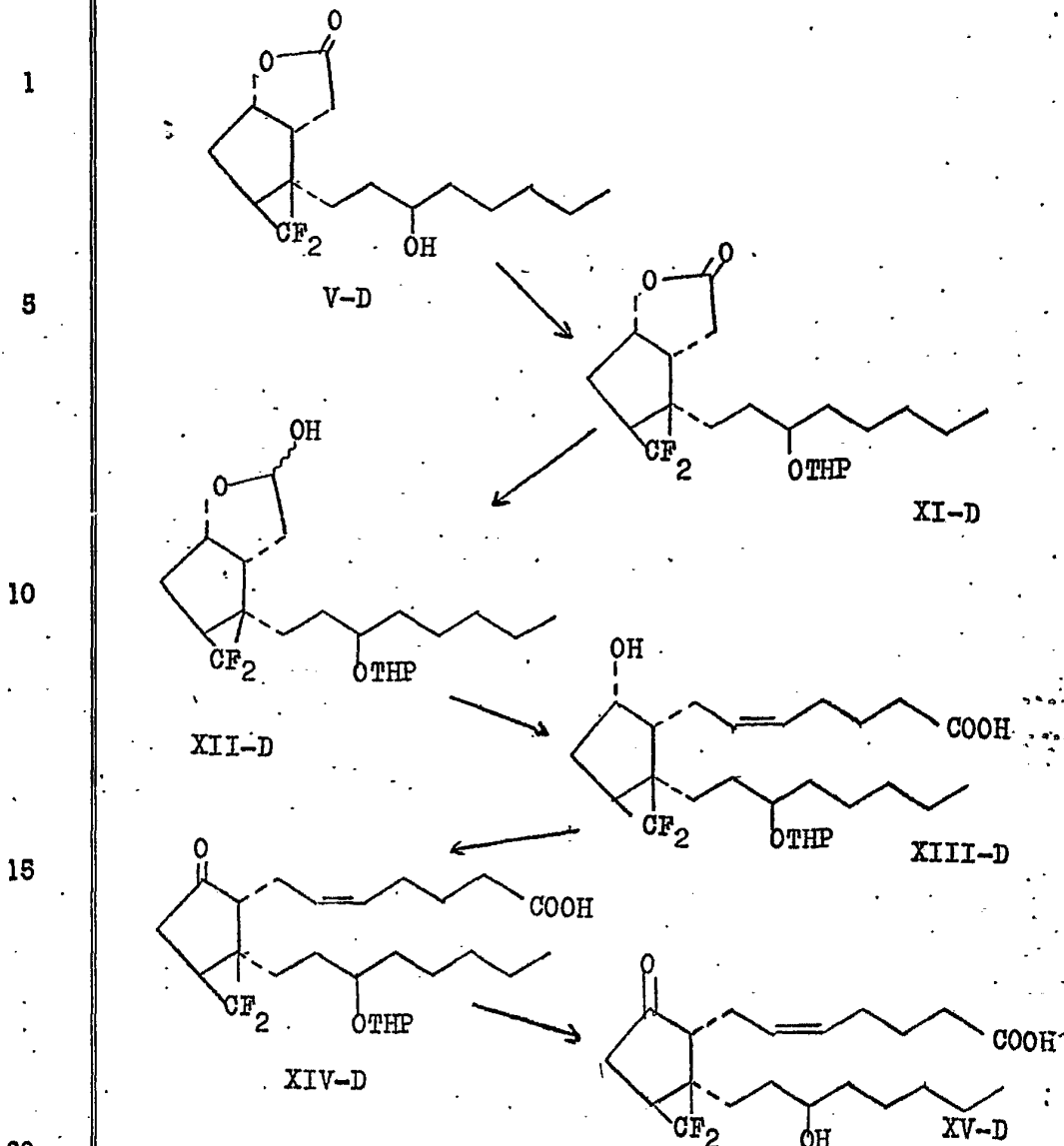
15

20

25

30





Para mayor claridad, se describen las cuatro formas isoméricas posibles.

Refiriéndonos a la secuencia anterior aplicada a la obtención de compuestos 11a, 12a-difluorometilen-15a-hidroxi, la lactona saturada de fórmula V-A (racémica o antimérica), preparada como se describe en la secuencia B, es eterificada con dihidropirano en solución en cloruro de metileno, en presencia de cantidades catalíticas de un catalizador ácido, v.g. ácido p-toluensulfónico, en condiciones anhidras, para producir el derivado tetrahidropiranioloxi de fórmula

25

30

1 XI-A. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a la tempe-  
ratura ambiente durante un corto periodo de tiempo, del or-  
den de 5 a 30 minutos, empleando preferiblemente alrededor  
5 de 2,5 equivalentes molares del reactivo. El compuesto así  
obtenido se reduce al lactol (XII-A) que a su vez se con-  
densa con el reactivo de Wittig derivado del ácido 5-trife-  
nilfosfoniopentanoico y dimetilsulfinilcarbanida potásica,  
como se ha descrito antes con detalle al tratar de la se-  
cuencia B (V-A → VI-A → VII-A) para producir el compuesto  
10 de ácido 5-cis-prostenoico racémico u 8S-antimérico de fór-  
mula XIII-A.

Por oxidación del compuesto XIII-A con ácido crómico,  
empleando especialmente una solución 8N de ácido crómico en  
acetona y en medio de ácido sulfúrico (reactivo de Jones),  
15 se obtiene el compuesto racémico u 8R-antimérico de fórmula  
XIV-A. Esta reacción se efectúa a temperatura baja, es decir,  
entre unos  $-20^{\circ}$  y  $0^{\circ}$ C, durante un periodo de tiempo de unos  
30 minutos a 2 horas, empleando alrededor de 1,1 equivalen-  
tes molares del reactivo por mol de compuesto de partida.  
20 Otros reactivos de ácido crómico también son prácticos, v.g.  
el complejo de trióxido de cromo y dipiridina (reactivo de  
Collins).

El grupo tetrahidropiranioloxi se hidroliza después  
mediante tratamiento ácido suave, es decir, por tratamiento  
25 con ácido acético diluido como ácido acético acuoso al 65 %,   
aproximadamente a la temperatura ambiente o calentando lige-  
ramente, durante 18 a 50 horas, para producir el compuesto  
racémico u 8R-antimérico de fórmula XV-A.

30 Cuando la secuencia de reacción antes descrita (V-A

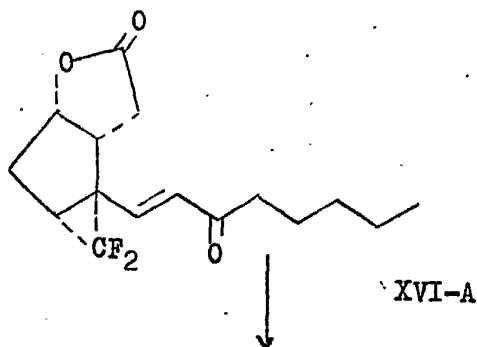
1 a XV-A) se lleva a cabo empleando el compuesto isomérico con  
el grupo hidroxilo en la configuración  $\beta$  como material de par-  
tida (V-B), se obtiene en todas y cada una de las etapas  
5 del procedimiento el correspondiente derivado  $15\beta$ -sustitui-  
do (numeración de las prostaglandinas) (XI-B a XV-B).

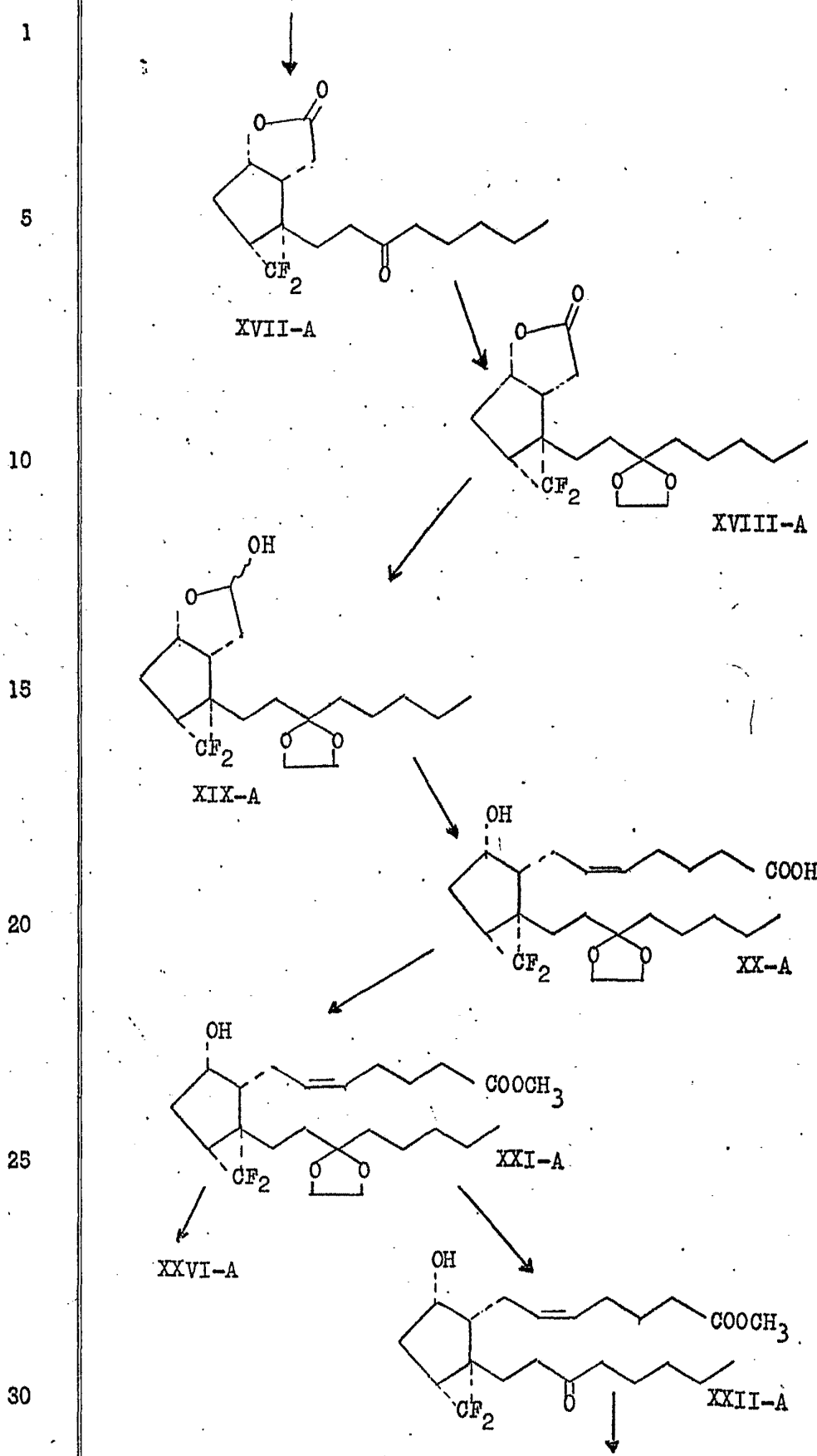
Análogamente, cuando se parte de los compuestos ra-  
cémicos o antiméricos con el grupo difluormetileno en la  
orientación  $\beta$  y el grupo hidroxilo en la orientación  $\alpha$  o  $\beta$   
(V-C) o (V-D), respectivamente, se producen en todas y en  
10 cada una de las etapas del procedimiento los correspondientes  
compuestos racémicos o antiméricos (XI-C a XV-C) y (XI-D a  
XV-D), respectivamente.

