



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 449.162	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	23-6-1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
589,218	23.6.75	Estados Unidos
643,219	22.12.75	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO RACEMICO U SR-ANTIMERICO.

71 SOLICITANTE (S)

SYNTEX (USA) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue Palo Alto, Calif. 94304 Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

Jospah M. Muchiwski, canadiense y John H. Fried, estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

La presente invención se refiere al método para preparar ciertos nuevos derivados similares a las prostaglandinas.

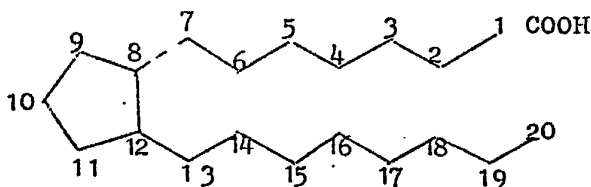
5

Más particularmente, la presente invención se refiere a los derivados 16-fenoxi- y 16-fenoxi (o, m o p) sustituido de ácidos 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoicos, los 15{-metil y etil derivados de los mismos, así como también los ésteres de alquilo inferior y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, no-tóxicos y a los procedimientos para la producción de tales compuestos.

10

15

Las prostaglandinas se han descrito clásicamente como ácidos grasos hidroxilados de cadena de 20 átomos de carbono, relacionados químicamente, que tienen el esqueleto básico del ácido prostanico:



20

Acido prostanico

25

Las prostaglandinas que tienen un grupo oxhidrilo en la posición C-11 y un grupo ceto en la posición C-9 se conocen como la serie PGE, aquéllas que tienen un oxhidrilo en vez del grupo cetónico son conocidas como la serie PGF y se designan además por un sufijo α o β para indicar la configuración del grupo oxhidrilo en dicha posición. Los compuestos naturales son los compuestos C-hidroxi sustituidos. Pueden contener diferentes grados de insaturación en la molécula, particularmente en las posiciones C-5, C-13 y C-17, la insaturación se indica también por un sufijo. Así, por --

30

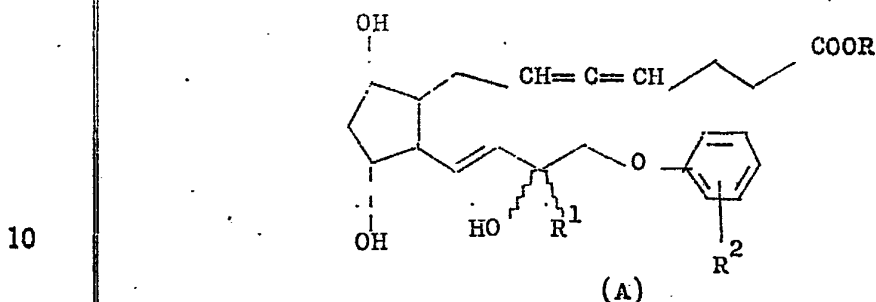
1 ejemplo, las series PGF_1 y PGE_1 se refieren a los ácidos
prostanóicos que tienen un enlace de olefina trans en la po-
sición C-13, mientras que las series PGF_2 y PGE_2 se refie-
5 ren a los ácidos prostadienóicos que tienen un enlace de ole-
fina cis en la posición C-5 y un enlace de olefina trans en
la posición C-13. Para una reseña sobre prostaglandinas y
la definición de prostaglandinas primarias, ver, por ejemplo,
S. Bergström, Recent Progress in Hormone Research 22 pp.
153-175 (1966) y Science 157, página 382 (1967) por el mis-
10 mo autor.

La preparación de derivados del ácido prostanóico
se ha hecho de gran importancia debido a la demostración del
grado altamente interesante de actividades biológicas y far-
macológicas de prostaglandinas naturales.

15 La gran mayoría de estos estudios se ha enfocado
hacia la modificación de las dos cadenas laterales, o modi-
ficaciones de los sustituyentes unidos a la fracción de ci-
clopentano (ver por ejemplo, U. Axen et al, Synthesis Vol.
1, John Wiley and Sons Inc., New York, N. Y. 1973 y P. H.
20 Bentley, Chem. Soc. Reviews 2, 29 (1973). La síntesis de de-
rivados similares a las prostaglandinas que tienen una insa-
turación dietilénica (alénica) en la cadena de ácido carbo-
xílico se ha descrito, entre otros, en la Patente Norteamer-
25 ricana N^o 3,879,438, expedida el 22 de abril de 1975, de
Crabbé y Fried. La síntesis de varios derivados similares
a las prostaglandinas, en que la cadena alquílica unida a
C-15 en los compuestos naturales se sustituye por un grupo
ariloximetilo y sus actividades, se han descrito reciente-
30 mente ver, por ejemplo, D. Binder et al, Prostaglandins
Vol. 6, N^o. 1 pag. 87 (1974), M. Dukes et al., Nature Vol.

1 250, pag. 30 (1974). Patente Norteamericana N^o. 3,864,387 y
Patente Belga N^o. 806,995 .

De acuerdo con la presente invención hemos prepara-
do ciertos nuevos derivados 16-fenoxi similares a las prosta-
5 glandinas representados por la fórmula siguiente:



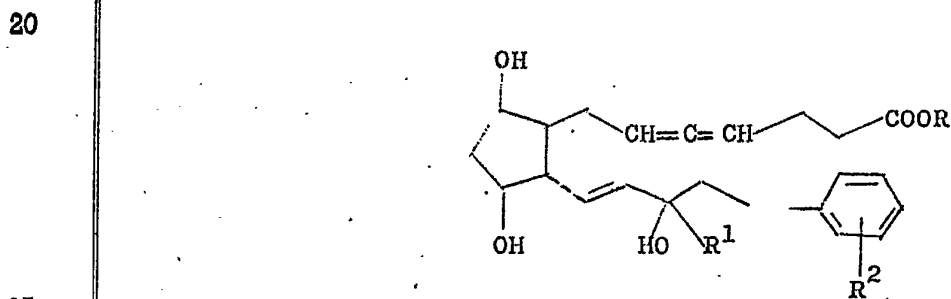
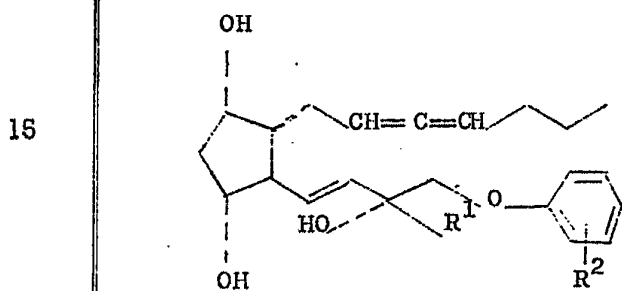
donde R es hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 4
átomos de carbono, o las sales farmacéuticamente aceptables,
no-tóxicas, de los compuestos en que R es hidrógeno; R¹ es
15 hidrógeno, metilo o etilo; R² es hidrógeno, *o*-, *m*- o *p*-haló-
(fluoro, cloro o bromo), *o*-, *m*- o *p*-trifluorometilo, *o*-, *m*- o
p- alquilo inferior u *o*-, *m*- o *p*-alcoxi inferior, y las lí-
neas onduladas (∩) indican la configuración α o β o mezclas de
20 las mismas, con la condición de que cuando R¹ es α , el grupo
oxhidrilo unido al mismo átomo de carbono que R¹, es β , y
cuando R¹ es β , el grupo oxhidrilo unido al mismo átomo de
carbono que R¹, es α .

Las líneas punteadas mostradas en la fórmula ante-
rior y en las fórmulas posteriores indican que los sustituy-
25 entes están en configuración α , es decir, por debajo del
plano del anillo de ciclopentano.

El doble enlace en C-13 en los compuestos de la pre-
sente invención tiene la misma configuración que en las pros-
taglandinas naturales de las serie PGE y PGF, esto es, la
30 configuración trans.

1 Estos nuevos compuestos poseen centros asimétricos
y por lo tanto, pueden producirse como mezclas racémicas o
como 8R-antímeros individuales. Las mezclas racémicas se pue-
den resolver, si se desea, en fases apropiadas por métodos
5 conocidos por los peritos en la materia, para obtener los
antímeros individuales respectivos. Se sobreentiende que
las mezclas racémicas y los 8R-antímeros individuales están
comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

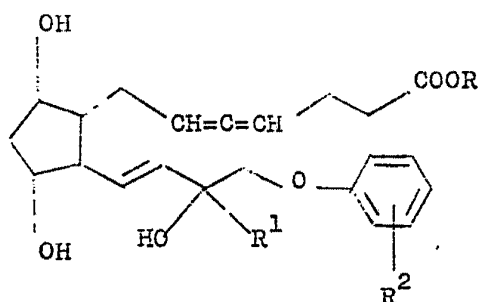
10 Así, los compuestos racémicos de fórmula (A) en
que el grupo oxhidrilo en C-15 está en configuración α , son
mezclas en iguales proporciones de compuestos de las fórmu-
las:



25

30 Los compuestos racémicos de fórmula (A) en que el
grupo oxhidrilo en C-15 está en configuración β son mezclas
en iguales proporciones de compuestos de las fórmulas:

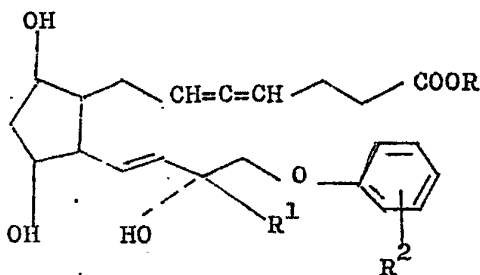
1



5

(A-3)

10



(A-4)

15

Cuando los compuestos de la presente invención son mezclas racémicas, pueden producirse partiendo de racematos, mientras que, cuando los compuestos de la invención son antímeros individuales los compuestos se obtienen de preferencia a partir del antímero individual apropiado.

20

Por simplicidad solamente un antímero, es decir, el antímero que tienen la configuración de prostaglandinas naturales, se ilustrará en la descripción del proceso y reivindicaciones; sin embargo, se sobreentiende que también están incluidas en la misma las imágenes especulares para las mezclas racémicas y los antímeros individuales.

25

El uso del símbolo "R" que precede a un sustituyente designa la estereoquímica absoluta de ese sustituyente de acuerdo con las normas de Cahn-Ingold-Prelog ver, Cahn y otros., Angew. Chem. Inter. Edit., Vol. 5, p. 385 (1966) --

30

1 errata p. 511; Cahn y otros., Angew. Chem., Vol. 78, p. 413
(1966); Cahn e Ingold, J. Chem Soc., (Londres), 1951, p. 612;
Cahn y otros, Experientia, Vol. 12, p. 81 (1956); Cahn, J.
5 Chem. Educ., Vol. 41, p. 116 (1964) . Debido a la relación
que hay entre el sustituyente designado y los otros susti-
tuyentes en un compuesto que tiene prefijos α o β , la designa-
ción de la configuración absoluta de un sustituyente fija
la configuración absoluta de todos los susbstituyentes en el
compuesto y por lo tanto, la configuración absoluta del com-
10 puesto conjunto.

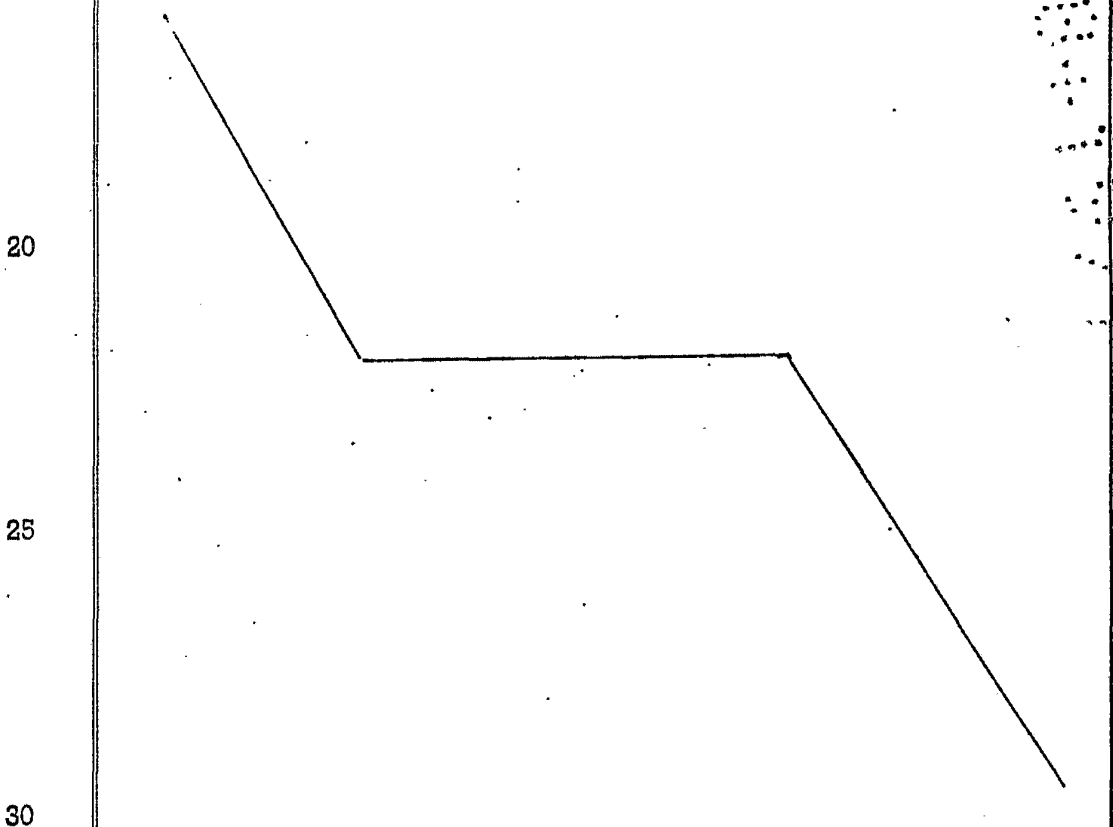
El término "alquilo inferior" como se usa aquí, a
menos que se especifique en otra forma, se refiere a los
grupos alquílicos rectos o ramificados que contienen hasta
4 átomos de carbono; v. g., metilo, etilo, n-propilo, iso-
15 propilo, n-butilo, t-butilo y similares.

El término "alcoxi inferior" se refiere al grupo
 R^1O- donde R^1 es alquilo inferior. Grupos alcoxi inferiores
típicos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-
propoxi, t-butoxi y similares.

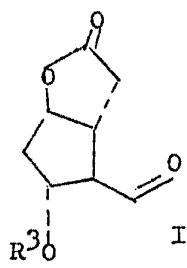
20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se
refiere a las sales preparadas a partir de bases farmacéuti-
camnte aceptables, no-tóxicas, incluyendo bases inorgánicas
y orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen
sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio,
25 sales ferrosas, sales de zinc, cobre, sales manganosas, de
aluminio, férricas, mangánicas y similares. Particularmente
preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio
y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas farmacéuti-
camente aceptables, no-tóxicas, incluyen sales de aminas pri-
30 marias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas inclu-

1 yendo aminas sustituidas que existen en forma natural, ami-
nas cíclicas y resinas intercambiadoras de iones básicas,
tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trie-
tilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol,
5 2-dietilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidi-
na, cafeína, procaína, hidrabamina, colina; betaina, etilen
diamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas,
piperacina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de polia-
mina y similares. Bases orgánicas no-tóxicas particularmen-
10 te preferidas son, isopropilamina, dietilamina, etanolamina,
piperidina, trometamina, colina y cafeína.

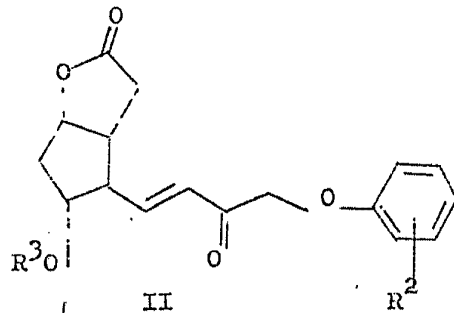
Los nuevos derivados similares a las prostaglandinas
de la presente invención que tienen un grupo oxhidrilo se-
cundario en C-15 (A, R¹ = H) pueden obtenerse por un proceso
15 ilustrado por la secuencia de reacciones siguientes:



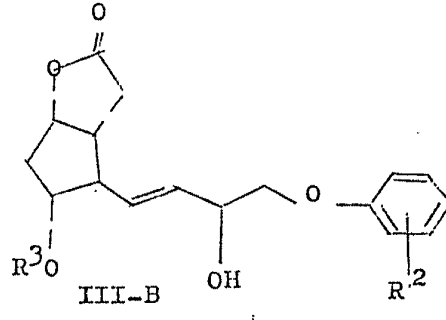
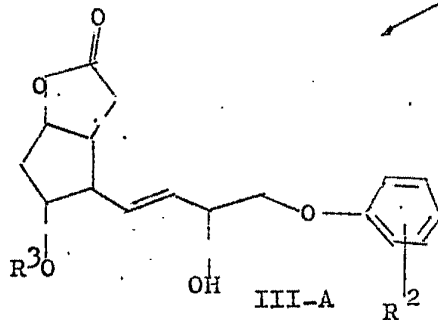
1



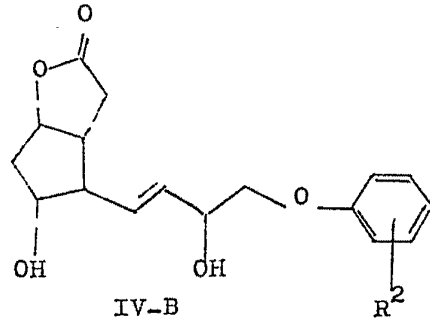
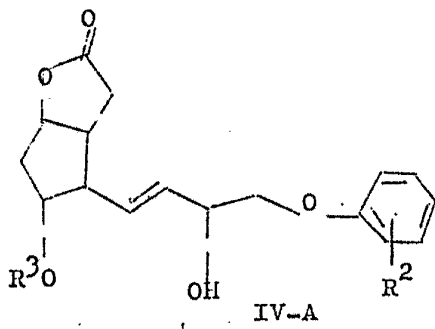
5



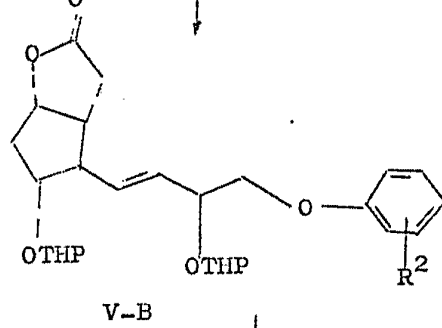
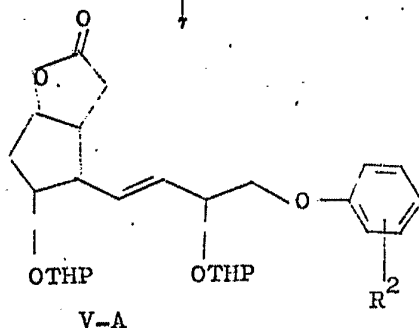
10



15



20



25

30

VI-A

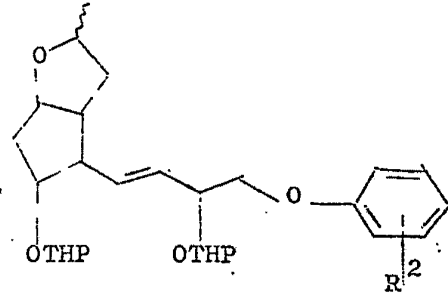
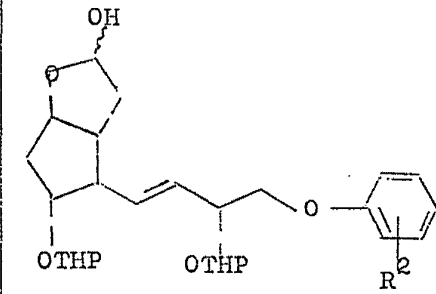
VI-B

V-A

- 10 -

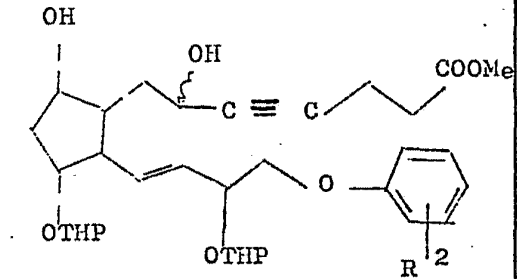
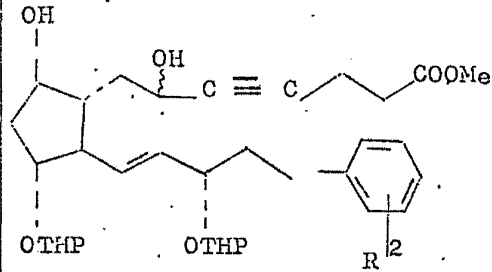
V-B

1

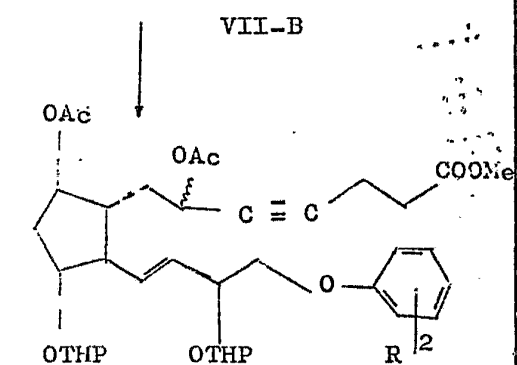
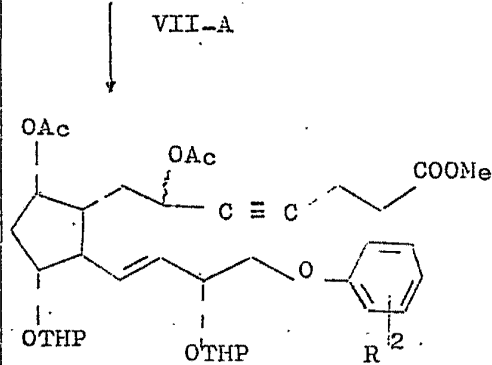


5

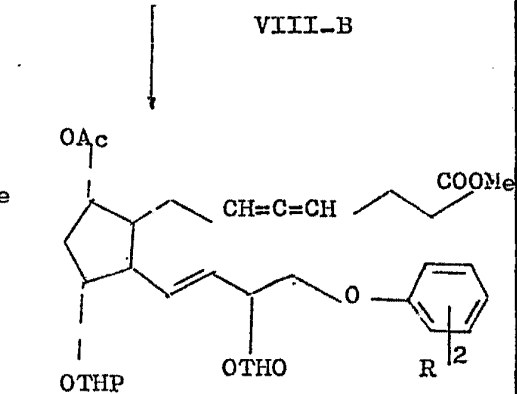
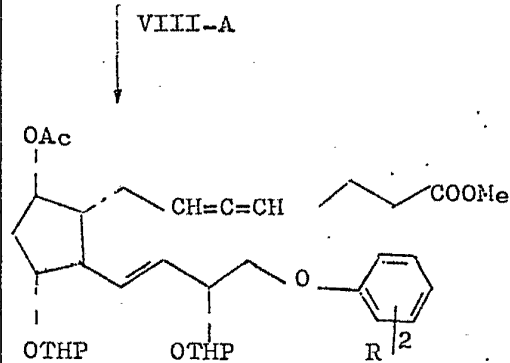
10