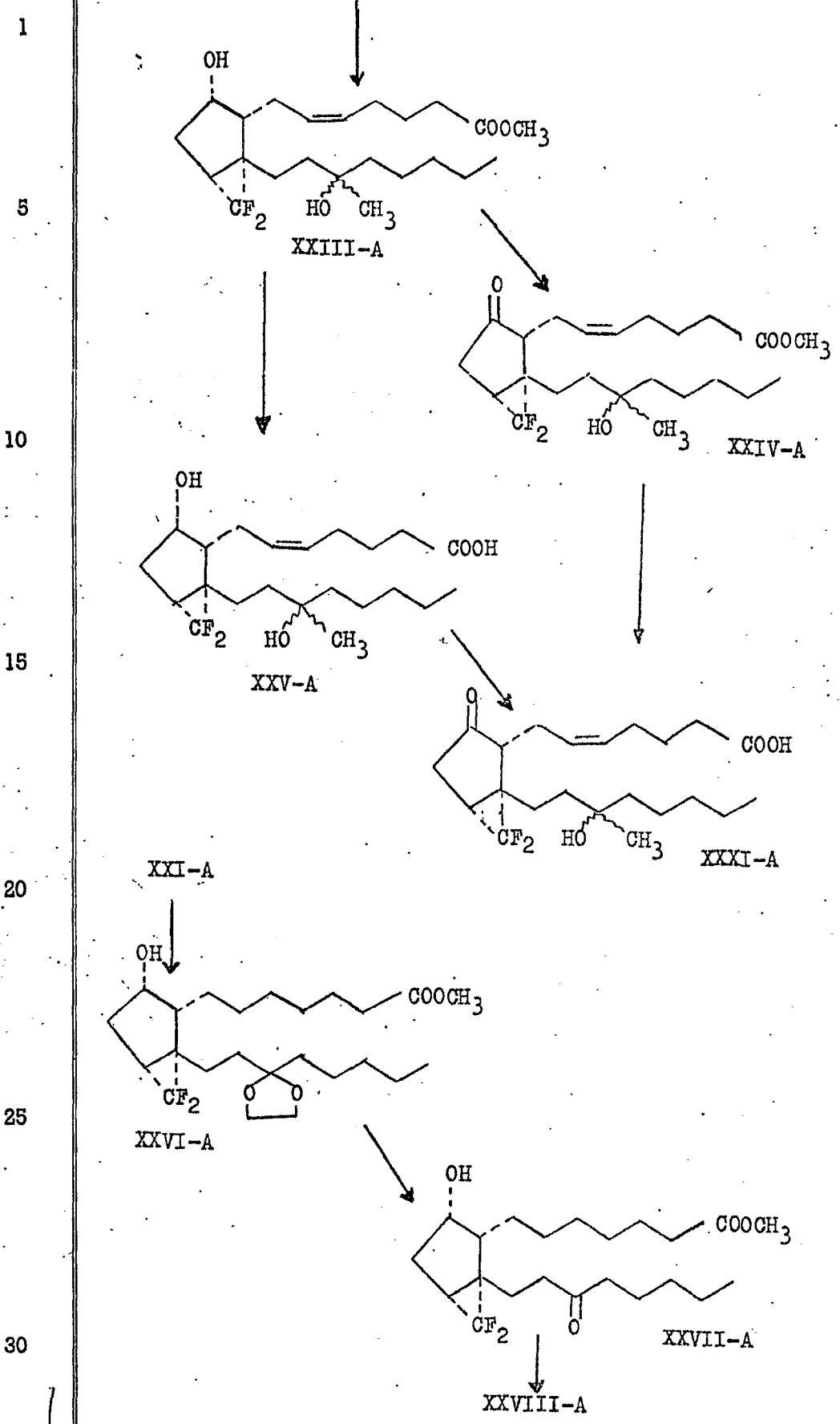
Los compuestos de fórmula XV (A, B, C y D) pueden  
15 ser convertidos en los correspondientes compuestos saturados  
por hidrogenación catalítica o en los ésteres metílicos por  
tratamiento con diazometano, como se describe en la secuén-  
cia B, así como en otros ésteres alquílicos como se descri-  
be después con detalle.

20 Los compuestos racémicos y antiméricos de fórmula  
(B) pueden ser preparados por un procedimiento ilustrado co-  
mo sigue:

Secuencia D







1

5

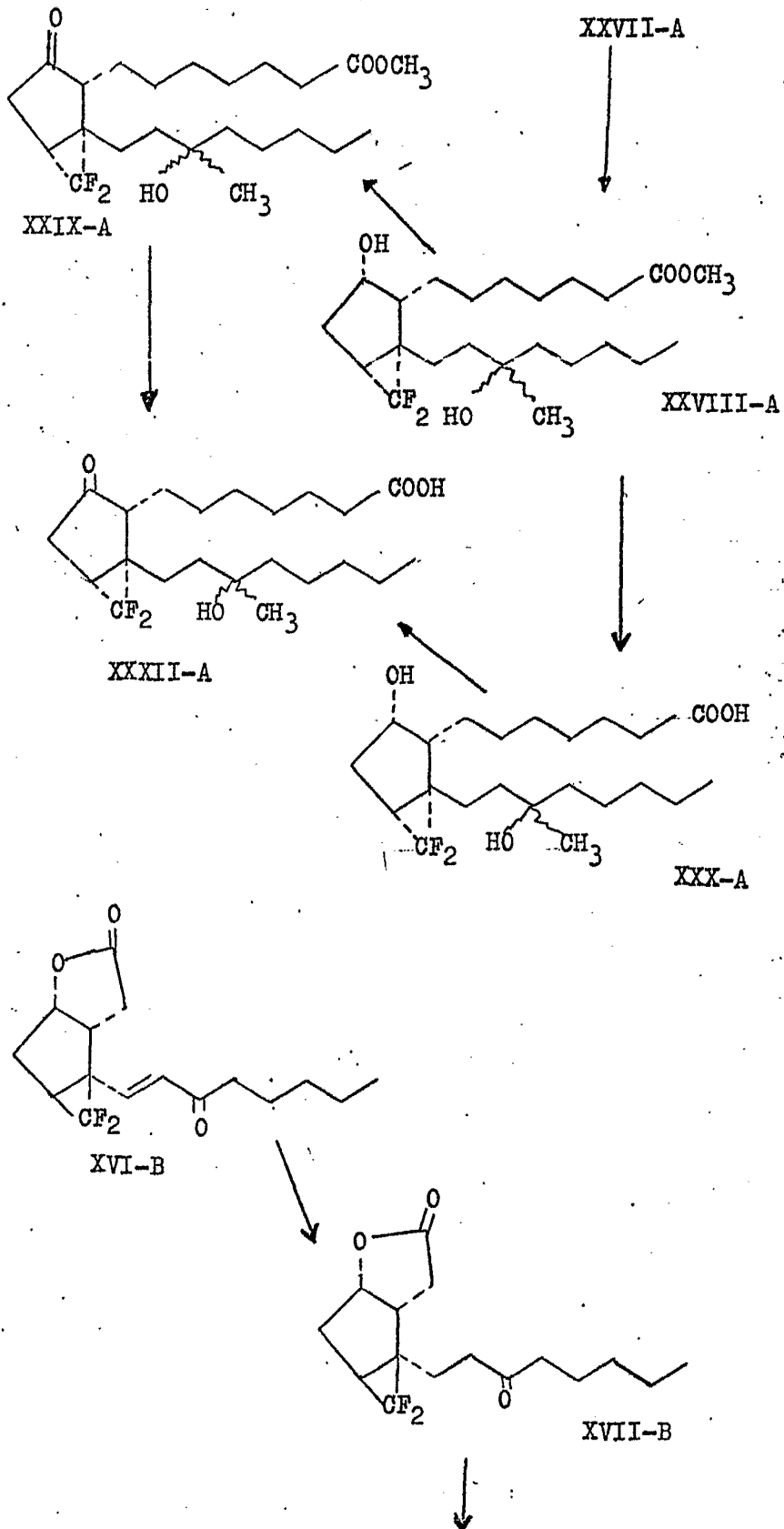
10

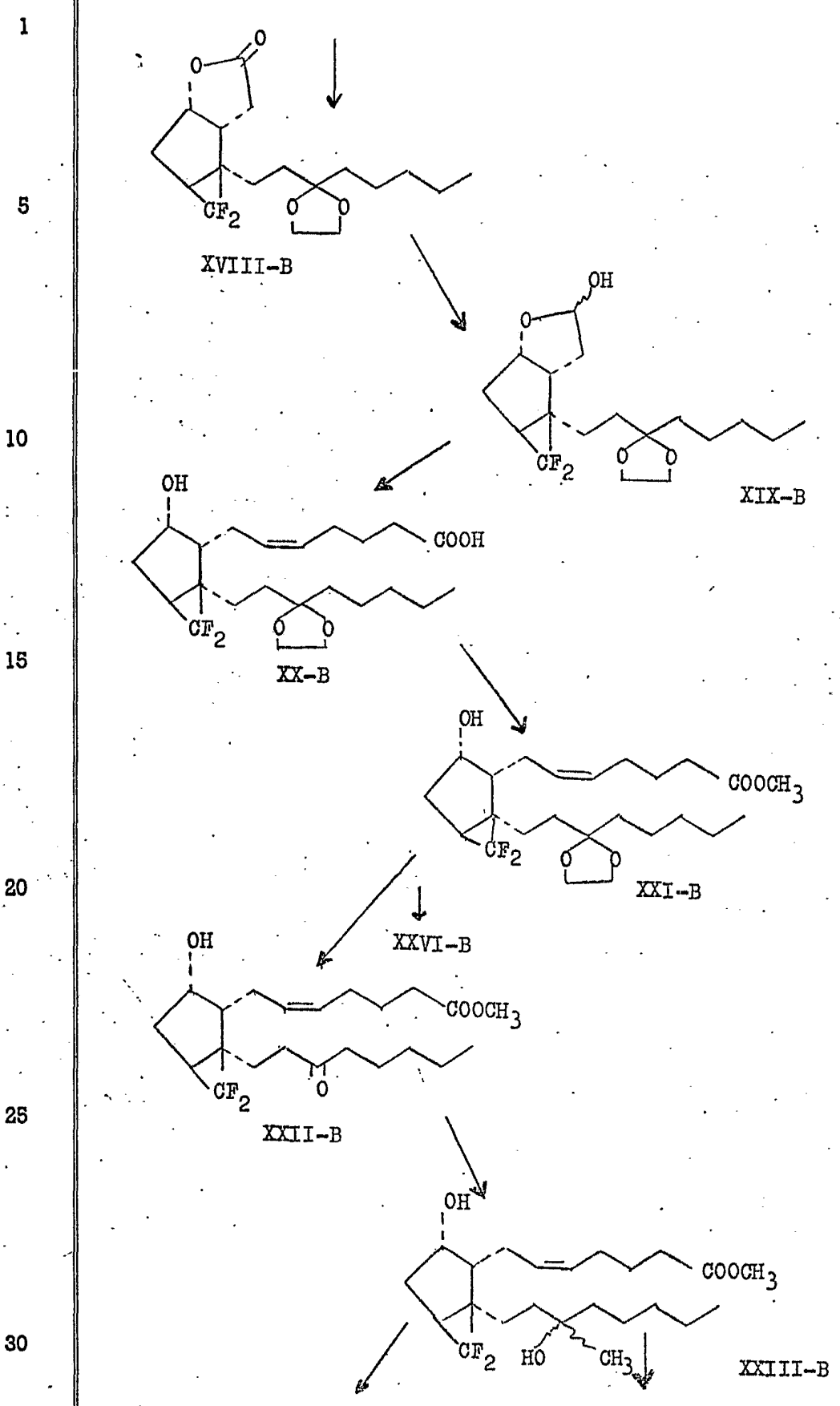
15

20

25

30





1

5

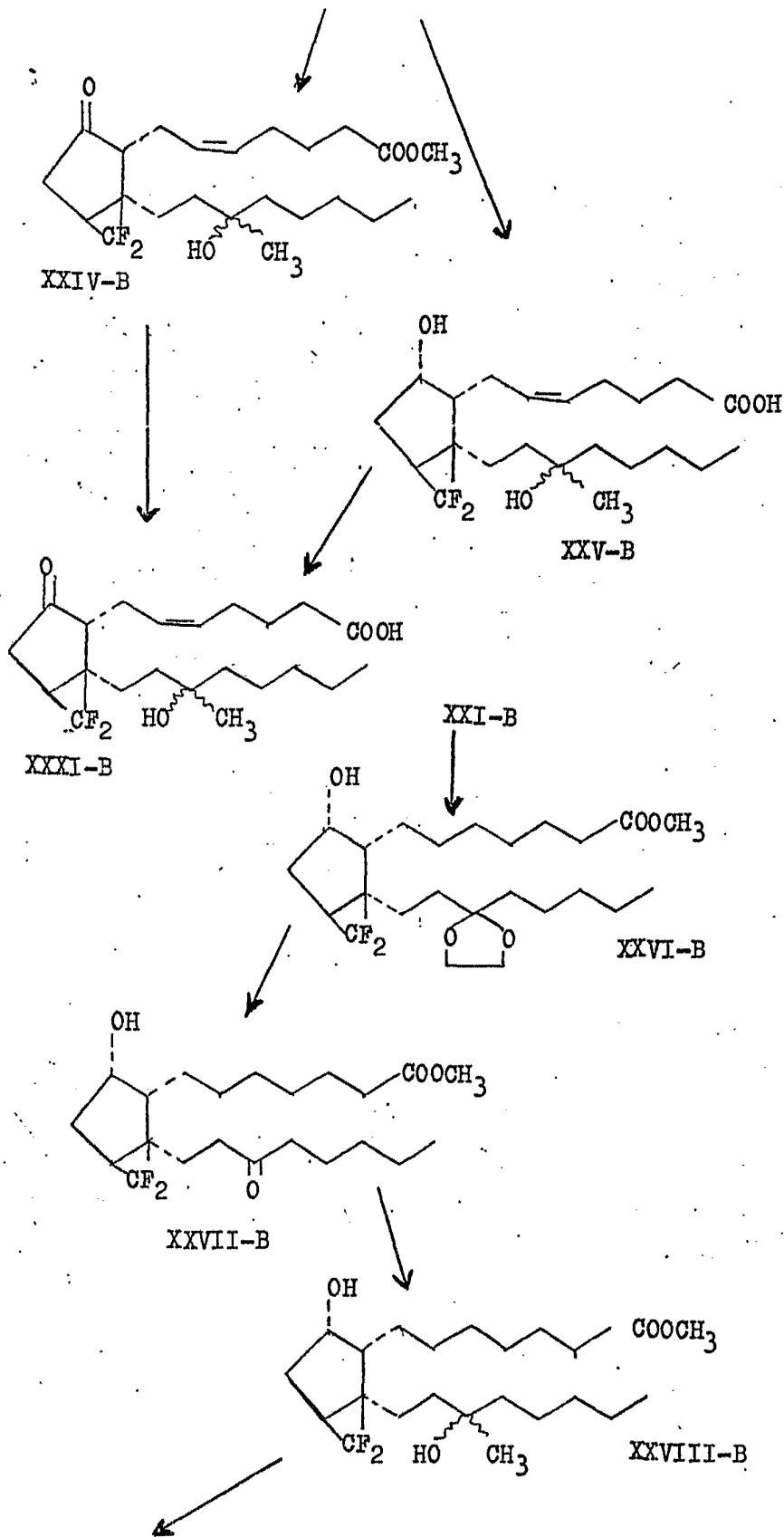
10

15

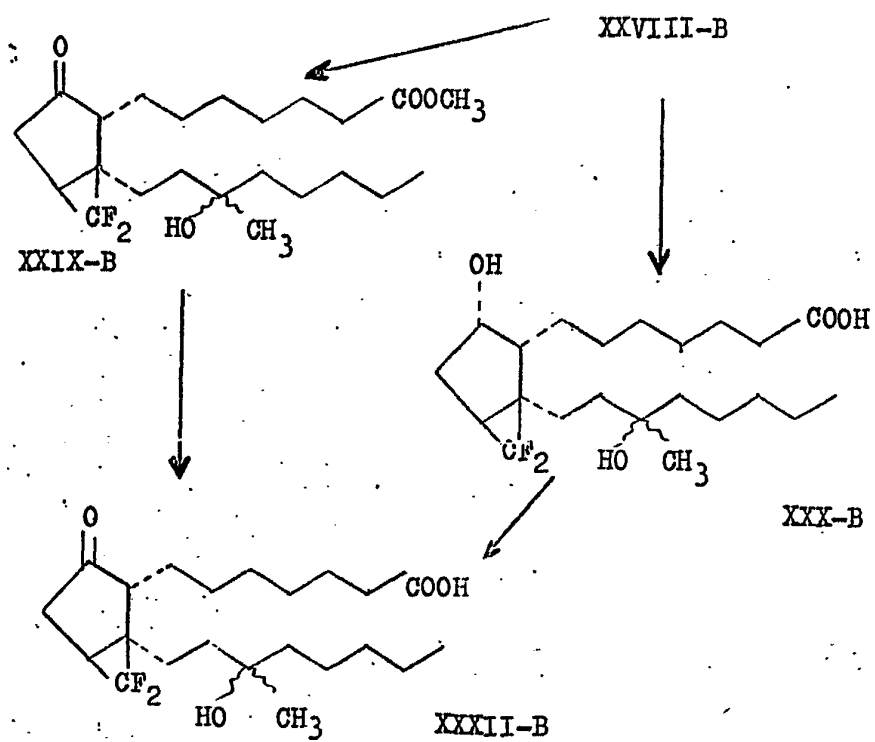
20

25

30



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



Con referencia a la secuencia de reacción anterior cuando se aplica a la serie 11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilénica, el material de partida, 1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3"-oxo-oct-1"-(t)-en-1"-il)ciclo-pent-1' $\alpha$ -il}acético o su antímero 1'S (XVI-A), se hidrogena en presencia de níquel Raney, como se ha descrito anteriormente para la secuencia B (IV-A  $\rightarrow$  V-A), para producir el compuesto saturado de fórmula XVII-A. El grupo oxo en esta cetolactona se protege después como etilencetal por tratamiento con etilenglicol en presencia de un catalizador ácido, v.g. ácido p-toluensulfónico, en solución bencénica, durante un periodo prolongado de tiempo del orden de 18 a 24 horas, para producir el compuesto de fórmula XVIII-A que se reduce al lactol XIX-A, seguido de condensación con ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico y dimetilsulfinilcarbanida potásica, como se ha descrito anteriormente con detalle para la se-

1 cuencia B (V-A + VI-A + VII-A) para producir el compuesto  
racémico u 8S-antimérico de fórmula XX-A.

5 Por esterificación convencional de este último deri-  
vado de ácido prostenoico con diazometano etéreo se obtiene  
el éster metílico (XXI-A). El grupo protector etilendioxi  
se separa después por tratamiento con un ácido, es decir,  
por tratamiento con un ácido orgánico o inorgánico como áci-  
do perclórico, ácido p-toluensulfónico, ácido acético, áci-  
do clorhídrico y similares, en un disolvente orgánico acuo-  
10 so inerte adecuado, como dimetoxietano, acetona, tetrahidro-  
furano y similares, para producir el compuesto 15-ceto de  
fórmula XXII-A. En las realizaciones preferidas, esta reac-  
ción se lleva a cabo empleando cantidades catalíticas de  
una solución acuosa de ácido perclórico al 30 % conteniendo  
15 5 % de sulfato cúprico, aproximadamente a la temperatura am-  
biente y durante un periodo de tiempo de unos 15 minutos a  
1 hora, preferiblemente durante unos 30 minutos.

20 Por reacción del compuesto 15-ceto (XXII-A) con un  
haluro de metilmagnesio se obtiene el compuesto 15 $\xi$ -metil-  
15 $\xi$ -hidroxi (racémico u 8S-antimérico) de fórmula XXIII-A,  
como mezcla de los epímeros 15 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ -hidroxi y 15 $\beta$ -  
metil-15 $\alpha$ -hidroxi. Esta reacción se lleva a cabo preferi-  
blemente en solución en éter o tetrahidrofurano, empleando  
alrededor de 4 a 10 equivalentes molares del reactivo de  
25 Grignard por equivalente molar de compuesto de partida, a  
una temperatura comprendida entre -78°C y 0°C aproxima-  
mente, durante un periodo de tiempo de alrededor de 1 a 6  
horas, dependiendo el tiempo de reacción de la temperatura  
a la cual tiene lugar.  
30

1           En las realizaciones preferidas, la reacción se lle-  
va à cabo agregando poco a poco el reactivo a una solución  
previamente enfriada ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) de compuesto (XXII-A) en tetra  
hidrofurano, en condiciones anhidras, agitando la mezcla re-  
5           sultante a unos  $-40^{\circ}\text{C}$  y siguiendo el curso de la reacción por  
técnicas de cromatografía en capa fina. La reacción es habi-  
tualmente completa dentro de unas 3 a 4 horas.

          Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo  
empleando metil-litio como reactivo; sin embargo, se obtiene  
10           una alquilación más selectiva cuando se utiliza un reactivo  
de Grignard como se ha descrito anteriormente.

          La oxidación del grupo 9 $\alpha$ -hidroxi en los compuestos  
metilados racémicos u 8S-antiméricos (XXIII-A) produce el co-  
rrespondiente derivado 9-ceto de fórmula XXIV-A. Esta oxida-  
15           ción se lleva a cabo preferiblemente empleando un exceso del  
complejo de trióxido de cromo y dipiridina como reactivo en  
cloruro de metileno como disolvente, efectuando la reacción  
a unos  $0^{\circ}\text{C}$ , durante unos 15 a 30 minutos.

          El grupo éster metílico del compuesto XXIII-A (racé-  
20           mico o antimérico) es eliminado por tratamiento alcalino, es  
decir, por tratamiento con un hidróxido de metal alcalino o  
un carbonato de metal alcalino en un alcohol alifático infe-  
rior acuoso, para producir el ácido libre de fórmula XXV-A.  
Típicamente esta hidrólisis se efectúa empleando carbonato  
25           potásico como reactivo y metanol acuoso como disolvente, lle-  
vando a cabo la reacción a la temperatura ambiente durante un  
período prolongado de tiempo, del orden de unas 20 a unas  
60 horas. Para aislar el producto de la mezcla de reacción,  
es conveniente tratarlo en condiciones ligeramente ácidas, es  
30           decir, a un pH de alrededor de 6, empleando una solución di-

1 luida de ácido oxálico para evitar la deshidratación de la  
prostaglandina producida.

5 La hidrogenación catalítica del doble enlace en los  
compuestos racémicos u 8S-antiméricos de fórmula XXI-A da lu-  
gar al correspondiente derivado saturado de fórmula XXVI-A.  
Las condiciones de reacción para esta hidrogenación son las  
mismas anteriormente descritas con respecto a la secuencia B  
(8-A + 10-A), es decir, empleando preferiblemente paladio al  
10 5 % en carbón como catalizador y acetato de etilo como disol-  
vente. El compuesto racémico u 8S-antimérico XXVI-A se some-  
te después a hidrólisis del grupo protector etilendioxi, al-  
quilación del intermediario 15-ceto y tratamiento alcalino,  
como se ha descrito antes con detalle para los compuestos  
5-monoin saturados (XXI-A + XII-A + XXIII-A + XV-A), para pro-  
15 ducir los respectivos derivados saturados de fórmulas  
XXVII-A, XXVIII-A y XXX-A.

Por oxidación del compuesto XXVIII-A (racémico u  
8S-antimérico) con el complejo de trióxido de cromo y dipiri-  
dina, se obtiene el éster metílico del ácido 9-cetoprostanoico  
20 de fórmula XXIX-A (racémico u 8R-antimérico).

Los compuestos 9-ceto de fórmulas XXIV-A y XXIX-A  
pueden ser convertidos en los correspondientes ácidos libres  
(XXXI-A y XXXII-A, respectivamente), preferiblemente por mé-  
todos de hidrólisis enzimática, empleando, por ejemplo, un  
25 residuo recientemente extraído del *Plexaura homomalla* (*Esper*)  
*gorgoniano*, en solución salina, a un pH de 7,5 a 7,7, como  
describe A. Prince y colaboradores en *Prostaglandins*, Vol. 3,  
nº 4, pág. 531 (1973), o por la acción de otros sistemas en-  
zimáticos que son conocidos por su utilidad para la hidrólisis  
30 de compuestos inestables en condiciones alcalinas o áci-

1 das, tales como lipasa pancreática cruda que se encuentra en  
el mercado (Sigma Steapsin), una lipasa pancreática cruda de  
cerdo, por el método descrito por A.F. Kluge y colaboradores,  
en J. Am. Chem. Soc. 94, 782 (1972) o levadura de pan { C.J.  
5 Sih y colaboradores, J.C. S. Chem. Comm. 240 (1972)}.

Alternativamente, los ácidos libres de fórmulas  
XXXI-A y XXXII-A pueden ser preparados por oxidación de los  
respectivos compuestos 9-hidroxi de fórmulas XXV-A y XXX-A  
con un complejo de trióxido de cromo y dipiridina.

10 La hidrólisis del grupo éster metílico en los com-  
puestos racémicos u 8S-antiméricos de fórmulas XXIII-A y  
XXVIII-A a los respectivos ácidos libres (XXV-A y XXX-A) tam-  
bién puede ser efectuada por los métodos enzimáticos antes  
descritos.

15 Los compuestos utilizados como materiales de parti-  
da para las secuencias A, B y D, es decir, los compuestos ra-  
cémicos y antiméricos de fórmulas I, IV(A, B, C y D) y XVI  
(A y B) son conocidos y pueden ser preparados como se descri-  
be en la patente estadounidense nº 3.867.423.

20 Los compuestos de fórmula V (A, B, C y D) utilizados  
como materiales de partida para la secuencia C son compuestos  
intermedios en la secuencia B.

25 Los ésteres alquílicos de los compuestos de ácido  
prostanoico y prostenoico de esta invención distintos del  
éster metílico pueden ser preparados por tratamiento conven-  
cional del ácido libre con un exceso de diazoalcano, v.g.  
diazoetano o diazopropano, en solución en éter o en cloruro  
de metileno, de forma convencional, o por reacción con el  
30 yoduro de alquilo inferior deseado en presencia de carbonato  
de litio, a la temperatura ambiente.

1 Las sales de los ácidos prostanoicos y prostenoicos  
de ésta invención pueden ser preparadas por tratamiento de  
los ácidos libres correspondientes con alrededor de un equi-  
5 valente molar de una base farmacéuticamente aceptable, entre  
las que se encuentran las bases orgánicas e inorgánicas, por  
equivalente molar de ácido libre. Las sales derivadas de ba-  
ses inorgánicas son las sales de sodio, potasio, litio, amo-  
nio, calcio, magnesio, ferrosas, cinc, cobre, manganosas,  
aluminio, férricas, mangánicas y similares. Son especialmente  
10 preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y mag-  
nesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas y  
farmacéuticamente aceptables son las sales de aminas prima-  
rias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas  
las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas  
15 básicas cambiadoras de ión, como isopropilamina, trimetilami-  
na, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina,  
2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, trometamina,  
lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina,  
colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina,  
20 teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina,  
resinas poliamínicas y similares. Son bases orgánicas no tó-  
xicas especialmente preferidas la isopropilamina, dietilamina,  
etanolamina, piperidina, trometamina, colina y cafeína.