15



20



25

30

IX-A

IX-B

X-A

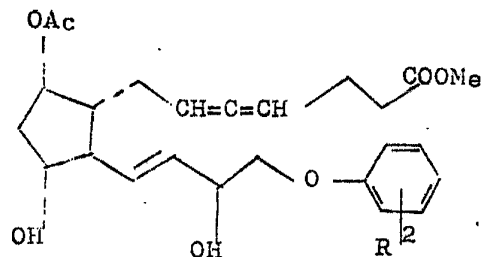
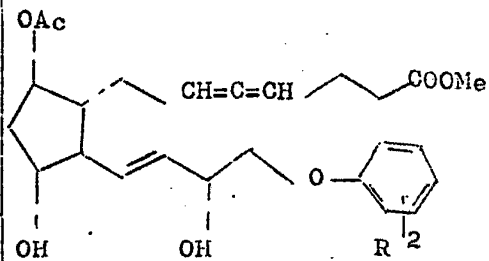
X-B

1

IX-A

IX-B

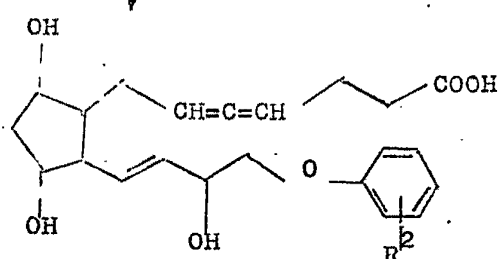
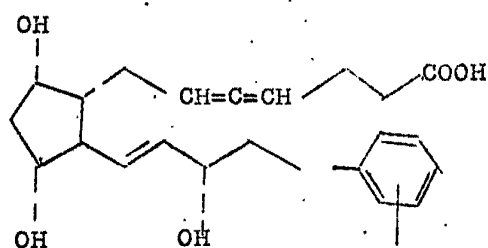
5



10

X-A

X-B



15

XI-A

XI-B

20

donde R² tiene el significado indicado anteriormente;

R³ es p-fenilbenzoilo;

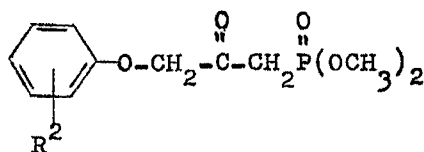
Ac es acetilo; y

THP es tetrahidropiraniolo.

25

Al realizar el procedimiento ilustrado anteriormente los materiales de partida de fórmula I [1,2'-lactona del ácido dl(2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -formil)ciclopent-1' α -il-acético o su 1'R-antímero], se condensan con el anión sódico de un 2-oxo-3-fenoxi- (o fenoxi sustituido) propilfosfonato de dimetilo de fórmula:

30



1 donde R² tiene el significado indicado anteriormente, para dar el correspondiente compuesto racémico o l'R-antimérico de fórmula II.

5 Esta reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte, bajo condiciones anhidras, a una temperatura del orden de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, preferiblemente a alrededor de la temperatura ambiente, por un periodo de tiempo de aproximadamente 45 minutos a más o menos dos horas, de preferencia durante aproximadamente una hora y media, bajo una atmósfera inerte, es decir, bajo atmósfera de argón o nitrógeno, usando por lo menos un equivalente molar del reactivo por mol del aldehído (I) de partida y preferiblemente de 1,2 a 2 moles.

10 Los 2-oxo-3-fenoxi (o fenoxi sustituido)propilfosfonatos de dimetilo usados como reactivos pueden prepararse convenientemente por tratamiento del fenol o un fenol o, m o p-sustituido apropiado, con hidruro de sodio para formar el anión, que por reacción con bromoacetato de etilo produce el fenoxiacetato de etilo correspondiente. El último se condensa con α -litiometanofosfonato de dimetilo, de acuerdo con el método descrito por E.J.Corey y otros, en J.Am.Chem. Soc. 88, 5654 (1966), para dar el reactivo deseado.

15 Alternativamente, estos reactivos pueden prepararse a partir de ácidos fenoxiacéticos insustituídos o monosustituídos disponibles comercialmente, v.g., ácido o, m- o p-clorofenoxiacético, ácido p-fluorfenoxiacético, ácido o, m o p-metilfenoxiacético, ácido o, m o p-metoxifenoxiacético, ácido p-etoxifenoxiacético y similares, que se convierten en los correspondientes ésteres etílicos por métodos convencionales tales como por ejemplo el método de esterificación de Fischer

20

25

30

1 seguido de condensación de los ésteres etílicos así obtenidos con α -litiometanofosfonato de dimetilo.

5 Los compuestos racémicos o l'R-antiméricos de fórmula II se reducen con isopropóxido de aluminio en un disolvente hidrocarbonado inerte, anhidro, v.g. tolueno, para dar una mezcla de los correspondientes compuestos α y β -hidroxi, los cuales se separan en los isómeros individuales por cromatografía en placa delgada sobre placas de gel de sílice, para obtener los isómeros individuales de fórmula III-A y 10 III-B, respectivamente, en aproximadamente iguales cantidades siendo el isómero α menos polar que el isómero β .

15 Es preferible llevar a cabo esta reducción a temperatura de reflujo por un período de tiempo del orden de aproximadamente 10 a 90 minutos, preferiblemente durante aproximadamente 55 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno o argón, usando de 1,5 a 5 equivalentes molares de isopropóxido de aluminio por mol del compuesto de fórmula II.

20 Alternativamente, la reducción de la enona de fórmula II a los compuestos de fórmulas III-A y III-B puede efectuarse con un exceso de borohidruro de zinc en solución de dimetoxietano, a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora; sin embargo, se obtienen mejores resultados cuando se usa isopropóxido de aluminio.

25 Los α - y β -hidroxi isómeros individuales (III-A y III-B) se someten entonces separadamente a saponificación convencional del grupo p-fenilbenzoiloxi, usando de preferencia carbonato de potasio anhidro en metanol, a temperatura ambiente durante aproximadamente dos a cuatro horas, seguido de tratamiento breve con ácido, a baja temperatura, es decir, 30 aproximadamente 0° a -10°C, para dar los dihidroxi compuestos

1 de fórmulas IV-A y IV-B, respectivamente, (racémico o 1'R-
antimérico).

5 Por eterificación convencional de los últimos com-
puestos con dihidropirano en solución de cloruro de metileno
en presencia de ácido p-toluensulfónico se producen los bis-
tetrahidropiranioloxi derivados correspondientes de fórmulas
V-A y V-B, respectivamente (racémico o 1'R-antimérico), los
cuales se reducen con hidruro de diisobutilaluminio en solu-
10 ción de tolueno, para producir los lactoles correspondientes
de fórmula VI-A y VI-B (racémicos o 1'R-antiméricos). En las
representaciones preferidas la reacción se efectúa a tempe-
raturas en la gama de aproximadamente -78° a aproximadamente
-60°C, bajo atmósfera de argón o nitrógeno, durante aproxi-
madamente 10 a aproximadamente 30 minutos.

15 Los lactoles así obtenidos se tratan entonces con
un exceso de la sal doble de litio del ácido 4-pentinoico,
en un disolvente orgánico inerte adecuado o mezcla de disol-
ventes, para producir el ácido dihidroxiacetilénico respéc-
tivo, el cual se esterifica inmediatamente con diazometano en
20 solución de éter dietílico en forma convencional, obteniendo
así el éster metílico del ácido dihidroxiacetilénico corres-
pondiente de fórmulas VII-A y VII-B, respectivamente (racé-
micos u 8R-antiméricos).

25 La sal doble de litio del ácido 4-pentinoico se
usa en cantidades comprendidas entre aproximadamente 5 y 15
equivalentes molares por equivalente molar del hemiacetal
de partida, usando de preferencia alrededor de 10 equivalen-
tes molares. Este reactivo se prepara por reacción de una
solución etérea del ácido 4-pentinoico con el anión de litio
30 de diisopropilamina (el cual, a su vez, se forma por trata-

1 miento de la diisopropilamina con metililitio en una mezcla
de éter-hexametilfosforamida a una temperatura de aproximada
mente -78° a -50°C , bajo condiciones anhidras y bajo una
atmósfera inerte, tal como la proporcionada por nitrógeno o
5 argón, por un periodo de tiempo entre aproximadamente 2 y 5
horas y después de esto a temperatura ambiente durante apro-
ximadamente 2 horas más. El reactivo así preparado se combi-
na con una solución del hemiacetal de fórmulas VI-A o VI-B
en un disolvente etéreo, manteniendo la mezcla reaccionante
a una temperatura entre alrededor de 10° a aproximadamente
10 30°C por un periodo de tiempo prolongado, es decir, durante
aproximadamente 40 a 72 horas, el tiempo de reacción depende
de la temperatura usada. En las representaciones preferidas
la reacción se efectúa a temperatura ambiente (aproximadamen-
15 te 25°C) durante aproximadamente 60 horas.

El producto se aísla por dilución con agua, acidifi-
cación con un ácido débil tal como ácido oxálico, extrac-
ción con un disolvente orgánico no miscible con agua y evapo-
ración del disolvente bajo presión reducida, teniendo cuidado
20 que la temperatura no exceda de 20°C . El producto crudo se
esterifica convencionalmente con diazometano y después se pu-
rifica por técnicas cromatográficas, para dar los compuestos
racémicos u $8R$ -antiméricos de fórmulas VII-A y V-IIB, como
una mezcla de los 6α y 6β -hidroxi isómeros.

25 Los compuestos racémicos u $8R$ -antiméricos de fórmu-
las VII-A y VII-B se acetilan entonces con anhídrido acético
en presencia de 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente or-
gánico inerte o mezcla de disolventes orgánicos inertes, usan-
do particularmente una mezcla (5:1) de cloruro de metileno-
30 trietilamina como disolvente; la reacción se lleva a cabo de

1 preferencia a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora, para producir los diacetatos respectivos racémicos u 8R-antiméricos de fórmulas VIII-A y VIII-B, respectivamente.