25 La reacción se lleva a cabo en agua, sola o en com-  
binación con un disolvente orgánico inerte miscible con agua.  
a una temperatura de unos 0 a unos 100°C, preferiblemente a  
la temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes  
miscibles con agua típicos son metanol, etanol, isopropanol,  
butanol, acetona, dioxano o tetrahidrofurano. La relación  
30 molar del ácido libre de partida a la base utilizada se selec-

1 ciona de forma que se obtenga la relación deseada para cual-  
quier sal particular. Para la preparación, por ejemplo, de  
sales cálcicas o sales magnésicas, el ácido libre de partida  
5 puede ser tratado con 0,5 equivalentes molares como mínimo  
de una base farmacéuticamente aceptable para dar una sal neu-  
tra. Cuando se preparan las sales de aluminio, se emplea por  
lo menos un tercio de equivalente molar de la base farmacéu-  
ticamente aceptable si se desea la sal neutra.

10 En el procedimiento preferido, las sales cálcicas  
y magnésicas pueden ser preparadas por tratamiento de las sa-  
les sódicas o potásicas correspondientes con 0,5 equivalen-  
tes molares como mínimo de cloruro cálcico o cloruro magnési-  
co, respectivamente, en solución acuosa, sola o en combina-  
15 ción con un disolvente orgánico inerte miscible con agua, a  
una temperatura de 20° a 100°C aproximadamente. De preferen-  
cia, las sales de aluminio de los ácidos prostanoicos de es-  
ta invención pueden ser preparadas por tratamiento de los  
ácidos libres correspondientes con un tercio de equivalente  
20 molar como mínimo de un alcóxido de aluminio, como trietóxido  
de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en un di-  
solvente hidrocarbonado como benceno, xileno, ciclohexano y  
similares, a una temperatura de 20 a unos 115°C. Pueden uti-  
lizarse procedimientos similares para preparar sales de bases  
25 inorgánicas que no son suficientemente solubles para obtener  
una reacción sencilla.

Las sales se aislan por medios convencionales. Por  
ejemplo, las mezclas de reacción se evaporan a sequedad y las  
sales pueden ser purificadas de nuevo por métodos convencio-  
nales.

30 Los compuestos de fórmulas (A) y (B) y/o sus sales

1 presentan actividades biológicas similares a las de las pro-  
taglandinas y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de  
los mamíferos en los casos en que está indicado el uso de las  
5 útiles en el tratamiento de los espasmos bronquiales de los  
mamíferos o en los casos donde están indicados los broncodi-  
latadores fuertes. También son útiles para controlar o pa-  
liar la hipertensión en los mamíferos y además presentan ac-  
tividad depresora sobre el sistema nervioso central de los  
10 mamíferos y son útiles como sedantes. Además, son útiles pa-  
ra inducir el parto, en el embarazo y para inducir las mens-  
traciones para corregir o reducir las anomalías mens-  
truales.

15 Los compuestos de fórmulas (A) y (B) son especial-  
mente útiles como broncodilatadores, controlan los espasmos  
y facilitan la respiración, siendo indicados por lo tanto en  
estados tales como asma bronquial, bronquitis, bronquiecta-  
sis, neumonía y enfisema.

20 Los compuestos y/o sales de la invención pueden ser  
administrados en una amplia variedad de formas de dosificación,  
sólos o en combinación con otros medicamentos farmacéutica-  
mente compatibles, en forma de composiciones farmacéuticas  
adecuadas para administración oral o parenteral o para inha-  
laciones en el caso de los broncodilatadores. Son típicamente  
25 administrados como composiciones farmacéuticas constituidas  
esencialmente por los ácidos libres, ésteres o sales de la  
invención y un vehículo farmacéutico. Los vehículos farma-  
céuticos pueden ser materiales sólidos, líquidos o aerosoles,  
donde el compuesto (ácido libre, éster o sal) se disuelve,  
30 dispersa o suspende y opcionalmente pueden contener peque-

1 ñas cantidades de preservativos y/o agentes reguladores del  
pH. Los preservativos adecuados que pueden utilizarse son,  
por ejemplo, alcohol bencílico y similares. Los agentes re-  
5 reguladores adecuados son, por ejemplo, acetato sódico, sales  
fosfóricas farmacéuticas y similares.

Las composiciones líquidas pueden adoptar la forma  
de, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, jara-  
bes o elixires. Las composiciones sólidas pueden adoptar la  
forma de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras o similares,  
10 preferiblemente en dosis unitarias para administración sen-  
cilla o dosificación precisa. Los vehículos sólidos adecua-  
dos son, por ejemplo, calidades farmacéuticas de almidón,  
lactosa, sacarina sódica, talco, bisulfito sódico y simila-  
res.

15 Para la administración por inhalación, los compues-  
tos, es decir, ácidos libres, ésteres o sales, pueden ser  
administrados, por ejemplo, en forma de un aerosol que con-  
tiene los compuestos o sales en un propelente inerte junto  
con un codisolvente (v.g. etanol) y preservativos y agentes  
20 reguladores del pH opcionales. Puede obtenerse más informa-  
ción general relativa a la administración por inhalación de  
aerosoles en las patentes estadounidenses 2.868.691 y  
3.095.355.

25 Los compuestos de esta invención son típicamente ad-  
ministrados en dosis de alrededor de 0,1 mg a 100 mg por kg  
de peso corporal. Naturalmente, la dosis eficaz exacta varia-  
rá con la forma de administración, el estado en tratamiento  
y el huésped.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero  
no se pretende que limiten su alcance. Cuando se utilizan

1 compuestos racémicos como materiales de partida se obtienen  
compuestos racémicos como productos mientras que cuando se  
parte de los compuestos antiméricos, los productos obtenidos  
son antiméricos. La abreviatura c.c.f. se refiere a cromato-  
5 grafía en capa fina; todas las relaciones de las mezclas uti-  
lizadas con respecto a los líquidos se refieren a las rela-  
ciones en volumen y el término temperatura ambiente designa  
una temperatura comprendida entre 20° y 25°C. Asimismo, cuan-  
do es necesario se repiten los ejemplos para proporcionar  
10 materiales de partida suficientes para los ejemplos subsi-  
guientes.

EJEMPLO 1

A. A una suspensión previamente hidrogenada de 13 mg  
de catalizador de paladio al 5 % en carbón en 5 ml de aceta-  
15 to de etilo se agrega una solución de 125 mg de ácido dl-9-  
ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -tetrahidropiranioloxiprosta-  
5-cis,13-trans-dienoico en 5 ml de acetato de etilo y la mez-  
cla resultante se agita en atmósfera de nitrógeno hasta que  
ya no se absorbe más hidrógeno (20 minutos), (análisis c.c.f.  
20 en cloruro de metileno-metanol (9:1) indica que no queda ma-  
terial de partida residual). Después se separa el catalizador  
por filtración y se lava con acetato de etilo. Los filtrados  
combinados se evaporan a sequedad para dar 118 mg de ácido  
dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -tetrahidropiranioloxi-  
25 prostanoico (forma racémica 11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -isomé-  
rica de II, R = ceto, R<sup>2'</sup> = hidrógeno), en forma de aceite,  
con un I.R.:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  : 3400, 1740, 1705 cm<sup>-1</sup>.

En otro experimento se utiliza metanol en lugar de  
30 acetato de etilo, obteniéndose los mismos resultados.

1 B. Se agita durante 18 horas a la temperatura am-  
biente una mezcla de 118 mg de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluor  
5 metileno-15 $\alpha$ -tetrahidropiranioloxiprostaico y 7 ml de solu-  
ción acuosa de ácido acético al 65 %. Después se evapora el  
disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por  
cromatografía preparativa en capa fina utilizando cloruro de  
10 metileno-metanol (90:10) como gradiente para producir 72 mg  
de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprosta-  
noico (forma racémica 11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -isomérica  
de III, R = ceto, R<sup>2'</sup> = H), en forma de aceite, que tiene las  
siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 1745, 1710 cm<sup>-1</sup>  
RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,91 (t, 3H), 1,06-1,86 (m, 18H),  
1,86-2,83 (m, 1H), 5,8 ppm (m, 2H).

15 Toxicidad oral aguda: >1 mg/kg (dosis oral simple,  
ratón).

Repitiendo el procedimiento descrito en la parte A  
de este ejemplo pero utilizando ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di-  
20 fluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico y áci-  
do dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprosta-13-  
trans-enoico como materiales de partida en lugar de los deri-  
vados de éter tetrahidropiraniólico, también se obtiene en  
cada caso el ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidro-  
25 xiprostaico.

EJEMPLO 2

30 Siguiendo los métodos del Ejemplo 1, partes A y B,  
el éster metílico del ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluorme-  
tilen-15 $\alpha$ -tetrahidropiranioloxiprosta-5-cis-13-trans-dienoico  
y el ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -tetrahi-  
dropiranioloxi-12 $\alpha$ -prosta-5-cis,13-trans-dienoico se convier-

1 ten respectivamente en el éster metílico del ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -  
difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-prostanoico y ácido dl-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -  
difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-12 $\alpha$ -prostanoico.

5 Análogamente, repitiendo el método de hidrogenación  
del Ejemplo 1, el ácido 8R-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-  
15 $\alpha$ -hidroxiprosta-5-cis,13-trans-dienoico, el ácido 8S-11 $\alpha$ ,  
12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-prosta-5-cis,13-trans-  
10 dienoico y el ácido 8R-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hi-  
droxi-12 $\alpha$ -prosta-5-cis,13-trans-dienoico se convierten res-  
pectivamente en ácido 8R-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -  
hidroxiprostanoico, ácido 8S-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -  
dihidroxi-prostanoico y ácido 8R-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormeti-  
len-15 $\alpha$ -hidroxi-12 $\alpha$ -prostanoico.

### EJEMPLO 3

15 A. Una suspensión de 200 mg de níquel Raney (pre-  
viamente lavado por decantación con dos veces 5 ml de agua  
y después con 5 ml de metanol) en 5 ml de metanol se agita  
bajo atmósfera de hidrógeno, a la temperatura ambiente, has-  
ta que ya no se absorbe más hidrógeno. Se añade una solución  
20 de 820 mg de 1,2'-lactona de ácido dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -  
difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -hidroxi-oct-1"(t)-en-1"-il)ciclopent-  
1' $\alpha$ -il}acético en 20 ml de acetato de etilo y la mezcla resul-  
tante se agita bajo hidrógeno. Cuando ya no se absorbe más  
25 hidrógeno, el catalizador se separa por filtración y el só-  
lido se lava con acetato de etilo. Los filtrados combinados  
se evaporan a vacío para producir 800 mg de 1,2'-lactona de  
ácido dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -hidro-  
xi-octan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acético (V-A racémico), en  
30 forma de aceite, que tiene las siguientes constantes:

1

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1775  $\text{cm}^{-1}$

5

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,83 (t, 3H, 8"-CH<sub>3</sub>), 1,03-3,0 (m, 16H), 1,5-1,6 (m, 1H, OH), 3,1-3,70 (m, 1H, H-3"), 4,83-5,16 ppm (m, 1H, H-2').

10

15

20

B. Se enfría a  $-70^\circ\text{C}$  una solución de 800 mg de 1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -hidroxiocetan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acético en 30 ml de tolueno anhidro y a la solución enfriada se añaden 708 mg de hidruro de di-isobutilaluminio en tolueno. El curso de la reacción se sigue por análisis cromatográfico en capa fina empleando hexano-acetato de etilo 30:70. Al cabo de 5 minutos la reacción es completa y entonces se apaga por la adición gota a gota de metanol hasta que cesa el desprendimiento de gas. La mezcla se agita durante 15 minutos, se diluye con 75 ml de acetato de etilo y se filtra a través de una capa de sulfato magnésico. Por evaporación del filtrado a vacío se obtienen 760 mg de 1,2'-hemiacetal de dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -hidroxiocetan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}-acetaldehído (VI-A racémico), en forma de aceite.

25

30

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420  $\text{cm}^{-1}$ .

De forma similar, partiendo de 1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\beta$ -hidroxiocetan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acético, se obtienen sucesivamente 1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\beta$ -hidroxiocetan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acético y 1,2'-hemiacetal de dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\beta$ -hidroxiocetan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acetaldehído (VI-B racémico).

1 Análogamente, empleando 1,2'-lactona de ácido dl-  
{2'α-hidroxi-4'β,5'β-difluormetilen-5'α-(3"α-hidroxiocet-1"(t)-  
en-1"-il)ciclopent-1'α-il}acético y 1,2'-lactona de ácido  
5 dl-{2'α-hidroxi-4'β,5'β-difluormetilen-5'α-(3"β-hidroxiocet-  
1"(t)-en-1"-il)ciclopent-1'α-il}acético como materiales de  
partida, se obtienen respectivamente como productos finales:

1,2'-hemiacetal de dl{2'α-hidroxi-4'β,5'β-difluor-  
metilen-5'α-(3"α-hidroxiocet-1"-il)ciclopent-1'α-il}acetal-  
dehído (VI-C racémico) y

10 1,2'-hemiacetal de dl-{2'α-hidroxi-4'β,5'β-difluor-  
metilen-5'α-(3"β-hidroxiocet-1"-il)ciclopent-1'α-il}acetal-  
dehído (VI-D racémico).

#### EJEMPLO 4

15 Se secan durante 2 horas a 75°C y 0,1 mm, 2,04 g de  
ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico y se colocan bajo atmósfe-  
ra de argón. Se añaden 3 ml de dimetilsulfóxido para disolver  
el sólido y después se añaden 4,39 ml de dimetilsulfínilcar-  
banida potásica en dimetilsulfóxido, con agitación, para dar  
una solución roja. Al cabo de 5 minutos, se añade una solu-  
20 ción de 565 mg (1,85 milimoles) de 1,2'-hemiacetal de dl-{2'α-  
hidroxi-4'α,5'α-difluormetilen-5'β-(3"α-hidroxiocet-1"-il)-  
ciclopent-1'α-il}acetaldehído crudo en 4 ml de dimetilsulfó-  
xido.

25 La mezcla de reacción se agita a la temperatura am-  
biente durante 20 horas y después se diluye con 25 ml de agua  
fría. Los componentes neutros se separan mediante cuatro ex-  
tracciones con 10 ml cada vez de una mezcla 1:1 de acetato de  
etilo y éter. Después la fase acuosa se acidula con ácido  
30 oxálico a pH aproximadamente 5 y se extrae cinco veces con  
10 ml cada vez de pentano-éter 1:1. Los extractos ácidos se

1 lavan con 5 ml de solución saturada de cloruro sódico, se se-  
can sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad  
a vacío. El residuo se purifica por cromatografía preparativa  
5 en capa fina empleando como gradiente cloruro de metileno-  
metanol 9:1 para producir 150 mg de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluor-  
metilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi prost-5-cis-enoico puro (VII-A racé-  
mico), en forma de aceite, que tiene las siguientes constan-  
tes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 1715  $\text{cm}^{-1}$

10

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,86 (t, 3H), 1,14-3,0 (m, 22H), 3,66-  
4,16 (m, 2H), 5,31-5,6 ppm (m, 2H).

15

Por el mismo método, se convierte el 1,2'-hemiace-  
tal de dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3'' $\beta$ -hidro-  
xioctan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acetaldehído en ácido dl-  
11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi prost-5-cis-enoico  
(VII-B racémico), en forma de aceite, que tiene las siguien-  
tes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 1715  $\text{cm}^{-1}$

20

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,83 (t, 3H), 1,06-2,76 (m, 22H), 3,93-  
4,36 (m, 2H), 5,23-5,53 (m, 2H).

25

Una solución de 260 mg de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluor-  
metilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi prost-5-cis-enoico en 10 ml de clo-  
ruro de metileno se trata con 15 ml de una solución etérea  
de diazometano. Al cabo de 5 minutos ya no queda material de  
partida, como demuestra el análisis por cromatografía en capa  
fina. El disolvente se separa a vacío y el residuo se purifi-  
ca por c.c.f. preparativa empleando como eluyente hexano-  
acetato de etilo 1:1 para dar 230 mg de éster metílico de áci-  
do dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi prost-5-cis-

30

1 enoico (VIII-A racémico), en forma de aceite, con las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  2500, 1730  $\text{cm}^{-1}$

5 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,87 (t, 3H), 1,17-2,6 (m, 22H), 1,54-1,8 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,15-4,4 (m, 2H), 5,33-5,52 ppm (m, 2H).

Espectro de masas (como éter di-trimetilsilílico):  
475 ( $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$ ).

10 Análogamente, el ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi prost-5-cis-enoico se convierte en éster metílico de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi prost-5-cis-enoico (VIII-B racémico), en forma de aceite, que tiene las siguientes constantes:

15 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1730  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,87 (t, 3H, 20- $\text{CH}_3$ ), 1,17-2,7 (m, 22H), 1,62-1,73 (m, 2H, OH's), 3,63 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4,13-4,4 (m, 2H, H-9, 15), 5,28-5,56 ppm (m, 2H, H-5,6).

20 Espectro de masas (como éter di-trimetilsilílico):  
531 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ).

25 Repitiendo los procedimientos de este ejemplo, empleando 1,2'-hemiacetal de dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3" $\alpha$ -hidroxi octan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acetaldehído y 1,2'-hemiacetal de dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3" $\beta$ -hidroxi octan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acetaldehído como materiales de partida, se obtienen respectivamente ácido dl-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico (VII-C racémico) y ácido dl-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico (VII-D

30

1 racémico) así como los correspondientes ésteres metílicos.

EJEMPLO 5

5 Una suspensión de 10 mg de catalizador de paladio al 5 % en carbón en 4 ml de acetato de etilo se agita en atmósfera de hidrógeno, a la temperatura ambiente, hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Después se añade una solución de 70 mg de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-  
10 prost-5-cis-enoico en 10 ml de acetato de etilo y la mezcla de reacción se agita en atmósfera de hidrógeno hasta que ya no se absorbe más hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad a vacío para dar 67 mg de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-  
15 prostanoico (IX-A racémico) en forma de aceite, con las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3400, 1715  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,9 (t, 3H), 1,06-2,66 (m, 26H), 3,33-3,7 (m, 1H), 4,0 (m, 3H), 4,0-4,5 ppm (m, 1H).

20 Siguiendo el mismo método, partiendo de 230 mg de éster metílico de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-  
25 prost-5-cis-enoico, se obtienen 215 mg de éster metílico de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-  
30 prostanoico (X-A racémico), en forma de aceite, con las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1730  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,17-2,7 (m, 26H), 1,92-2,22 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,1-4,4 ppm (m, 2H).

1 Espectro de masas (como éter di-trimetilsilílico):  
528 ( $M^+$  -HF).

5 De forma similar, partiendo de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi prost-5-cis-enoico, se obtiene ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi prostanoico (IX-B racémico), en forma de aceite, que tiene las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 1715  $\text{cm}^{-1}$

10 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,89 (t, 3H), 1,03-2,65 (m, 26H), 3,4-3,7 (m, 2H), 3,8-4,1 ppm (m, 3H).

15 Cuando se emplea éster metílico de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi prost-5-cis-enoico como material de partida en el procedimiento de este ejemplo, se obtiene éster metílico de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi prostanoico (X-B racémico), en forma de aceite, que tiene las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3480, 1730  $\text{cm}^{-1}$

20 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,17-2,7 (m, 26H), 1,61-1,90 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,13-4,38 ppm (m, 2H).

Espectro de masas (como éter di-trimetilsilílico):  
477 ( $M^+$  -CH<sub>3</sub>).

EJEMPLO 6

25 A. A una solución de 595 mg de 1,2'-lactona de dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3'' $\alpha$ -hidroxi octan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acético en 7 ml de cloruro de metileno seco se añaden 4 mg de ácido p-toluensulfónico y 0,4 ml de  
30 2,3-dihidropirano recién destilado. La mezcla se agita a la temperatura ambiente y el curso de la reacción se sigue por

1 c.c.f. (hexano-acetato de etilo 30:70). Al cabo de 10 minutos  
la reacción es completa. Entonces se apaga por adición de  
5 gotas de piridina y después se diluye con 50 ml de cloruro  
de metileno. La solución así obtenida se lava con 10 ml de  
5 solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato  
magnésico y se evapora a sequedad a vacío para dar 620 mg de  
1,2'-lactona de ácido dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-  
5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -tetrahidropiraniioxioctan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)-  
acético (XI-A racémico), en forma de aceite,

10 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1780  $\text{cm}^{-1}$

B. A una solución de 620 mg de 1,2'-lactona de ácido  
dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -tetrahidro-  
piraniioxioctan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético en 30 ml de  
tolueno anhidro, previamente enfriada a  $-70^\circ\text{C}$ , se añade go-  
15 ta a gota una solución de 552 mg de hidruro de di-isobutil-  
aluminio en 10 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agita  
a  $-70^\circ\text{C}$ , siguiendo el curso de la reacción por c.c.f. (hexa-  
no-acetato de etilo 1:1) hasta que ya no hay más material de  
partida (10 minutos). Después se apaga por adición de algunas  
20 gotas de metanol y se agita durante 15 minutos más, se diluye  
con 60 ml de acetato de etilo y se filtra a través de una ca-  
pá de sulfato magnésico. El filtrado se evapora a presión re-  
ducida para dar 585 mg de 1,2'-hemiacetal de dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-  
4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -  
25 (3" $\alpha$ -tetrahidropiraniioxioctan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il) acetal-  
dehído (XII-A racémico), en forma de aceite.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3440  $\text{cm}^{-1}$ .

C. Se secan durante 2 horas a  $75^\circ\text{C}$  y 0,1 mm, 1,65 g  
30 de ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico y después se coloca en

1 atmósfera de argón. Se añaden 4 ml de dimetilsulfóxido para  
disolver el sólido y después se añaden con agitación 3,56 ml  
de metilsulfinilcarbanida potásica 2 M en dimetilsulfóxido.  
5 A la solución roja así obtenida se añade al cabo de 5 minu-  
tos una solución de 585 mg de 1,2'-hemiacetal de dl-(2' $\alpha$ -  
hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3'' $\alpha$ -tetrahidropirani-  
oxioctan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il) acetaldehído en 1,5 ml de di-  
10 metilsulfóxido. La mezcla de reacción se agita durante 1 ho-  
ra, se diluye con 20 ml de agua de hielo y se extrae cuatro  
veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo-éter 1:1 para  
separar los componentes neutros. Después la fase acuosa se  
acidula con ácido oxálico hasta pH aproximadamente 5 y se ex-  
15 trae cinco veces con 10 ml cada vez de pentano-éter 1:1. Los  
extractos ácidos combinados se lavan con 5 ml de solución de  
cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se evapo-  
ran a sequedad a presión reducida. El residuo se purifica por  
cromatografía preparativa en capa fina empleando cloruro de  
20 metileno-metanol 95:5 como eluyente para dar 420 mg de ácido  
dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
oxiprost-5-cis-enoico puro (XIII-A racémico), en forma de  
aceite.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1710  $\text{cm}^{-1}$

25 D. Una solución fría ( $-10^\circ\text{C}$ ) de 420 mg de ácido dl-  
11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -tetrahidropirani-  
oxiprost-5-cis-enoico en 10 ml de acetona purificada se trata  
gota a gota, durante un periodo de 5 minutos, con 0,39 ml de  
una solución 8 N de ácido crómico. La mezcla de reacción se  
agita durante 1 hora a la misma temperatura y después se  
añaden 0,39 ml de alcohol isopropílico. La mezcla resultante  
30 se agita durante 5 minutos y se diluye con 30 ml de acetato

1 de etilo. La capa orgánica se lava tres veces con 3 ml de  
agua y una vez con 3 ml de solución saturada de cloruro só-  
dico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora  
5 a sequedad a vacío para dar 395 mg de ácido dl-9-ceto-  
11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -tetrahidropiraniioxiprost-5-cis-  
enoico (XIV-A racémico), en forma de aceite.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1740, 1715  $\text{cm}^{-1}$

E. Se agita a la temperatura ambiente durante 40 ho-  
ras una mezcla de 395 mg de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluor-  
10 metilen-15 $\alpha$ -tetrahidropiraniioxiprost-5-cis-enoico crudo y 10 ml  
de ácido acético al 65 %. Después se separa el disolvente a  
presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía  
en capa fina empleando cloruro de metileno-metanol 90:10 co-  
mo eluyente para dar 280 mg de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di-  
15 fluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprost-5-cis-enoico puro (XV-A racé-  
mico), en forma de aceite, que tiene las siguientes constan-  
tes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 1750, 1715  $\text{cm}^{-1}$

20 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,16-2,8 (m, 22H), 3,45-  
3,75 (m, 1H), 5,25-5,75 ppm (m, 4H).

EJEMPLO 7

Se repite el Ejemplo 6 empleando como material de par-  
tida la 1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -di-  
25 fluormetilen-5' $\beta$ -(3'' $\beta$ -hidroxioctan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}-  
acético, para producir, sucesivamente:

1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -di-  
fluormetilen-5' $\beta$ -(3'' $\beta$ -tetrahidropiraniioxioctan-1''-il)ciclo-  
pent-1' $\alpha$ -il}acético (XI-B racémico),

30 1,2'-hemiacetal de dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluor-  
metilen-5' $\beta$ -(3'' $\beta$ -tetrahidropiraniioxioctan-1''-il)ciclopent-

1 1'- $\alpha$ -11) acetaldehído (XII-B racémico),  
ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\beta$ -tetra-  
hidropiraniioxiprost-5-cis-enoico (XIII-B racémico),  
ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -tetrahi-  
5 dropiraniioxiprost-5-cis-enoico (XIV-B racémico) y  
ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-  
prost-5-cis-enoico (XV-B racémico), en forma de aceite, que  
tiene las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  2440, 1745, 1715  $\text{cm}^{-1}$

10 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,1-2,9 (m, 22H), 3,46-  
3,73 (m, 1H), 4,23-4,56 (m, 2H), 5,34-  
5,6 ppm (m, 2H).