5 Por reacción de los compuestos diacetoxiacetilénicos de fórmula VIII-A y VIII-B con litio dimetilcobre se obtienen los correspondiente compuestos alénicos de fórmulas IX-A y IX-B. La reacción se efectúa en un disolvente etéreo, bajo una atmósfera inerte a aproximadamente -78° a -50°C , por

10 aproximadamente tres a siete horas, usando más o menos de 4 a 6 equivalentes molares del reactivo litio dimetilcobre en éter dietílico. Este reactivo se prepara como se describe, por ejemplo, por P. Rona y otros, en J. Am. Chem. Soc. 91, 3289 (1969). Cuando la reacción es substancialmente completa, como se demuestra por análisis t.l.c., el producto

15 (IX-A o IX-B, racémico u 8R-antimérico) se aísla de la mezcla reaccionante vía técnicas convencionales, tales como dilución con solución de cloruro de amonio, filtración, evaporación de la fase orgánica y purificación del residuo por

20 cromatografía. Por hidrólisis de los grupos tetrahidropirraniloxi mediante tratamiento ácido débil, usando particularmente ácido acético acuoso al 70%, a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 a 16 horas se producen los correspondientes 11 α , 15 α , - u 11 α , 15 β -dihidroxi compuestos de fórmulas X-A y X-B, respectivamente, los cuales a su vez, se

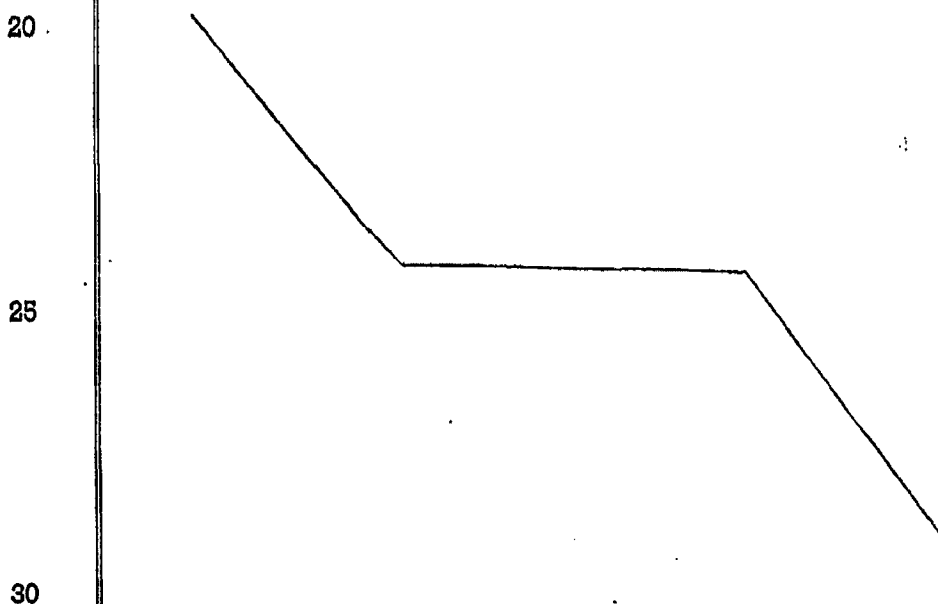
25 saponifican bajo condiciones básicas usando un hidróxido de metal alcalino o carbonato de metal alcalino, particularmente carbonato de potasio en solución de metanol para producir respectivamente los correspondientes compuestos de fórmula

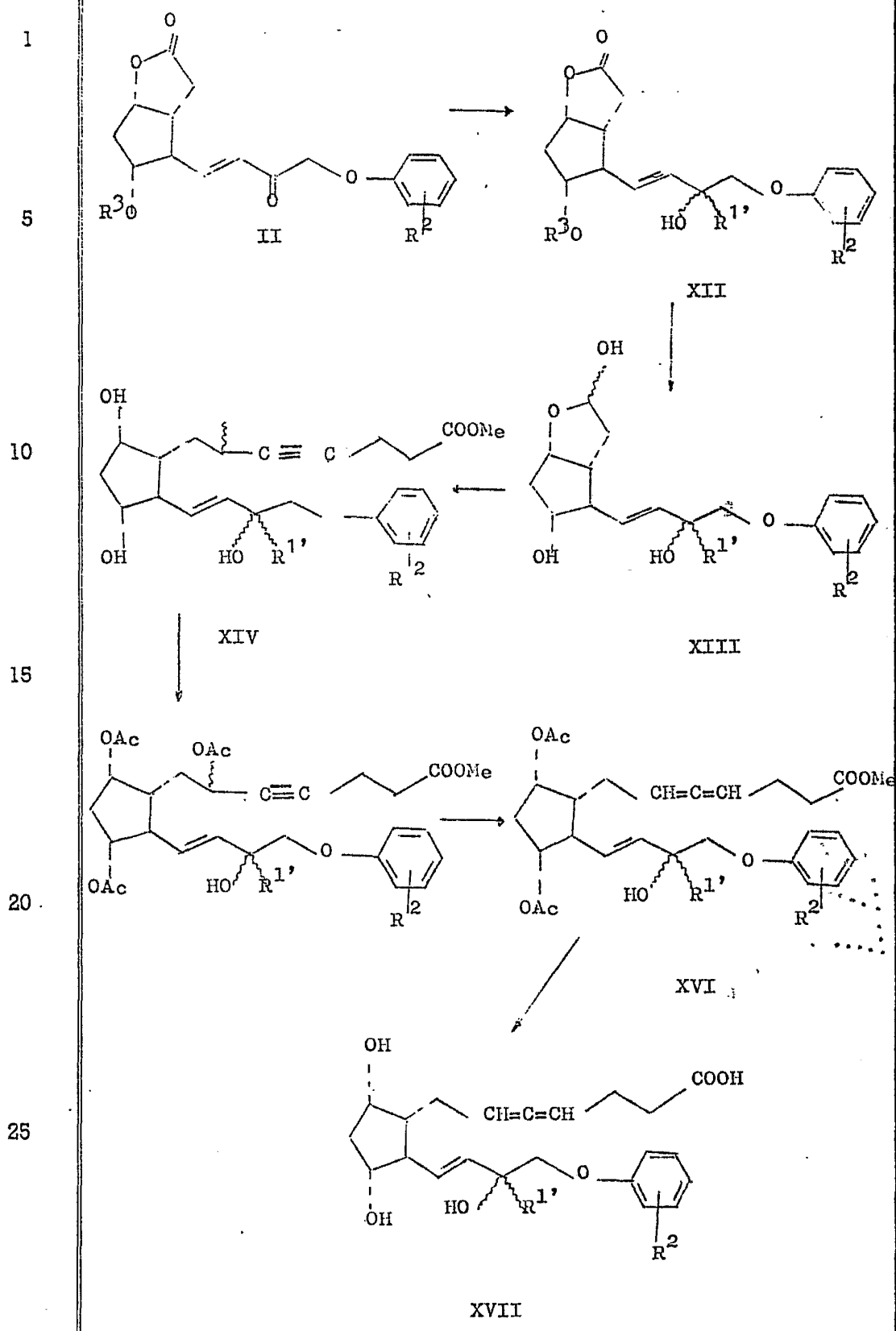
30 XI-A (racémicos u 8R-antiméricos) ácidos 9 α , 11 α , 15 α - trihi

1 droxi-16-fenoxi-(o fenoxi sustituido)-17,18,19,20-tetra-
norprosta-4,5,13-trans-trienicos o los compuestos de fórmula
la XI-B (racémicos u 8R-antiméricos) ácidos 9 α ,11 α ,15 β -tri-
hidroxi-16-fenoxi-(o fenoxi sustituido) 17,18,19,20-tetra-
5 norprosta-4,5,13,trans-trienicos. Es preferible efectuar
esta hidrólisis a temperatura ambiente, por un período de
tiempo prolongado del orden de aproximadamente 30 a aproxi-
madamente 48 horas.

10 Los compuestos de fórmula I usados como materiales
de partida, a saber, 1,2'-lactona del ácido dl (2' α -hidroxi-
4' α -p-fenilbenzoiloxi-5 β -formilciclopent-1' α -il) acético y
su 1'R-isómero son compuestos conocidos que pueden preparar-
se como se describe por E. J. Corey y otros, en J. Am. Chem.
Soc. 93, 1941 y en la Patente Norteamericana N^o 3,873,598.

15 Los nuevos derivados similares a las prostaglandi-
nas sustituidos en C-15 por un grupo metilo o etilo y un
grupo oxhidrilo terciario pueden prepararse mediante un pro-
ceso ilustrado por la secuencia de reacciones siguiente:





1 donde R^{1'} es metilo o etilo y R², R³ y Ac tienen el significado indicado anteriormente.

Al practicar el proceso ilustrado anteriormente, los materiales de partida de Fórmula II, es decir, 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -dihidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -3"-oxo-4"(fenoxi- o fenoxi sustituido)-but-1"(t)-en-1"-il]ciclopent-1' α -il} acético o el compuesto 1'R-antimérico del mismo, preparado como se describe aquí anteriormente, se trata con un haluro de metil- o etilmagnesio para producir el correspondiente 15{ α -hidroxi-15{ β -alquil derivado de Fórmula XII (mezcla de 15 α -hidroxi-15 β -alquil y 15 β -hidroxi-15 α -alquil isómeros). Es preferible llevar a cabo esta reacción en éter o solución de tetrahidrofurano bajo condiciones anhidras y bajo una atmósfera inerte, es decir, bajo atmósfera de nitrógeno o argón, usando desde 1,5 a aproximadamente 6 equivalentes molares del reactivo de Grignard, de preferencia a aproximadamente 4,5 equivalentes molares por mol del compuesto de partida llevando a cabo la reacción a una temperatura de entre -78° a -50°C durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1,5 horas.

Alternativamente, la reacción puede efectuarse usando como reactivos metil- o etillitio.

El tratamiento de los compuestos racémicos o 1'R-antiméricos de Fórmula XII con hidruro de diisobutilaluminio en solución de tolueno produce simultáneamente la reducción del anillo lactónico e hidrólisis del grupo p-fenilbenzoiloxi, produciendo así los compuestos correspondientes de Fórmula XIII. Esta reacción se efectúa a temperaturas en la gama de aproximadamente -78° a aproximadamente -60°C, bajo atmósfera de argón o nitrógeno, durante aproximadamente 10

1 minutos a aproximadamente 30 minutos, usando alrededor de 6
a 8 equivalentes molares del reactivo por mol del compuesto
12.

5 Los lactoles así obtenidos se tratan entonces con
un exceso de la sal doble de litio del ácido 4-pentinoico,
preparada como se describió anteriormente, para producir el
correspondiente ácido tetrahidroxiacetilénico, el cual se es-
terifica inmediatamente con diazometano en solución de clo-
ruro de metileno, en forma convencional, para dar el éster
10 metílico correspondiente de fórmula XIV.

Las condiciones de reacción para la introducción
de la cadena lateral acetilénica son esencialmente las mis-
mas que aquellas descritas previamente para la transformación
de compuestos VI-A y VI-B en los VII-A y VII-B. Sin embargo,
15 se obtienen mejores resultados cuando la reacción se efectúa
en una solución diluida, incrementando preferiblemente la
cantidad de hexametilfosforamida hasta cinco veces la canti-
dad usada en el caso de compuestos VI-A y VI-B una vez que
se combinan el reactivo y el lactol de partida de Fórmula
20 XIII. Es preferible efectuar la reacción a temperatura ambien-
te, por un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamen-
te 20 horas a aproximadamente 60 horas.

La esterificación convencional de los compuestos
racémicos u 8R-antiméricos de Fórmula XIV con anhídrido acéti-
25 co en solución de piridina, preferiblemente a temperatura
ambiente durante alrededor de 3 a 4 horas, produce los tria-
cetatos racémicos u 8R-antiméricos respectivos de Fórmula XV.

Por tratamiento de los compuestos triacetoxiaceti-
lénicos racémicos u 8R-antiméricos de Fórmula XV con litio
30 dimeñilcobre en solución de éter dietílico se obtienen los

1 correspondientes compuestos alénicos de Fórmula XVI. La
reacción se efectúa bajo una atmósfera inerte, a aproximada-
mente -78° a -50°C , durante aproximadamente 3 a aproximada-
mente 7 horas, usando aproximadamente de 4 a 6 equivalentes
5 molares del reactivo por mol del compuesto acetilénico de
partida.

Los grupos éster metílico y acetilo de protección
se eliminan entonces por tratamiento alcalino, es decir, tra-
tamiento con un hidróxido de metal alcalino o carbonato de
10 metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de
potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y simila-
res, en un alcohol alifático inferior acuoso, usando particu-
larmente carbonato de potasio en metanol acuoso, para produ-
cir los correspondientes ácidos libres racémicos u $8R$ -anti-
15 méricos de Fórmula XVII. Esta reacción de hidrólisis se
efectúa preferiblemente a temperatura ambiente, por un pe-
riodo de tiempo prolongado del orden de aproximadamente 80
horas a aproximadamente 120 horas. Para aislar el producto
de la mezcla reaccionante es conveniente trabajarlo bajo
20 condiciones ligeramente acídicas, es decir, a un pH de apro-
ximadamente 6, usando una solución controlada de ácido cí-
trico-fosfato ácido de sodio, evitando así la deshidratación
de la prostaglandina. Después de eliminar los materiales
neutros, el ácido libre se aísla de la solución reguladora
25 acuosa mediante extracciones repetidas con un disolvente
no miscible con agua, v.g., acetato de etilo, cloruro de me-
tileno, éter dietílico y similares y se purifica por cromatografía en placa delgada, para obtener una mezcla de los
ácidos 15α -hidroxi- 15β -metil(etil)- y 15β -hidroxi- 15α -metil
30 (etil)-prostatrienicos (XVII.).