Análogamente, pero empleando 1,2'-lactona de ácido  
15 dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3'' $\alpha$ -hidroxi-  
octan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il) acético y 1,2'-lactona de ácido  
dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3'' $\beta$ -hidroxioctan-  
1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il) acético, se obtienen como productos  
finales ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxi-  
20 12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico (XV-C racémico) y ácido dl-9-ceto-  
11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico  
(XV-D) racémico, respectivamente.

#### EJEMPLO 8

A. A una suspensión previamente hidrogenada de  
25 450 mg de níquel Raney (previamente lavado dos veces con  
5 ml de agua y después con 5 ml de metanol) en 10 ml de me-  
tanol se agrega una solución de 2,5 g de 1,2'-lactona de  
ácido dl-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3''-oxo-oct-  
1''(t)-en-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il) acético en 50 ml de acetato  
30 de etilo y la mezcla resultante se agita en atmósfera de hi-

1 drógeno hasta que ya no se absorbe más hidrógeno. El catali-  
zador se separa por filtración y se lava con acetato de eti-  
lo. Los filtrados combinados se evaporan a sequedad a vacío  
5 para dar 1,2'-lactona de ácido dl-(2'-hidroxi-4',5'-di-  
fluormetilen-5'β-(3"-oxo-octan-1"-il)ciclopent-1'α-il)acético  
(XVII-A racémico), en forma de aceite, que tiene las siguien-  
tes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1780, 1715  $\text{cm}^{-1}$

10 RMN  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,90 (t, 3H), 1,1-3,3 (m, 16H), 4,66-  
5,0 ppm (m, 1H).

15 B. Una mezcla de 2,4 g de 1,2'-lactona de ácido dl-  
{2'-hidroxi-4',5'-difluormetilen-5'β-(3"-oxo-octan-1"-il)-  
ciclopent-1'α-il}acético en 125 ml de benceno seco conteni-  
do 8,4 ml de etilenglicol y 120 mg de ácido p-toluensulfónico  
se calienta a reflujo con agitación durante 20 horas emplean-  
do un separador Dean Stark para separar el agua formada. Des-  
pués se enfría, se añaden 20 ml de una solución al 10 % de  
bicarbonato sódico, se separa la fase orgánica y se extrae la  
20 fase acuosa con benceno. Los extractos combinados se lavan  
dos veces, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se eva-  
poran a sequedad bajo presión reducida para dar 2,62 g de  
1,2'-lactona de ácido dl-(2'-hidroxi-4',5'-difluormeti-  
len-5'β-(3"-etilendioxiocetan-1"-il)ciclopent-1'α-il)acético  
25 (XVIII-A racémico), en forma de aceite que tiene las siguien-  
tes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1780  $\text{cm}^{-1}$

30 RMN  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,83 (t, 3H), 1,06-3,5 (m, 16H), 3,83  
(s, 4H), 4,9-5,2 ppm (m, 1H).

1 C. Se agrega gota a gota una solución de 1,22 g de  
hidruro de di-isobutilaluminio en tolueno a una solución agi-  
tada de 1,45 g de 1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,  
5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3"-etilendioxiocetan-1"-il)ciclopent-  
5 1' $\alpha$ -il}acético crudo en 50 ml de tolueno anhidro, previamente  
enfriada a -70°C. La mezcla se agita durante 5 minutos a di-  
cha temperatura y se apaga por adición de metanol hasta que  
cesa el desprendimiento de gas. La mezcla resultante se agita  
durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se diluye con  
10 75 ml de acetato de etilo y se filtra a través de una capa  
de sulfato magnésico. Por evaporación del filtrado a vacío se  
obtienen 1,42 g de 1,2'-hemiacetal de dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -  
difluormetilen-5' $\beta$ -(3"-etilendioxiocetan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -  
il}acetaldehído crudo (XIX-A racémico), en forma de aceite,  
15 con las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3425  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,86 (t, 3H), 1,03-2,66 (m, 16H), 2,16-  
2,5 (m, 1H), 3,86 (s, 4H), 4,26-4,66  
ppm (m, 1H).

20 De forma similar, partiendo de 1,2'-lactona de ácido  
dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3"-oxo-oct-1"(t)-  
en-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acético, se obtienen sucesivamente:

25 1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluor-  
metilen-5' $\alpha$ -(3"-oxo-octan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acético  
(XVII-B racémico),

1,2'-lactona de ácido dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluor-  
metilen-5' $\alpha$ -(3"-etilendioxiocetan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}acé-  
tico (XVIII-B racémico) y

30 1,2'-hemiacetal de dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluor-  
metilen-5' $\alpha$ -(3"-etilendioxiocetan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il}ace-

1 taldehido. (XIX-B racémico) .

EJEMPLO 9

5 Se secan durante 2 horas a 75°C y 0,1 mm 4,52 g de ácido 5-trifenilfosfoniopentanoico finamente pulverizado y se disuelven en 8 ml de dimetilsulfóxido anhidro, en atmósfera de argon. A la solución así obtenida se añaden 9,71 ml de metilsulfinilcarbanida potásica 2 M en dimetilsulfóxido, con agitación, para formar una solución roja que se agita durante 5 minutos. Después se añade una solución de 1,4 g de 10 1,2'-hemiacetal de dl-{2'α-hidroxi-4'α,5'α-difluormetilen-5'β-(3"-etilendioxiocetan-1"-il)ciclopent-1'α-il}acetaldehido crudo en 5 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después se diluye con 75 ml de agua y se extrae cuatro veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo-éter 1:1 para separar 15 los componentes neutros. La fase acuosa se acidula después con ácido oxálico hasta pH aproximadamente 5 y se extrae cinco veces con 50 ml cada vez de una mezcla 1:1 de pentano-éter. Los extractos ácidos se lavan con 25 ml de solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad a presión reducida para dar ácido dl-9α-hidroxi-11α,12α-difluormetilen-15-etilendioxi-20 prost-5-cis-enoico (XX-A racémico) que es inmediatamente tratado con 50 ml de solución etérea de diazometano. La mezcla de reacción se mantiene durante 15 minutos a la temperatura ambiente y después se evapora a sequedad bajo presión reducida. La purificación del residuo por c.c.f. empleando 25 hexano-acetato de etilo 1:1 como eluyente da lugar al éster metílico de ácido dl-9α-hidroxi-11α,12α-difluormetilen-15-etilendioxi-30 prost-5-cis-enoico puro (XXI-A racémico), en for-

1 ma de aceite, con las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1720  $\text{cm}^{-1}$

5 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,9 (t, 3H), 1,1-2,53 (m, 22H), 1,7 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,9 (s, 4H), 4,16-4,66 (m, 1H), 5,28-5,6 ppm (m, 2H).

10 Siguiendo el mismo método pero empleando 2 g de 1,2'-hemiacetal de dl-{2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3"-etilendioxioctan-1"-il)ciclo-pent-1' $\alpha$ -il}acetaldehído como material de partida, se obtiene el éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15-etilendioxiprost-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico (XXI-B racémico) que se purifica por c. c. f. empleando hexano-acetato de etilo 70:30 como eluyente.

EJEMPLO 10

15 A. A una solución de 325 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15-etilendioxiprost-5-cis-enoico en 8 ml de dimetoxietano se añaden 2 microgotas de una solución al 5 % de sulfato cúprico en ácido perclórico al 30 %. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 10 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y el producto se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad a presión reducida.

20 Por purificación del residuo por c. c. f. empleando cloruro de metileno-metanol 98:2 como eluyente, se obtienen 250 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15-cetoprost-5-cis-enoico puro (XXII-A racémico) en forma de aceite, con las siguientes constantes:

25 30 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1735, 1720  $\text{cm}^{-1}$

1 RMN:  $\nu_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,9 (t, 3H), 1,16-3,0 (m, 22H), 3,66  
(s, 3H), 4,1-4,46 (m, 1H), 5,33-5,6  
ppm (m, 2H).

5 B. Una solución agitada de 250 mg (0,62 milimoles)  
de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluor-  
metilen-15-cetoprost-5-cis-enoico en 15 ml de tetrahidrofuro  
10 anhidro, enfriada a -40°C, se trata gota a gota con  
4,5 equivalentes molares de bromuro de metilmagnesio (en for-  
ma de solución etérea 4 N) siguiendo el curso de la reacción  
por análisis c.c.f. (hexano-acetato de etilo 1:1). Al cabo  
de 2 horas a -40°C, se añaden 1,5 equivalentes molares más  
del reactivo y la mezcla de reacción se mantiene en las mis-  
mas condiciones durante 1 hora más, seguido de la adición de  
15 5 ml de metanol y después de 30 ml de acetato de etilo. La  
mezcla resultante se lava con solución saturada de cloruro  
sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora  
a sequedad bajo presión reducida. Por purificación del resi-  
duo por c.c.f. empleando hexano-acetato de etilo 1:1 como  
20 gradiente, se obtienen 75 mg de éster metílico de ácido  
dl-9 $\alpha$ ,15{-dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15{-metilprost-  
5-cis-enoico (XXIII-A racémico), en forma de aceite, con las  
siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1730  $\text{cm}^{-1}$   
25 RMN:  $\delta_{\text{MTS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,2-2,7  
(m, 22H), 1,5-1,68 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,2-4,4 (m, 1H),  
5,41-5,53 ppm (m, 2H).

Espectro de masas (como éter di-trimetilsilílico):  
545 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ).

30 Repitiendo los procedimientos de este ejemplo, em-

1 pleando ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15-etil-  
leñdioxo-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico como material de partida, se  
obtienen sucesivamente el éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hi-  
droxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15-ceto-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico  
5 (XXII-B racémico) y el éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15{-  
dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15{-metil-12 $\alpha$ -prost-5-cis-  
enoico (XXIII-B racémico), en forma de aceite, con las  
siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1730  $\text{cm}^{-1}$

10

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,2-2,5  
(m, 22H), 1,65 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,16-4,32 (m, 1H),  
5,35-5,54 ppm (m, 2H).

15

Espectro de masas (como éter di-trimetilsilílico):  
545 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ).

#### EJEMPLO 11

20

A una mezcla agitada de 2,5 g de complejo de trióxido de cromo-dipiridina { preparado como describe J. C. Collins y colaboradores, Tetrahedron Letters 30, 3363 (1968)}, 5 g de Celite, tierra de diatomeas, y 15 ml de cloruro de metileno anhidro, enfriada a 0°C, se añade una solución de 570 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -15{-dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15{-metilprost-5-cis-enoico en 30 ml de cloruro de metileno anhidro y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 20 minutos más; después se añaden 5,0 g de monohidrato de hidrógeno-sulfato sódico y la mezcla se agita durante 10 minutos más y se filtra a través de una capa de sulfato magnésico, lavando el material sólido con cloruro de metileno. Los filtrados combinados se evaporan a sequedad bajo presión reducida y el residuo se purifica por c.c.f. empleando aceta-

25

30

1 to de etilo-hexano 1:1 como eluyente, obteniéndose así 240 mg de éster metílico de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ -metilprost-5-cis-enoico (XXIV-A racémico), en forma de aceite, con las siguientes constantes:

5 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1745  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,22-2,9 (m, 22H), 1,61-1,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 5,38-5,6 ppm (m, 2H).

10 Espectro de masas (como éter di-trimetilsilílico, éter 9-trimetilsilil-enoico): 538 ( $\text{M}^+$  -HF).

Por el mismo método, partiendo de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico, se obtiene el éster metílico de ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico (XXIV-B racémico), en forma de aceite, con las siguientes constantes:

15 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1745  $\text{cm}^{-1}$

20 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,15-1,18 (singletes, 3H), 1,2-2,6 (m, 22H), 1,45-1,75 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 5,36-5,54 ppm (m, 2H).

Espectro de masas: 399 ( $\text{M}^+$  - $\text{CH}_3$ ).

#### EJEMPLO 12

25 A una solución de 100 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metilprost-5-cis-enoico en 2 ml de metanol se añade una solución de 150 mg de carbonato potásico anhidro en 0,6 ml de agua, manteniendo la mezcla de reacción a la temperatura ambiente durante 44 horas. Después se evapora a vacío hasta la mitad de volumen original y se diluye con 10 ml de agua. Por extrac-

30

1 ción con cloruro de metileno se separan las impurezas neu-  
tras. La fase acuosa se acidula con ácido oxálico a pH apro-  
ximadamente 6 y se extrae con acetato de etilo. El extracto  
5 orgánico combinado se lava con solución saturada de cloruro  
sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapo-  
ra a sequedad a vacío, dando así 87 mg de ácido dl-9 $\alpha$ -15 $\beta$ -  
dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metilprost-5-cis-enoico  
(XXV-A racémico), en forma de aceite, con las siguientes  
constantes:

10

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3430, 1715  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,9 (t, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,23-2,66  
(m, 22H), 4,0-5,0 (m, 4H), 5,0-5,83 ppm  
(m, 2H).

15

De forma similar, el éster metílico del ácido dl-9 $\alpha$ ,  
15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prost-5-  
cis-enoico se convierte en el ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-  
11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico  
(XXV-B racémico).

20

### EJEMPLO 13

25

A. A una suspensión previamente hidrogenada de 45 mg  
de catalizador de paladio al 5 % en carbón en 15 ml de aceta-  
to de etilo se agrega una solución de 437 mg de éster metíli-  
co de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15-etilen-  
dioxiprost-5-cis-enoico en 15 ml de acetato de etilo y la  
mezcla resultante se agita en atmósfera de hidrógeno hasta  
que cesa la absorción de hidrógeno. Después el catalizador  
se separa por filtración y se lava con acetato de etilo. Los  
filtrados combinados se evaporan a sequedad a presión reduci-  
da para dar 435 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-

30

1 11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15-etilendioxi-prostanoico (XXVI-A racémico), en forma de aceite, que tiene las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1735  $\text{cm}^{-1}$

5 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,86 (t, 3H), 1,06-2,6 (m, 26H), 3,6 (s, 3H), 3,86 (s, 4H), 4,04-4,46 ppm (m, 1H).

10 B. Se añaden 3 microgotas de una solución de sulfato cúprico al 5 % en ácido perclórico al 30 % a una solución agitada de 435 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15-etilendioxi-prostanoico en 12 ml de dimetoxietano. La mezcla de reacción se mantiene durante 18 horas a la temperatura ambiente, se diluye con 10 ml de solución de bicarbonato sódico al 10 % y se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad a vacío para dar 389 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15-ceto-prostanoico (XXVII-A racémico), en forma de aceite, con las siguientes constantes:

15 IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3440, 1735, 1715  $\text{cm}^{-1}$

20 RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,86 (t, 3H), 1,03-2,76 (m, 26H), 3,60 (s, 3H), 4,0-4,4 ppm (m, 1H).

25 C. Se enfría a -40°C una solución agitada de 360 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15-ceto-prostanoico en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro y se trata gota a gota con 1,5 equivalentes molares de bromuro de metilmagnesio (empleando una solución etérea 4 N).  
30 El curso de la reacción se sigue por análisis c.c.f. (hexano-

1 acetato de etilo 1:1). Al cabo de 2 horas, se añaden 1,5  
equivalentes molares más de bromuro de metilmagnesio y des-  
pues 2 partes adicionales de 1,5 equivalentes molares del.  
5 reactivo a intervalos de 20 minutos. Cuando la reacción pare-  
ce prácticamente completa, el exceso de reactivo se destru-  
ye por adición de 3 ml de metanol y después se diluye con  
15 ml de acetato de etilo. La solución resultante se lava con  
solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato  
magnésico anhidro y se evapora a sequedad a presión reduci-  
10 da.

El residuo se purifica por c.c.f. empleando hexano-  
acetato de etilo 1:1 como eluyente, obteniéndose así 187 mg  
de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di-  
15 fluormetilen-15 $\beta$ -metilprostanico (XXVIII-A racémico), en  
forma de aceite, que tiene las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1735  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,2-2,8  
(m, 26H), 1,65-2,16 (m, 2H), 3,63 (s,  
20 -3H), 4,1-4,4 ppm (m, 1H).

Espectro de masas: 382 ( $\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$ ).

Repetiendo los procedimientos descritos en las par-  
tes A y B y empleando éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-  
11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15-etilendioxi-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico  
25 como material de partida, se obtienen sucesivamente el éster  
metílico del ácido dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15-  
etilendioxi-12 $\alpha$ -prostanico y el éster metílico del ácido  
dl-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15-ceto-12 $\alpha$ -prostanico.  
Este último compuesto es después alquilado con bromuro de  
30 metilmagnesio, de acuerdo con el método de la parte C de

1 este ejemplo pero empleando 8 equivalentes molares del reac-  
tivo, para producir el éster metílico del ácido dl-9 $\alpha$ -15{-  
dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15{-metil-12 $\alpha$ -prostanico  
5 (XXVIII-B racémico), en forma de aceite, con las siguientes  
constantes:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3480, 1730  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,87 (t, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,22-2,60  
(m, 26H), 1,45-1,77 (m, 2H), 3,63 (s, 3H),  
10 4,1-4,33 ppm (m, 1H).

Espectro de masas (como éter di-trimetilsilílico):  
547 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ).

#### EJEMPLO 14

15 Se enfría a 0°C una mezcla de 1,12 g de complejo de  
trióxido de cromo-piridina, 2,24 g de Celite, tierra de dia-  
tomeas, y 35 ml de cloruro de metileno anhidro. A esta mez-  
cla agitada y enfriada se agrega una solución de 225 mg de  
éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15{-dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluor-  
metilen-15{-metilprostanico en 10 ml de cloruro de metileno.  
20 agitando la mezcla de reacción durante 20 minutos a 0°C; des-  
pués se añaden 2,24 g de monohidrato de hidrógeno-sulfato só-  
dico y la mezcla se agita durante 10 minutos más y se filtra  
a través de una capa de sulfato magnésico. El material sólido  
se lava bien con cloruro de metileno y los filtrados com-  
25 binados se evaporan a vacío. El residuo oleoso se purifica  
por cromatografía preparativa en capa fina empleando hexano-  
acetato de etilo 1:1 como eluyente para dar 170 mg de éster  
metílico de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15{-hi-  
droxi-15{-metilprostanico puro (XIX-A racémico), en forma  
30 de aceite, que tiene las siguientes constantes:

1

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1745, 1735  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,22-2,76 (m, 26H), 3,65 ppm (s, 3H).

5

Espectro de masas: 416 ( $\text{M}^+$ ).

De forma similar, el éster metílico del ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prostanoico se convierte en el éster metílico del ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prostanoico (XIX-B racémico), en forma de aceite, con las siguientes constantes:

10

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3500, 1745, 1730  $\text{cm}^{-1}$

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (t, 3H), 1,15, 1,17 (singletes, 3H), 1,22-2,7 (m, 26H), 1,48-1,68 (m, 1H), 3,64 ppm (s, 3H).

15

Espectro de masas (como O-metiloxima, éster trimetilsilílico): 502 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ).

#### EJEMPLO 15

20

Se disuelven 100 mg de éster metílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metilprostanoico en una mezcla de 2 ml de metanol, 0,6 ml de agua y 150 mg de carbonato potásico anhidro. La mezcla de reacción se mantiene a la temperatura ambiente durante 26 horas y después se evapora a presión reducida hasta la mitad del volumen original, se diluye con 10 ml de agua y se extrae con cloruro de metileno para separar las impurezas neutras. La fase acuosa se acidula con ácido oxálico hasta pH 6 y se extrae con acetato de etilo. El extracto ácido se lava con solución saturada de cloruro sódico y se evapora a sequedad a vacío, ob-

25

30

1           teniéndose así 89 mg de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -  
difluormetilen-15 $\beta$ -metilprostanico (XXX-A racémico), en for-  
ma de aceite, que tiene las siguientes constantes:

IR:  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  3440, 1720  $\text{cm}^{-1}$

5

RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,86 (t, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,2-2,83  
(m, 26H), 4,0-5,0 ppm (m, 4H).

10

Siguiendo el mismo método, el éster metílico del  
ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-  
12 $\alpha$ -prostanico se convierte en el ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidro-  
xi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prostanico (XXX-B  
racémico).

#### EJEMPLO 16

15

Siguiendo el método del Ejemplo 14, se oxida el áci-  
do dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metilpros-  
tanoico con complejo de trióxido de cromo-dipiridina para  
producir ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-  
15 $\beta$ -metilprostanico (XXXII-A racémico).

20

Análogamente, partiendo de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidro-  
xi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metilprost-5-cis-enoico y áci-  
do dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -  
prost-5-cis-enoico, se obtienen respectivamente el ácido  
dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ -metilprost-  
5-cis-enoico (XXXI-A racémico) y el ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -  
difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico  
(XXXI-B racémico).

25

#### EJEMPLO 17

30

A una solución de 100 mg de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -  
difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprost-5-cis-enoico en 10 ml de  
cloruro de metileno se añade 1 ml de una solución etérea de  
diazometano, manteniendo la mezcla de reacción a la tempera-

1 tura ambiente durante 15 minutos. Después se evapora a presión reducida para producir el éster metílico del ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprost-5-cis-enoico.

5 De forma similar el ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxiprost-5-cis-enoico y el ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprost-5-cis-enoico se convierten en los correspondientes ésteres metílicos.

EJEMPLO 18

10 Siguiendo los métodos del Ejemplo 3, partes A y B y el método de condensación del Ejemplo 4, la 1,2'-lactona de ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -hidroxioct-1"(t)-en-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético se convierte sucesivamente en 1,2'-lactona de ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -hidroxioctan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético, 1,2'-hemiacetal de 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\alpha$ -hidroxioctan-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acetaldehído y ácido 8S-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxiprost-5-cis-enoico (antímero 8S de VII-A).

15 De forma similar, partiendo de 1,2'-lactona de ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3" $\alpha$ -hidroxioct-1"(t)-en-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético, 1,2'-lactona de ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3" $\beta$ -hidroxioct-1"(t)-en-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético y 1,2'-lactona de ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3" $\beta$ -hidroxioct-1"(t)-en-1"-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético, se obtienen respectivamente, como productos finales:

20 ácido 8S-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxiprost-5-cis-enoico,

25 ácido 8S-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxiprost-5-cis-enoico y

30

1                   ácido 8S-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-  
12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico.

5                   Por reacción de los compuestos de ácido prostenoico  
antes mencionados con diazometano se obtienen los correspon-  
dientes ésteres metílicos.

EJEMPLO 19

10                   Siguiendo el método de hidrogenación del Ejemplo 5,  
el ácido 8S-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxiprost-  
5-cis-enoico se convierte en el ácido 8S-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluorme-  
tilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxiprostanico (antímero 8S de IX-A).

                  Análogamente, a partir de los restantes compuestos  
de ácido prost-5-cis-enoico obtenidos en el Ejemplo 16, se  
obtienen respectivamente:

15                   ácido 8S-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-  
12 $\alpha$ -prostanico,

                  ácido 8S-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-  
prostanico y

20                   ácido 8S-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-  
12 $\alpha$ -prostanico,  
así como los correspondientes ésteres metílicos.

EJEMPLO 20

25                   Se repite el Ejemplo 6 empleando 1,2'-lactona de  
ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3' $\alpha$ -hidro-  
xiocetan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético como material de par-  
tida para producir sucesivamente:

                  1,2'-lactona de ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -di-  
fluormetilen-5' $\beta$ -(3'' $\alpha$ -tetrahidropiraniloxiocetan-1''-il)ciclo-  
pent-1' $\alpha$ -il)acético (1'S-antímero de XI-A),

30                   1,2'-hemiacetal de 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluor-  
metilen-5' $\beta$ -(3'' $\alpha$ -tetrahidropiraniloxiocetan-1''-il)ciclopent-

1 1'a-il)acetaldehído (1'S-antímero de XII-A),  
    ácido 8S-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ -hidroxi-15 $\alpha$ -te-  
trahidropiraniioxiprost-5-cis-enoico (antímero 8S de XIII-A),  
    ácido 8R-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -tetrahi-  
5 dropiraniioxiprost-5-cis-enoico (8R-antímero de XIV-A) y  
    ácido 8R-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxi-  
prost-5-cis-enoico (antímero 8R de XV-A).

    Análogamente, pero empleando 1,2'-lactona de ácido  
1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3'' $\alpha$ -hidroxi-  
10 octan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético, 1,2'-lactona de ácido  
1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -difluormetilen-5' $\beta$ -(3'' $\beta$ -hidroxi-  
octan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético y 1,2'-lactona de ácido  
1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\beta$ ,5' $\beta$ -difluormetilen-5' $\alpha$ -(3'' $\beta$ -hidroxi-  
octan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acético, se obtienen como pro-  
15 ductos finales:

    ácido 8R-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxi-  
prost-5-cis-enoico,

    ácido 8R-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-  
prost-5-cis-enoico y

20      ácido 8R-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-  
12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico.