1 Los compuestos de Fórmulas XI-A, XI-B y XVII pue-
den convertirse en los correspondientes ésteres alquílicos
por métodos conocidos en la materia, es decir, por tratamien-
to del ácido libre con exceso de un diazoalcano, tal como
5 diazometano, diazoetano o diazopropano en solución de éter
o cloruro de metileno, en forma convencional o por reacción
con el yoduro de alquilo inferior deseado, en presencia de
carbonato de litio a la temperatura ambiente.

10 Las sales derivadas de los ácidos prostatrienoicos
de la presente invención se pueden preparar por tratamiento
de los ácidos libres correspondientes con aproximadamente un
equivalente molar de una base farmacéuticamente aceptable,
incluyendo bases orgánicas e inorgánicas, por equivalente
15 molar de ácido libre. Sales derivadas de bases inorgánicas
incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio,
magnesio, sales ferrosas, de zinc, cobre, sales manganosas,
de aluminio, férricas, mangánicas y similares. Particular-
mente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio,
calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas farma-
20 céuticamente aceptables, no tóxicas, incluyen, sales de ami-
nas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas,
incluyendo aminas sustituidas que existen en forma natural,
aminas cíclicas y resinas básicas intercambiadoras de iones,
tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trie-
25 tilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol,
2-dietilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina
caféina, procaína, hidrabamina, colina, betaina, etilendia-
mina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piper-
racina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina
30 y similares. Bases orgánicas no tóxicas particularmente pre-

1 feridas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, piperidina, trometamina, colina y cafeína.

5 La reacción se efectúa en agua, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de aproximadamente 0° a 100°C, de preferencia a temperatura ambiente. Disolventes orgánicos inertes, miscibles con agua, típicos, incluyen metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o tetrahidrofurano. Se determina la relación molar del ácido libre (XI-A, XI-B y XVII) respecto a la base usada para proporcionar la relación deseada para una sal particular. Para preparar, por ejemplo, las sales de calcio o de magnesio, el ácido libre material de partida puede tratarse con por lo menos medio equivalente molar de la base farmacéuticamente aceptable para dar una sal neutra. Cuando se preparan las sales de aluminio, se emplea por lo menos un tercio de equivalente molar de la base farmacéuticamente aceptable si se desea un producto de sal neutra.

20 En el procedimiento preferido pueden prepararse las sales de calcio y de magnesio de los derivados del ácido prostatrienoico presentes por tratamiento de las sales correspondientes de sodio o de potasio con por lo menos medio equivalente molar de cloruro de calcio o de magnesio, respectivamente, en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de aproximadamente 20° a 100°C. Preferiblemente, las sales de aluminio de los ácidos prostanoicos de la presente invención pueden prepararse por tratamiento de los ácidos libres correspondientes con por lo menos un tercio de equivalente molar de un alcóxido de aluminio, tal como trietóxido

1 de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en un di-
solvente hidrocarbonado, tal como benceno, xileno, ciclohe-
xano, etc., a una temperatura de 20° a aproximadamente 115°C.
5 Pueden usarse procedimientos similares para preparar sales
de bases inorgánicas que no son suficientemente solubles pa-
ra fácil reacción.

Las sales se aislan por métodos convencionales.

10 Los compuestos de la presente invención exhiben
actividades biológicas del tipo de las prostaglandinas y son
por lo tanto, útiles en el tratamiento de mamíferos donde
está indicado el uso de prostaglandinas.

15 Particularmente, estos compuestos tienen actividad
luteolítica y son así útiles para controlar el ciclo repro-
ductivo en mamíferos hembra y para inducir el estro y regu-
lar la ovulación en los mismos tales como yeguas, vacas y
cerdas. También son útiles para inducir la labor del parto
y para inducir la menstruación en mujeres, para corregir o
reducir anormalidades menstruales.

20 Los compuestos de la presente invención son tam-
bién broncodilatadores y son así útiles en el tratamiento
de mamíferos para el espasmo bronquial o cuando están indi-
cados broncodilatadores. También son útiles para controlar
o aliviar la hipertensión en mamíferos y exhiben además ac-
25 tividad depresora del sistema nervioso central, en mamíferos
y son útiles como sedantes.

30 Los compuestos presentes pueden administrarse en
una extensa variedad de formas de dosificaciones, ya sea
solos o en combinación con otros medicamentos compatibles
farmacéuticamente, en forma de composiciones farmacéuticas
adecuadas para administración oral o parenteral o por inha-

1 lación en el caso de broncodilatadores. Vías alternativas
de administración son la intravaginal e intrauterina. Se
administra típicamente como composiciones farmacéuticas que
consisten esencialmente del ácido libre, sal o éster de la
5 invención y un vehículo farmacéutico. El vehículo farmacéu-
tico puede ser un material sólido, líquido o aerosol, en el
que el compuesto (ácido libre, sal o éster) se disuelve,
dispersa o suspende, y puede contener opcionalmete pequeñas
cantidades de preservativos y/o agentes reguladores de pH.
10 Preservativos adecuados que pueden usarse incluyen, por ejem-
plo, alcohol bencílico y similares. Agentes reguladores ade-
cuados incluyen, por ejemplo, acetato de sodio y fosfatos
farmacéuticos, etc.

15 Las composiciones líquidas pueden, por ejemplo,
estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, ja-
rabes o elixires. Las composiciones sólidas pueden tomar
la forma de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras o simila-
res, preferiblemente en formas de dosificaciones unitarias
para administración simple o dosificaciones precisas. Vehícu-
20 los sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, lacto-
sa, sacarina sódica, talco, bisulfito de sodio, etc., de ca-
lidad farmacéutica.

25 Para la administración por inhalación, los ácidos
libres, sales y ésteres pueden administrarse, por ejemplo,
como un aerosol que comprende los compuestos o sales en un
propelente inerte junto con un codisolvente, v.g., etanol,
junto con preservativos y agentes reguladores opcionales.
Se puede tener una información general adicional con respec-
to a la administración de aerosoles por inhalación refirién-
30 dose a las Patentes Norteamericanas Nos. 2,868,691 y --

1 3,095,355.

Los compuestos de esta invención se administran típicamente en dosificaciones de aproximadamente 0,002 a 0,2 mg. por kilogramo de peso corporal. Por supuesto, la dosis efectiva precisa variará dependiendo del modo de administración, padecimiento tratado y paciente.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no intentan limitar su alcance, Cuando se usan mezclas racémicas como materiales de partida, se obtienen productos racémicos, mientras que cuando se usan antímeros individuales, los productos obtenidos son antiméricos. La abreviación "t.l.c." se refiere a cromatografía en placa delgada y todas las proporciones de mezclas usadas, con respecto a líquidos, se refieren a relaciones en volúmen. También, cuando es necesario, se repiten los ejemplos para proporcionar suficiente material de partida para ejemplos subsecuentes.

EJEMPLO 1

A. Una suspensión al 57% de 5,32 g. (126,5 moles) de hidruro de sodio en aceite mineral se lava tres veces con hexano anhidro, bajo atmósfera de argón, se le agregan 500 ml. de dimetoxietano anhidro, la mezcla se enfría en un baño de agua-hielo y se trata gota a gota con agitación, en un periodo de cinco minutos, con una solución de 18,43 g. (113,7 mmoles) de m-trifluormetilfenol en 100 ml. de dimetoxietano anhidro. Cuando se termina la adición la mezcla reaccionante se deja a temperatura ambiente y se agita durante 40 minutos más. Se agrega entonces una solución de 19,572 g. (117 mmoles) de bromoacetato de etilo en 100 ml. de dimetoxietano anhidro y la mezcla resultante se refluja durante una hora, se enfría a temperatura ambiente, neutraliza con ácido acéti-

1 co y evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo
se disuelve en 600 ml. de cloruro de metileno y 70 ml. de
5 agua, la fase orgánica se separa y lava con agua (4 x 70 ml.)
se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequed-
dad a vacío, para dar 28,81 g. de m-trifluorometilfenoxiace-
tato de etilo, punto de ebullición 122-123°C 13,5 mm.

10 B. Una mezcla agitada de 15,12 g. (121,97mmoles)
de metilfosfonato de dimetil y 200 ml. de tetrahidrofurano
anhidro se enfría a -78°C bajo una atmósfera de argón y se
trata gota a gota en un periodo de 15 minutos con 57,35 ml.
de una solución 2,125N de n-butillitio, (121,97_xmmoles) en
hexano manteniendo la temperatura de la mezcla reaccionante
a una temperatura no mayor que -65°C. La mezcla resultante
se agita durante 15 minutos más a -78°C y después se agrega
15 gota a gota, en un periodo de 25 minutos una solución de
28,81 g. (116,16 mmoles) de m-trifluormetilfenoxiacetato de
etilo en 300 ml. de tetrahidrofurano anhidro, manteniendo
la temperatura de la mezcla reaccionante a una temperatura
no mayor que -65°C, la mezcla resultante se agita entonces
20 durante 2 horas más a temperatura ambiente, neutraliza con
ácido acético y el disolvente se elimina a vacío. El resi-
duo se disuelve en éter dietílico-agua (1:1), la fase orgá-
nica se separa y la fase acuosa se extrae con éter dietílico
(3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan
25 con agua, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y evapo-
ran a sequedad bajo presión reducida, para dar 35,78 g. de
2-oxo-3-(m-trifluormetilfenoxi)propilfosfonato de dimetilo.

30 C. Una suspensión a 57% de 42 mg. (1 mmol) de hi-
druro de sodio en aceite mineral se lava con hexano anhidro,
bajo atmósfera de argón, se agregan entonces 3 ml. de dime-

1 toxietano anhidro y después una solución de 358,6 mg. (1.1
mmoles) de 2-oxo-3-(m-trifluormetilfenoxi)propilfosfonato de
dimetilo en 10 ml. de dimetoxietano anhidro, agitando la mez-
5 la solución así obtenida se le agrega una solución de 0,8
mmoles de la 1,2'-lactona del ácido dl (2' α -hidroxi-4' α -p-
fenilbenzoiloxi-5' β -formilciclopent-1' α -il)acético en 10 ml.
de dimetoxietano anhidro. La mezcla reaccionante se agita a
temperatura ambiente durante 1 hora y 10 minutos, se le agre-
10 gan entonces 0,07 ml. de ácido acético y el disolvente se
elimina bajo presión reducida. El residuo se extrae con clo-
ruro de metileno y los extractos combinados se lavan con so-
lución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato
de magnesio anhidro y evaporan a sequedad a vacío. El resi-
15 duo aceitoso se purifica por "t.l.c." usando una mezcla de
cloruro de metileno-éter (1:3) como eluyente para dar 215 mg.
de la 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3''-oxo-4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-
1''il]ciclopent-1' α -il} acético, (II-racémico, R²= m-CF₃),
20 p.f. 126-126,5°C.

En forma similar, pero usando la 1,2'-lactona del
ácido 1'R-(2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -formilciclo-
25 pent-1' α -il) acético en lugar del compuesto racémico, se ob-
tiene la 1,2'-lactona del ácido 1'R-{2' α -hidroxi-4' α -p-fenil-
benzoiloxi-5' β -[3''-oxo-4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-
en-1''-il]ciclopent-1' α -il} acético (1'R-antímero de II, R²=
mCF₃).