EJEMPLO 21

    Repitiendo los métodos de los Ejemplos 8, 9 y 10,  
empleando 1,2'-lactona de ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -  
25 difluormetilen-5' $\beta$ -(3''-oxo-oct-1''(t)-en-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -  
il)acético como material de partida, se obtienen sucesiva-  
mente:

    1,2'-lactona de ácido 1'S-(2' $\alpha$ -hidroxi-4' $\alpha$ ,5' $\alpha$ -  
20 difluormetilen-5' $\beta$ -(3''-oxooctan-1''-il)ciclopent-1' $\alpha$ -il)acé-  
tico (1'S-antímero de XVII-A),

1 1,2'-lactona de ácido 1'S-(2'α-hidroxi-4'α,5'α-difluormetilen-5'β(3"-etilendioxiocetan-1"-il)ciclopent-1'α-il)acético (1'S-antímero de XVIII-A),

5 1,2'-hemiacetal de 1'S-(2'α-hidroxi-4'α,5'α-difluormetilen-5'β-(3"-etilendioxiocetan-1"-il)ciclopent-1'α-il)acetaldehído (antímero 1'S de XIX-A),

ácido 8S-9α-hidroxi-11α,12α-difluormetilen-15-etilendioxi prost-5-cis-enoico (8S-antímero de XX-A),

10 éster metílico de ácido 8S-9α-hidroxi-11α,12α-difluormetilen-15-etilendioxi prost-5-cis-enoico (8S-antímero de XXI-A),

éster metílico de ácido 8S-9α-hidroxi-11α,12α-difluormetilen-15-cetoprost-5-cis-enoico (8S-antímero de XXII-A) y

15 éster metílico de ácido 8S-9α,15{-dihidroxi-11α,12α-difluormetilen-15{-metilprost-5-cis-enoico (8S-antímero de XXIII-A).

20 De forma similar, pero empleando 1,2'-lactona de ácido 1'S-(2'α-hidroxi-4'β,5'β-difluormetilen-5'α-(3"-oxooct-1"(t)-en-1"-il)ciclopent-1'α-il)acético como material de partida, se obtiene el éster metílico del ácido 8S-9α,15{-dihidroxi-11β,12β-difluormetilen-15{-metil-12α-prost-5-cis-enoico como producto final.

25 Por hidrólisis del grupo éster metílico con carbonato potásico, de acuerdo con el método del Ejemplo 12, se obtienen los ácidos libres correspondientes, a saber, ácido 8S-9α,15{-dihidroxi-11α,12α-difluormetilen-15{-metilprost-5-cis-enoico y ácido 8S-9α,15{-dihidroxi-11β,12β-difluormetilen-15{-metil-12α-prost-5-cis-enoico.

30

EJEMPLO 22

1 Siguiendo el método del Ejemplo 11, el éster metí-  
lico del ácido 8S-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-  
15 $\beta$ -metilprost-5-cis-enoico se oxida con complejo de trióxido  
5 do de cromo-dipiridina para producir el éster metílico del  
ácido 8R-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ -metil-  
prost-5-cis-enoico (antímero 8R de XXIV-A).

10 Análogamente, el éster metílico del ácido 8S-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -  
dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prost-5-cis-  
enoico se convierte en el éster metílico del ácido 8R-9-  
ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prost-  
5-cis-enoico.

EJEMPLO 23

15 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 13 y em-  
pleando el éster metílico del ácido 8S-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -  
difluormetilen-15-etilendioxiprost-5-cis-enoico como mate-  
rial de partida, se obtienen sucesivamente:

20 éster metílico de ácido 8S-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di-  
fluormetilen-15-etilendioxiprostanico (8S-antímero de  
XXVI-A),

éster metílico de ácido 8S-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -di-  
fluormetilen-15-cetoprostanico (8S-antímero de XXVII-A) y

25 éster metílico de ácido 8S-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-15 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -  
difluormetilen-15 $\beta$ -metilprostanico (8S-antímero de  
XXVIII-A).

30 Por saponificación de este último compuesto con car-  
bonato potásico, siguiendo el método del Ejemplo 15, se ob-  
tiene el ácido 8S-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-  
15 $\beta$ -metilprostanico (8S-antímero de XXX-A).

1 Análogamente, partiendo del éster metílico del ácido 8S-9 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15-etilendioxi-12 $\alpha$ -  
5 prost-5-cis-enoico, se obtiene el ácido 8S-9 $\alpha$ ,15 $\xi$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\xi$ -metil-12 $\alpha$ -prostanoico a través de su éster metílico.

EJEMPLO 24

10 Se repite el Ejemplo 11 empleando éster metílico de ácido 8S-9 $\alpha$ ,15 $\xi$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\xi$ -metil-prostanoico y éster metílico de ácido 8S-9 $\alpha$ ,15 $\xi$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\xi$ -metil-12 $\alpha$ -prostanoico como materiales de partida para producir éster metílico de ácido 8R-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\xi$ -hidroxi-15 $\xi$ -metilprostanoico y éster metílico de ácido 8R-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\xi$ -hidroxi-15 $\xi$ -metil-12 $\alpha$ -prostanoico, respectivamente.  
15

EJEMPLO 25

20 A una solución de 100 mg de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprostanoico en 5 ml de éter se añade 1 ml de una solución etérea de diazoetano y la mezcla de reacción se mantiene a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Los disolventes y el exceso de reactivo se eliminan por destilación a vacío y el residuo se purifica por c.c.f. para dar éster etílico de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprostanoico.  
25

De forma similar pero empleando diazopropano en lugar de diazoetano, se obtiene el éster propílico del ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprostanoico.

30 Siguiendo el mismo método, los derivados racémicos y antiméricos de ácidos prostanoicos y prostenoicos libres obtenidos en los Ejemplos 2, 4, 5, 6, 7, 12, 15, 16, 18 a

1 21 y 23 pueden ser convertidos en los correspondientes ésteres etílicos y propílicos. Son compuestos representativos de los obtenidos así, los siguientes:

5 éster etílico de ácido dl-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-12 $\alpha$ -prostanico,

éster propílico de ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxi-12 $\alpha$ -prostanico,

éster etílico de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-5-cis-enoico,

10 éster propílico de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-12 $\alpha$ -prostanico,

éster etílico de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxi-5-cis-enoico,

15 éster propílico de ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxi-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico,

éster propílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-5-cis-enoico,

éster propílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico,

20 éster etílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-prostanico,

éster etílico de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prostanico,

25 así como los ésteres etílicos y propílicos de los correspondientes compuestos antiméricos.

#### EJEMPLO 26

30 A una solución de 100 mg de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxi-12 $\alpha$ -prostanico en 10 ml de metanol se añaden 2,75 ml de una solución 0,1 N de hidróxido sódico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 ho-

1 ra. Después se evapora a sequedad a presión reducida para dar la sal sódica del ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprostanico.

5 Empleado 1,1 equivalentes molares de hidróxido potásico (en forma de solución 0,1 N) en lugar de hidróxido sódico en el procedimiento anterior, se obtiene la sal potásica del ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprostanico.

10 Análogamente, pueden producirse las sales de sodio y potasio de otros derivados de ácido prostanico y 5-cis-prostanico obtenidos en los Ejemplos anteriores, por ejemplo:

sal sódica de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprost-5-cis-enoico,

15 sal sódica de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxiprost-5-cis-enoico,

sal sódica de ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxi-12 $\alpha$ -prosta-5-cis-enoico,

20 sal potásica de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxiprostanico,

sal potásica de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metilprost-5-cis-enoico y

25 sal potásica de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluormetilen-15 $\beta$ -metilprostanico,

así como las sales de los correspondientes compuestos anti-méricos.

#### EJEMPLO 27

30 A una solución de 100 mg de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxiprostanico en 10 ml de metanol se añade una mezcla de 1 ml de solución concentrada de hidróxi-

1 do amónico y 5 ml de metanol. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente y después se evapora a sequedad para dar la sal amónica del ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi prostanoico.

5 Empleado dimetilamina, dietilamina o dipropilamina en lugar de hidróxido amónico en el procedimiento anterior, se obtienen las correspondientes sales de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi prostanoico.

10 De forma similar, pueden prepararse las sales de amonio, dimetilamina, dietilamina y dipropilamina de otros derivados racémicos y antiméricos de ácidos prostanoicos y prostenoicos de los ejemplos anteriores.

EJEMPLO 28

15 A una mezcla de 67,3 mg de procaína y 5 ml de metanol acuoso se añaden 100 mg de ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprost-5-cis-enoico en 5 ml de metanol y la mezcla de reacción resultante se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después se evapora a sequedad a presión reducida para dar la sal de procaína del ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprost-5-cis-enoico.

20 Análogamente se obtienen las sales de lisina, cafeína y arginina de este ácido.

25 De forma similar pueden producirse las sales de procaína; lisina, cafeína y arginina de otros derivados racémicos y antiméricos de ácidos prostanoicos y prostenoicos obtenidos en los ejemplos anteriores, por ejemplo:

30 sal de procaína de ácido dl-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-9 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi prostanoico,

1 sal de cafeína de ácido dl-9-ceto-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -difluor-  
metilen-15 $\alpha$ -hidroxi-12 $\alpha$ -prost-5-cis-enoico,

sal de lisina de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -  
difluormetilen-15 $\beta$ -metilprost-5-cis-enoico y

8 sal de arginina de ácido dl-9 $\alpha$ ,15 $\beta$ -dihidroxi-11 $\beta$ ,12 $\beta$ -  
difluormetilen-15 $\beta$ -metil-12 $\alpha$ -prostanoico,  
así como las correspondientes sales de los compuestos anti-  
méricos.

EJEMPLO 29

10 Ensayo broncodilatador intravenoso en cobaya (ataque con his-  
tamina)

Animal experimental: Cobaya hembra, 400-500 g.

Vehículo: Solución salina tamponada.

18 Procedimiento: Los animales se anestesian con uretano  
(1 g/kg, intraperitonealmente) y se canulan la tráquea y una  
vena yugular. La cánula traqueal (tubo de plástico) se co-  
necta a un ventilador Harvard y a un transductor de presión  
para medir los cambios en la resistencia respiratoria. La  
cánula yugular (aguja de calibre 22) permite la inyección  
20 de los materiales administrados intravenosamente. El regis-  
tro se realiza mediante un biógrafo Harvard. Se administra  
un ataque normalizado con histamina para determinar la sen-  
sibilidad del animal a este producto. Cinco minutos más tar-  
de se administra intravenosamente el material de ensayo, se-  
25 guido de un segundo ataque con histamina después de la dosi-  
ficación con el material de ensayo. Se repiten los ataques  
con histamina para determinar la duración de la acción del  
material de ensayo.

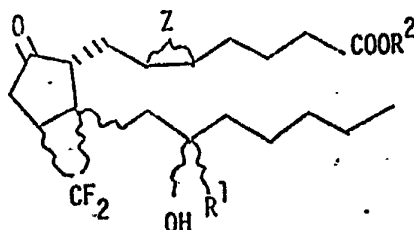
30 De acuerdo con este análisis, el ácido dl-9-ceto-  
11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprostanoico presenta una

1 actividad cuatro veces mayor que la del PGE<sub>2</sub>, el ácido  
dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\alpha$ -hidroxiprost-5-cis-  
5-enoico tiene una actividad seis veces mayor que la de PGE<sub>2</sub>  
5 y el ácido dl-9-ceto-11 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -difluormetilen-15 $\beta$ -hidroxiprost-  
5-cis-enoico tiene una actividad más de diez veces mayor  
que la actividad del PGE<sub>2</sub>.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

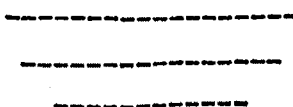
REIVINDICACIONES

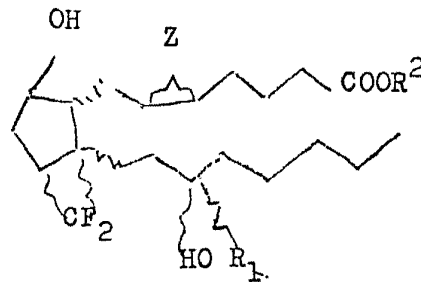
10 1.- Un procedimiento para la preparación de un com-  
puesto 9-oxo racémico o antimérico de fórmula:



18 donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o metilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo in-  
ferior o un residuo de sal no tóxico farmacéuticamente acep-  
table, Z es un enlace simple o un doble enlace cis y las lí-  
neas onduladas ( $\alpha$  ó  $\beta$ ) indican la configuración  $\alpha$  ó  $\beta$  o mezclas  
20 de los mismos, con la condición de que cuando la cadena la-  
teral unida a la posición C-12 es  $\beta$ , el grupo difluorometi-  
leno en las posiciones C-11,12 es 11 $\alpha$ , 12 $\alpha$  solamente, y  
cuando la cadena lateral en la posición C-12 es  $\alpha$ , el grupo  
difluorometileno en la posición C-11,12 es 11, $\beta$ 12  $\beta$  solamen-  
te;  
25

cuyo procedimiento consiste en oxidar un compuesto de fórmu-  
la:





1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

donde el grupo hidroxilo en posición 9 se encuentra en posición  $\alpha$ ,  $R^1$ , Z y las líneas onduladas son como se definen anteriormente y  $R^{2'}$  es hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que cuando  $R^1$  es hidrógeno, Z es un doble enlace y el hidroxilo C-15 está protegido por tetrahidropirani-  
lo, opcionalmente seguido por hidrólisis del grupo, y opcionalmente convertir un ester en el ácido o convertir un ácido en un ester o una sal.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO 9-OXO RACEMICO O ANTIMERICICO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de setente y ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 Junio 1976  
BERNARDO UNGRIA

B. U.