EJEMPLO 2

30 Una mezcla de 100 mg. (0,182 mmoles) de la 1,2'-
lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -

1 [3"-oxo-4"-(m-trifluorometilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]ciclo-
 pent-1'α-il} acético, 62 mg.(0,303 mmoles) de isopropóxido de
 aluminio redestilado y 5 ml. de tolueno anhidro se refluja
 5 se agrega entonces una solución de bitartrato de sodio enfria
 da y el producto se extrae con acetato de etilo. El extrac-
 to se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y eva-
 10 pora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifi-
 ca por "t.l.c." usando como eluyente una mezcla de éter die-
 tílico-benceno-cloruro de metilo (2:1:1) para obtener 36,4 mg
 de la 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
 zoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(m-trifluorometilfenoxi)-but-1"
 (t)-en-1"-il]-ciclopent-1'α-il} acético (III-A racémico,
 R²=m-CF₃) como un aceite, teniendo las constantes siguientes:

15

U.V. λ_{MeOH}
 max 274 nm (log ε 4.387) (ε 24,350);

I.R. ν_{CHCl_3}
 max 3600, 1775, 1715, 1610 cm⁻¹;

20

N.M.R. $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$
 2,22-2,97 (m, 6H, H-2,1', 3',5');
 3,80-4,07 (m, 2H, H-4");
 4,32-4,67 (m, 1H, H-3");
 4,87-5,40 (m, 2H, H-2', 4');
 5,67 5,90 (m, 2H, H-1",2");
 6,97-7,12 (m, 13H, aromático);

25

y 38 mg. de la 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-
p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(m-trifluorometilfenoxi)-
 -but-1"(t)-en-1"-il]ciclopent-1'α-il} acético (III-B racémico,
 R² = m-CF₃), también un aceite, teniendo las constantes si-
 30 guientes:

1	U.V.	$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$	274 nm ($\log \epsilon$ 4,426) (ϵ 26,650);
	I.R.	$\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$	3600, 1775, 1715, 1610 cm^{-1} ;
5	N.M.R.	$\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$	2,20-2,90 (m, 6H, H-2, 1', 3', 5'); 3,73-4,07 (m, 2H, H-4"); 4,32-4,67 (m, 1H, H-3"); 4,87-5,40 (m, 2H, H-2', 4'); 5,67-5,83 (m, 2H, H-1", 2"); 6,93-7,10 (m, 13H, aromático).
10			

En forma similar, partiendo de la 1,2'-lactona del ácido 1'R-{2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético se obtiene la 1,2'-lactona del ácido 1'R-{2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético (1'R-antímero de III-A, $r^2 = \text{m-CF}_3$) y la 1,2'-lactona del ácido 1'R-{2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"il] ciclopent-1' α -il} acético (1'R-antímero de III-B, $R^2 = \text{m-CF}_3$).

EJEMPLO 3

A una solución agitada de 390 mg. (0,706 mmoles) de la 1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"il] ciclopent-1' α -il} acético en 4 ml. de metanol anhidro se le agregan 97,5 mg. (0,706 mmoles) de carbonato de potasio anhidro y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 1/2 horas. Después se enfría a -10°C y se le agregan 0,9 ml. de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla resultante se conserva a esta temperatura por 10 minutos, se

1 diluye con acetato de etilo enfriado y se lava con solución
saturada de tartrato de sodio y potasio (3 x 30 ml.), se se-
ca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad
5 usando como eluyente acetato de etilo-cloruro de metileno
(9:1) para obtener 180 mg. de la 1,2'-lactona del ácido dl
{2' α ,4 β -dihidroxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-
-but-1"(t)-en-1"(t)-en-1"-il]ciclopent-1' α -il} acético (IV-A
racémico; R² = m-CF₃) como un aceite, teniendo las constan-
10 tes siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 222, 275, 282 nm (log ϵ 3,93, 3,36,
3,31);

(ϵ 8500, 2290, 2040);

15 I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3610, 3440, 1770, 1595 cm⁻¹;

N.M.R. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,20-2,70 (m, 6H, H-2,1', 3', 5');
3,73-4,13 (m, 3H, H-4", 4');
4,27-4,63 (m, 1H, H-3");
20 4,63-5,00 (m, 1H, H-2');
5,50-5,77 (m, 2H, H-1",2");
7,00-7,33 (m, 4H, aromático).

EJEMPLO 4

25 A una solución agitada de 2,25 g. (4,075 mmoles)
de la 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3" β -hidroxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"
(t)-en-1"-il]ciclopent-1' α -il} acético en 18,3 ml. de metanol
anhidro se le agregan 678 mg. (4,90 mmoles) de carbonato de
30 potasio anhidro y la mezcla resultante se agita a tempera-

1 tura ambiente durante 2 horas y 45 minutos. La mezcla reac-
cionante se enfría entonces a -10°C y se le agregan 8,15 ml.
de ácido clorhídrico concentrado, la mezcla resultante se
5 agita a esta temperatura durante 10 minutos, se diluye con
acetato de etilo, la fase orgánica se separa y lava con so-
lución saturada de tartrato de sodio y potasio (3 x 25 ml.),
se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a seque-
dad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en una
mezcla de 1:1 de acetato de etilo-cloruro de metileno y pasa
10 a través de una columna de Florisil (75 g.). Los eluatos se
evaporan a sequedad a vacío y purifican por "t.l.c.", usando
acetato de etilo-cloruro de metileno (8:2) como eluyente,
para obtener 1,35 g. de la 1,2'-lactona del ácido dl { 2' α ,
4' α -dihidroxi-5' β -[3" β -hidroxi-4"-(*m*-trifluormetilfenoxi)but-
15 1"(t)-1"-il] ciclopent-1' α -il] acético (IV-B racémico, R² =
m-CF₃), como un aceite, que tiene las constantes siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 222, 275, 282 nm ($\log \epsilon$ 3,93, 3,32,
3,29) (ϵ 2470, 2090, 1950);

20 I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3610, 3450, 2390, 1775, 1595 cm^{-1} ;

N.M.R. $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,20-2,75 (m, 6H, H-2,1', 3', 5');
3,70-4,13 (m, 3H, H-4", 4');
25 4,27-4,63 (m, 1H, H-3");
4,63-5,00 (m, 1H, H-2');
5,50-5,77 (m, 2H, H-1", 2");
7,00-7,33 (m, 4H, aromático).

30 Asimismo, partiendo de la 1,2'-lactona del ácido
1' \underline{R} -{2' α -hidroxi-4' α -*p*-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"-

1 (m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético y la 1,2'-lactona del ácido 1'R- $\{2'\alpha$ -hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"- (m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético se obtienen,
5 respectivamente: la 1,2'-lactona del ácido 1'R- $\{2'\alpha, 4'\alpha$ -di-hidroxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"- (m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético (1'R-antímero de IV-A, R² = m-CF₃) y la 1,2'-lactona del ácido 1'R- $\{2'\alpha, 4'\alpha$ -dihidroxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"- (m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético (1'-antímero de IV-B, R² = m-CF₃).

EJEMPLO 5

A una solución de 1,243 g. de la 1,2'-lactona del ácido dl $\{2'\alpha, 4'\alpha$ -dihidroxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"- (m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético en
15 8,9 ml. de cloruro de metileno anhidro se le agregan 9 mg. de ácido p-toluensulfónico y 0,89 ml. de dihidropirano recién destilado y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, se le agregan entonces 0,33 ml.
20 de piridina, la mezcla se diluye con éter y lava con solución de cloruro de sodio (3 x 25 ml.), la solución etérea se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad bajo presión reducida. La purificación del residuo por "t. l.c." usando acetato de etilo-cloruro de metileno (2:8) produce
25 1,75 g. de la 1,2-lactona del ácido dl $\{2'\alpha$ -hidroxi-4'α-tetrahidropirani-loxi-5'β-[3"α-tetrahidropirani-loxi-4"- (m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético (V-A racémico, R² = m-CF₃) como un aceite, teniendo un
30 I.R. \vee $\begin{matrix} \text{CHCl}_3 \\ \text{max} \end{matrix}$ 1775, 1595 cm⁻¹.

1 En forma similar, partiendo de la 1,2'-lactona del
 ácido dl {2'α,4'α-dihidroxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(m-trifluor-
 metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético
 se obtiene la 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-
 5 tetrahidropirani-loxi-5'β-[3"β-tetrahidropirani-loxi-4"-(m-
 trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il}
 acético (V-B racémico, R² = m-CF₃), como un aceite, que tiene
 las constantes siguientes:

10 U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 221,5, 274,5, 281 nm (log ε 4,03,
 3,94, 3,43) (ε 10,700, 8700, 2690);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1775, 1595 cm⁻¹;

15 N.M.R. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$
 1,20-1,97 (m, 12H, H-THP)
 2,00-2,38 (m, H-2,1',5');
 3,20-4,20 (m, 4H, 8H, H-3', 4", THP);
 4,28-5,20 (m, 5H, H-2',4', THP);
 5,40-5,88 (m, 2H, H1",2");
 6,93-7,20 (m, 4H, aromático).

20 Por el mismo método, la 1,2'-lactona del ácido
 1'R- {2'α,4'α-dihidroxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(m-trifluormetil-
 fenoxi)-but-1"-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético y la
 1,2'-lactona del ácido 1'R- {2'α,4'α-dihidroxi-5'β-[3"β-
 25 hidroxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ci-
 clopent-1'α-il} acético se convierten respectivamente en
 la 1,2'-lactona del ácido 1'R- 2'α-hidroxi-4'α-tetrahidro-
 pirani-lixo-5'β-[3"α-tetrahidropirani-loxi-4"-(m-trifluorme-
 tilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético
 (1'R- antímero de V-A, R² = m-CF₃) y la 1,2'-lactona del ácido
 1'R- {2'α-hidroxi-4'α-tetrahidropirani-loxi-5'β-[3"β-tetrahi-

30

1 dropiranioloxi-4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1'' α -il} acético (1''R-antímero de V-B, R² = m-CF₃).

EJEMPLO 6

5 Una solución de 1,750 g. (3,24 mmoles) de la 1,2'-lactona del ácido dl {2'' α -hidroxi-4'' α -tetrahidropiranioloxi-5'' β -[3'' α -tetrahidropiranioloxi-4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1'' α -il} acético en 30 ml. de tolueno anhidro se enfría a -78°C y trata gota a gota, bajo agitación y bajo atmósfera de argón con 5,55 ml. (7,78 mmoles) de hidruro de diisobutilaluminio-tolueno (1:3). La mezcla reaccionante se agita bajo las mismas condiciones durante 15 minutos más y se agrega cuidadosamente metanol hasta que cesa la evolución de gas; después se diluye con éter, se agregan entonces 5 ml. de solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla resultante se agita hasta que se forma un precipitado. El material sólido se separa por filtración a través de Celita (tierra de diatomáceas). La fase orgánica se separa del filtrado, seca sobre sulfato de magnesio y evapora a sequedad al vacío, obteniendo así 1,65 g. del 1,2'-hemiacetal de dl {2'' α -hidroxi-4'' α -tetrahidropiranioloxi-5'' β -[3'' α -tetrahidropiranioloxi-4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1'' α -il} acetaldehído (VI-A racémico, R² = m-CF₃) como un aceite, que tiene las constantes siguientes:

15

20

25

U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 222, 275, 280-284 nm (log ϵ 3,92, 3,31, 3,27) (ϵ 8300, 2040, 1860);

30 I.R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3620, 3410, 1595 cm⁻¹;

1 N.M.R $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ -1,10-2,6 (m, 16H, H-2,1',3',5', THP);
 3,20-4,17 (m, 6H, H-4", THP);
 4,20-4,97 (m, 5H, H-2',4',3", THP);
 5,20-5,80 (m, 3H, H-1,1",2");
 5 6,90-7,32 (m, 4H, aromático).

Asímismo, partiendo de la 1,2-lactona del ácido
 1'R- {2'α-hidroxi-4'α-tetrahidropiraniiloxi-5'β-[3"α-tetra-
 hidropiraniiloxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-
 il]-ciclopent-1'α-il} acético se obtiene el 1,2'-hemiacetal
 10 de 1'R {2'α-hidroxi-4'α-tetrahidropiraniiloxi-5'β-[3"α-tetra-
 hidropiraniiloxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
 -ciclopent-1'α-il} acetaldehído (1'R- antímero de VI-A,
 R² = m-CF₃).

15 EJEMPLO 7

Una solución de 1,92 g. (3,57 mmoles) de la 1,2'-
 lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-tetrahidropiraniiloxi-
 5'β-[3"β-tetrahidropiraniiloxi-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-
 but-1"(t)-en-1"-il]-ciclopent-1'α-il} acético en 32 ml. de
 20 tolueno anhidro se enfría a -78°C y trata gota a gota, con
 agitación y bajo un atmósfera de argón con 5,98 ml. (8,4 mmo-
 les) de hidruro de diisobutilaluminio-tolueno (1:3). La
 mezcla reaccionante se mantiene bajo las mismas condiciones
 durante 15 minutos más y trata gota a gota con metanol has-
 25 ta que cesa la evolución de gas. Después se diluye con
 100 ml. de éter, se agregan entonces 5 ml. de solución sa-
 turada de cloruro de sodio y la mezcla resultante se agita
 hasta que se forma un precipitado. El material sólido se
 separa por filtración a través de Celita (tierra de diato-
 30 máceas). La fase orgánica se separa del filtrado, seca so-

1 bre sulfato de magnesio y evapora a sequedad a vacío, obteniendo así, 1,855 g. del 1,2'-hemiacetal de dl {2' α -hidroxi-4' α -tetrahidropirani-oxi-5' β -[3'' β -tetrahidropirani-oxi-4''-(m -trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclo-pent-1' α -il} acetaldehido (VI-Bracémico, R²= m -CF₃), un aceite, teniendo las constantes siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 222, 275, 280-284 nm (log ϵ 3,93, 3,32, 3,27) (ϵ 2470, 2090, 1860);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3610, 3410, 1595 cm⁻¹;

N.M.R. $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,10-2,60 (m, 16H, H-2, 1', 3', 5', THP); 3,20-4,97 (m, 6H, H-4'', THP); 4,20-4,97 (m, 5H, H-2', 4', 3'', THP); 5,20-5,80 (m, 3H, H-1, 1'', 2''); 6,90-7,32 (m, 4H, aromático).

En forma similar la 1,2'-lactona del ácido 1' \underline{R} -{2' α -hidroxi-4' α -tetrahidropirani-oxi-5' β -[3'' β -tetrahidropirani-oxi 4''-(m -trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclo-pent-1' α -il} acético se convierte en el 1,2'-hemiacetal de 1' \underline{R} -{2' α -hidroxi-4' α -tetrahidropirani-oxi-5' β -[3'' β -tetrahidropirani-oxi-4''-(m -trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclo-pent-1' α -il} acetaldehido (1' \underline{R} -antímero de VI-B, R² = m -CF₃).

EJEMPLO 8

Una mezcla de 50 ml. de éter anhidro, 5,83 ml. (42,2 mmoles) de diisopropilamina (destilada sobre bromuro de metilmagnesio) y 6.97 g. (43 mmoles) de hexametilfosforamida (destilada en hidruro de sodio) se enfría a -10°C bajo atmósfera de argón y a la mezcla enfriada se le agregan gota

1 a gota 22,7 ml de una solución 1,9M de metillitio en éter
(42,3 mmoles). La mezcla reaccionante se agita durante 10
minutos bajo las mismas condiciones, se enfría a -78°C y
5 trata con una solución de 2,135 g. (21,75 mmoles de ácido
4-pentinoico en 50 ml. de éter anhidro (se forma un precipi-
tado durante la adición). Cuando se termina la adición la
temperatura de la mezcla reaccionante se deja subir a tempe-
ratura ambiente y se mantiene durante 2 horas más. Se agre-
ga entonces una solución de 1,615 g. (2,97 mmoles) del 1,2'-
10 hemiacetal de dl {2' α -hidroxi-4' α -tetrahidropirani-oxi-5' β -
[3' α -tetrahidropirani-oxi-4''-(m -trifluormetilfenoxi)-but-
1''(t)-en-1''-il]ciclopent-1' α -il} acetaldehído en 35 ml. de
éter anhidro, y la mezcla reaccionante se conserva a tempe-
ratura ambiente durante 60 horas. Después se agrega lenta-
15 mente agua hasta que se disuelve el precipitado, la fase
acuosa se separa y acidifica con 3,3 g. (26,2 mmoles) de
ácido oxálico disuelto en agua. El producto se extrae con
éter y el extracto orgánico se lava con solución saturada
de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y
20 evapora a sequedad al vacío. El residuo se trata con un
exceso de diazometano etéreo durante 15 minutos, se evapora
a sequedad, redissuelve en éter y lava con una solución satu-
rada de cloruro de sodio, seca sobre sulfato de magnesio
anhidro y evapora a sequedad a vacío. El residuo se puri-
25 fica por "t.l.c." usando acetado de etilo-cloruro de meti-
leno (3:7) para dar 1,33 g. del éster metílico del ácido dl
6', 9 α -dihidroxi-11 α , 15 α -bistetrahidropirani-oxi-16- m - tri-
fluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-il-13-trans-
enoico (VII-A racémico, $R^2 = m\text{-CF}_3$), como un aceite, que tiene
30 las constantes siguientes:

1 U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 220, 275, 280-284 nm ($\log \epsilon$ 3,92, 3,29, 3,20) (ϵ 8300, 1950, 1660);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3620, 3490, 3320, 1740, 1595 cm^{-1} ;

5 N.M.R. $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,83 (s, 3H, éster metílico);
5,33-5,83(m, 2H, H-13, 14);
6,93-7,33 (m, 4H, aromático).

10 En forma similar, partiendo de 1,825 g. del 1,2'-hemiacetal de dl {2' α -hidroxi-4' α -tetrahidropirani-
[3" β -tetrahidropirani-4"-(m -trifluorometilfenoxi)-but-
1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acetaldehido, se obtienen
1,465 g. del éster metílico del ácido dl 6{,9 α -dihidroxi-11 α ,
15 β -bistetrahidropirani-16- m -trifluorometilfenoxi-17,18,
19,20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico (VII-B racémico,
R² = m -CF₃), un aceite, que tiene las constantes siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 222, 275, 280-284 nm ($\log \epsilon$ 3,91-3,29, 3,24) (ϵ 8120, 1950, 1740);

20 I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3630, 3480, 3320, 1740, 1595 cm^{-1} ;

N.M.R. $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,63 (s, 3H, éster metílico);
5,40-5,80 (m, 2H, H-13, 14);
6,97-7,37 (m, 4H, aromático).

25 Asimismo, el 1,2'-hemiacetal de 1' \underline{R} -{2' α -hidroxi-
4' α -tetrahidropirani-5' β -[3" α -tetrahidropirani-4"-
(m -trifluorometilfenoxi)-but-1"-(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -
il} acetaldehido y el 1,2'-hemiacetal de 1' \underline{R} -{2' α -hidroxi-
4' α -tetrahidropirani-5' β -[3" β -tetrahidropirani-4"-
30 (m -trifluorometilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α il}

1 acetaldehído; se convierten respectivamente en el éster meti-
lico del ácido 8R-6, { 9 α -dihidroxi-11 α ,15 α -bistetrahidropi-
raniloxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprost-
4-in-13-trans-enoico (8R-antímero de VII-A, R² = m-CF₃) y el
5 éster metílico del ácido 8R-6 {, 9 α -dihidroxi-11 α ,15 β -biste-
trahidropiranioloxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-
tetranorprost-4-in-13-trans-enoico (8R-antímero de VII-B,
R² = m-CF₃).

10 EJEMPLO 9

A una solución de 1,31 g. (2 mmoles) del éster
metílico del ácido dl 6 {, 9 α -dihidroxi-11 α ,15 α -bistetrahidro-
piranioloxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprost
-4-in-13-trans-enoico en 25 ml. de cloruro de metileno anhi-
15 dro se le agregan 4,48 ml. (32 mmoles) de trietilamina anhi-
dra, 2,71 ml. (28,7 mmoles) de anhídrido acético y 27,3 mg.
(0,2235 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla resul-
tante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y pasa
a través de una columna de Florisil (200 g.) en cloruro de
20 metileno, eluyendo el producto con cloruro de metileno y
cloruro de metileno-acetato de etilo (9:1). Los eluatos com-
binados se evaporan a sequedad bajo presión reducida y el
residuo se purifica por cromatografía en placa delgada usan-
do acetato de etilo-cloruro de metileno (15:85) como gradien-
25 te, obteniendo así 1,260 g. del éster metílico del ácido dl
6 {, 9 α -diacetoxi-11 α ,15 α -bistetrahidropiranioloxi-16-m-trifluor-
metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico
(VIII-A racémico, R² = m-CF₃), como un aceite que tiene las
constantes siguientes:

30 U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 222, 275-276, 280-283 nm (log e

1 3,96, 3,32, 3,32) (ϵ 9100, 2090, 2090);

I.R. $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ max 3320, 1740, 1595 cm^{-1} ;

5 N.M.R. $\sqrt{\text{CDCl}_3}$ TMS 1,95, 2,00, 2,03, 2,07 (m, 2 x acetoxi H);
2,47 (s, 2H, H-2);
3,65 (s, 3H, éster metílico);
5,50-5,83 (m, 2H, H-13,14);
6,95-7,33 (m, 4H, aromático).

10 En forma similar, partiendo de 1,435 g. del éster metílico del ácido dl 6 β ,9 α -dihidroxi-11 α , 15 β -bistetrahidropirani-
15 loxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico se obtienen 1,47 g. del éster metílico del ácido dl 6 β ,9 α -diacetoxi-11 α , 15 β -bistetrahidropirani-
16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico (VIII-B racémico, R² = m-CF₃), como un aceite, que tiene las constantes siguientes:

U.V. λ MeOH max 222, 275, 280-283 nm ($\log \epsilon$ 3,96, 3,29) (ϵ 9100, 1950, 1950);

20 I.R. $\sqrt{\text{CHCl}_3}$ max 3320, 1740, 1595 cm^{-1} ;

25 N.M.R. $\sqrt{\text{CDCl}_3}$ TMS 2,00, 2,05 (m, 2 x acetoxi H);
2,47 (s, 2H, H-2);
3,63 (s, 3H, éster metílico);
5,47-5,80 (m, 2H, H-13,14);
6,97-7,33 (m, 4H, aromático).

30 Por el mismo método, partiendo del éster metílico, del ácido 8R-6 β ,9 α -dihidroxi-11 α , 15 α -bistetrahidropirani-
16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico y del éster metílico del ácido 8R-6 β ,9 α -dih-

1 droxi-11 α -15 β -bis-tetrahidropirani-16-m-trifluorometilfe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico se obtie-
nen respectivamente: éster metílico del ácido 8R-6 β , 9 α -diace-
toxi-11 α , 15 α -bistetrahidropirani-16-m-trifluorometilfenoxi
5 17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico (8R-antímero
de VIII-A, R² = mCF₃) y éster metílico del ácido 8R-6 β , 9 α -
diacetoxi-11 α , 15 β -bistetrahidropirani-16-m-trifluorometil-
fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico (8R-
antímero de VIII-B, R² = m-CF₃).

10 EJEMPLO 10

Una mezcla de 1,412 g. (7,415 mmoles) de yoduro cu-
proso y 10 ml. de éter dietílico se enfría a -10°C. A la mez-
cla fría agitada se le agrega, bajo atmósfera de argón, una
15 solución etérea de metillitio hasta que la mezcla reaccionan-
te se hace ligeramente amarilla. La solución se enfría en-
tonces a -78°C y después se agrega una solución de 1,095 g.
(1,483 mmoles) del éster metílico del ácido dl 6 β , 9 α -diace-
toxi-11 α , 15 α -bistetrahidropirani-16-m-trifluorometilfenoxi-
20 17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico en 25 ml. de
éter dietílico. La mezcla reaccionante se mantiene bajo las
mismas condiciones durante 4 1/2 horas, se agrega una solu-
ción acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla reac-
cionante se deja que alcance la temperatura ambiente. La
25 mezcla se agita durante 1 hora más, se filtra a través de
Celita (tierra de diatomáceas) y el filtrado se lava con so-
lución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato
de magnesio anhidro y evapora a sequedad. El residuo se
cromatografía en 200 g. de Florisil. Las fracciones eluidas
30 con acetato de etilo-cloruro de metileno (1:9 y 2:8) dan

1 649 mg. del éster metílico del ácido dl 9 α -acetoxi-11 α -15 α -
bistetrahidropirani-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,
20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (IX-A racémico,
R² = m-CF₃), como un aceite, que tiene las constantes siguien
5 tes:

U.V. λ MeOH
max 221,5, 275, 282 nm (log ϵ 3,94, 3,34,
3,30) (ϵ 8700, 2180, 1990);

I.R. ν CHCl₃
max 1980, 1735, 1595 cm⁻¹;

10 N.M.R. \int CDCl₃
TMS 2,02 (s, 3H, acetato);
3,30 (s, 3H, éster metílico);
5,37-5,80 (m, 2H, H-13,14);
6,97-7,35 (m, 4H, aromático).

15 En forma similar pero usando el éster metílico del
ácido dl 6 β ,9 α -diacetoxi-11 α ,15 β -bistetrahidropirani-16-
m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprost-4-in-13-
trans-enoico se obtiene el éster metílico del ácido dl 9 α -
acetoxi-11 α ,15 β -bistetrahidropirani-16-m-trifluormetil-
20 fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico-
(IX-B racémico, R² = mCF₃) como un aceite, que tiene las
constantes siguientes:

U.V. λ MeOH
max 222, 275, 282 nm (log ϵ 3,89, 3,21,
25 3,13) (ϵ 7750, 1620, 1350);

I.R. ν CHCl₃
max 1980, 1740, 1595, cm⁻¹;

30 N.M.R. \int CDCl₃
TMS 2,02 (s, 3H, acetato);
3,62 (s, 3H, éster metílico);
5,43-5,80 (m, 2H, H-13,14);
6,97-7,33 (m, 4H, aromático).

1 Por el mismo método, el éster metílico del ácido
8R-6}, 9 α -diacetoxi-11 α , 15 α -bistetrahidropirani-
trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-
enoico y el éster metílico del ácido 8R-6}, 9 α -diacetoxi-11 α ,
5 15 β -bistetrahidropirani-
19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico se convierten res-
pectivamente en el éster metílico del ácido 8R-9 α -acetoxi-
11, 15, γ -bistetrahidropirani-
17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5-13-trans-trienoico (8R-antí-
10 mero de IX-A, R² = \underline{m} -CF₃) y éster metílico del ácido 8R-9 α -
acetoxi-11 α , 15 β -bistetrahidropirani-
16- \underline{m} -trifluormetil-
fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico
(8R-antímero de IX-B, R² = \underline{m} CF₃).

15 EJEMPLO 11

Una solución de 614 mg. (0,91 mmoles) del éster me-
tílico del ácido dl 9 α -acetoxi-11 α , 15 α -bistetrahidropirani-
loxi-16- \underline{m} -trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-
4, 5, 13-trans-trienoico en 7 ml. de ácido acético acuoso al
20 70%, se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La
mezcla reaccionante se avapora entonces a sequedad bajo pre-
sión reducida, eliminado por destilación con cloroformo, el
exceso de ácido. El residuo se purifica por "t.l.c." usando
acetato de etilo-cloruro de metileno (6:4) como eluyente,
25 obteniendo así 398 mg. del éster metílico del ácido dl 9 α -
acetoxi-11 α , 15 α -dihidroxi-16- \underline{m} -trifluormetilfenoxi-17, 18,
19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico (X-A racémico,
R² = \underline{m} -CF₃), como un aceite, que tiene las constantes si-
guientes:

30 U. V. λ MeOH
max 221, 275, 279-282 nm (log ϵ 3,937,

1 3,326, 3,24) (ϵ 8630, 2120, 1740);
I.R. \checkmark CHCl_3 max 3610, 3440, 1980, 1740, 1595 cm^{-1} ;
N.M.R. \checkmark CDCl_3 TMS 2,05 (s, 3H, acetato);
5 3,62 (s, 3H, éster metílico);
3,73-4,10 (m, 3H, H-11,16);
4,30-4,67 (m, 1H, H-15);
4,77-5,27 (m, 3H, H-4,6,9);
5,50-5,77 (m, 2H, H-13,14);
10 6,93-7,39 (m, 4H, aromático).

En forma similar, partiendo de 592 mg. del éster metílico del ácido dl 9 α -acetoxi-11 α ,15 β -bistetrahidropirani-
niloxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-
15 4,5,13-trans-trienoico se obtienen 402 mg. del éster metílico del ácido dl 9 α -acetoxi-11 α ,15 β -dihidroxi-16-m-trifluor-
metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (X-B racémico, R² = m-CF₃) como un aceite, que tiene las constantes siguientes:

20 U.V. λ MeOH max 222, 275, 282 nm ($\log \epsilon$ 3,925, 3,276, 3,22) (ϵ 8400, 1880, 1660);
I.R. \checkmark CHCl_3 max 3620, 3440, 1980, 1740, 1595 cm^{-1} ;
N.M.R. \checkmark CDCl_3 TMS 2,05 (s, 3H, acetato);
25 3,72 (s, 3H, éster metílico);
3,73-4,13 (m, 3H, H-11,16);
4,17-4,70 (m, 1H, H-15);
4,70-5,33 (m, 3H, H-4,6,9);
5,53-5,80 (m, 2H, H-13,14);
30 6,93-7,40 (m, 4H, aromático);

1 M.S. (como éter bis-trimetilsilílico) m/e 656 (M^+).

Por el mismo método, el éster metílico del ácido
8R-9 α -acetoxi-11 α ,15 α -bistetrahidropirani-
loxi-16-m-trifluor-
5 metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico
co- y el éster metílico del ácido 8R-9 α -acetoxi-11 α ,15 β -
bistetrahidropirani-
loxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,
20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico se convierten res-
pectivamente en el éster metílico del ácido 8R-9 α -acetoxi-
11 α ,15 α -dihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-
10 tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (8R-antímero de X-A,
 $R^2 = m-CF_3$) y el éster metílico del ácido 8R-9 α -acetoxi-
11 α ,15 β -dihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-te-
tranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (8R-antímero de X-B, $R^2 =$
m- CF_3).

15 EJEMPLO 12

A una solución de 203 mg. (0,445 mmoles) del éster
metílico del ácido dl 9 α -acetoxi-11 α ,15 α -dihidroxi-16-m-tri-
fluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-
trienoico en 8.7 ml. de metanol se le agregan 1,45 ml. de
20 agua y 203 mg. (1.47 mmoles) de carbonato de potasio anhí-
dro, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente
durante 40 horas. El disolvente se elimina bajo presión re-
ducida y el residuo se diluye con agua y extrae con cloruro
de metileno (3 x 20 ml) para eliminar productos insaponifi-
cables. La solución acuosa se satura con tartrato de pota-
sio y sodio, se agregan 20 ml. de acetato de etilo y la mez-
cla se enfría a 0°C; se le agregan entonces 232 mg. (1,84
25 mmoles) de ácido oxálico disueltos en 2 ml. de agua, bajo
agitación, la fase acuosa se separa y se extrae con acetato
de etilo frío (2 x 20 ml), los extractos combinados orgáni-

30

1 cos se lavan con una solución saturada de tartrato de potasio y sodio (3 x 7 ml.), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad bajo presión reducida, obteniendo así 166 mg. del ácido dl 9 α ,11 α ,15 α -trihidroxi-16- \underline{m} -trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (XI-A racémico, R² = \underline{m} -CF₃), como un aceite que tiene las constantes siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 221, 275, 282 nm (log ϵ 3,96, 3,33, 3,28) (ϵ 9100, 2140, 1900);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3400, 1975, 1720, 1595 cm⁻¹;

N.M.R. $\delta^{\text{CDCl}_3/\text{TMS}}$ 3,85-4,10 (m, 3H);
4,98-5,30 (m, 2H, H-4,6);
15 5,60-5,77 (m, 2H, H-13,14);
6,98-7,40 (m, 4H, aromático);

C-13 N.M.R. δ (ppm) 176,688 (C-1); 91,123 (C-4); 204,289 (C-5);
90,018 (C-6); 72,333 (C-9); 77,632 (C-11);
130,037 (C-13); 135,466 (C-14); 71,910
20 (C-15); 71,033 (C-16);

M.S. (como éster metílico éter tris-trimetilsilílico) m/e 686 (M⁺).

En forma similar, partiendo de 201 mg. (0,441 mmoles) del éster metílico del ácido dl 9 α -acetoxi-11 α ,15 β -dihidroxi-16- \underline{m} -trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico se obtienen 163 mg. del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-16- \underline{m} -trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (XI-B racémico, R² = \underline{m} -CF₃), como un aceite, que tiene las constantes siguientes:

1 U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 221,5, 275, 282 nm ($\log \epsilon$ 3,96, 3,35, 3,30); (ϵ 9100, 2240, 1990);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3420, 1975, 1720, 1595 cm^{-1} ;

5 N.N.R. $\nu_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,85-4,10 (m, 3H, H-16); 4,15-4,35 (m, 1H); 4,40-4,65 (m, 1H); 5,00-5,30 (m, 2H, H-4,6); 5,60-5,80 (m, 2H, H-13,14); 7,00-7,45 (m, 4H, aromático);

10 M.S. (como éster metílico éter tris-trimetilsilílico) m/e 686 (M^+). C-13 N.M.R. ν (ppm) 176,331 (C-1); 91,286 (C-4); 204,321 (C-5); 90,278, 89,986 (C-6); 72,886, 72,561 (C-9); 77,892 (C-11); 129,062 (C-13); 135,401 (C-14); 15 71,975 (C-15); 70,838 (C-16).

20 Por el mismo método, el éster metílico del ácido 8R-9 α -acetoxi-11 α ,15 α -dihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico y el éster metílico del ácido 8R-9 α -acetoxi-11 α ,15 β -dihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico se convierten respectivamente en el ácido 8R-9 α ,11 α ,15 α -trihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (8R-antímero de XI-A, $\text{R}^2 = \text{m-CF}_3$) y ácido 8R-9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (8R-antímero de XI-B, $\text{R}^2 = \text{m-CF}_3$).

EJEMPLO 13

30 A. Siguiendo el método del Ejemplo 1, parte A, empleando:

1 o-trifluormetilfenol,
 p-trifluormetilfenol,
 o-bromofenol,
 m-bromofenol,
5 o-fluorofenol,
 m-fluorofenol,
 p-butilfenol,
 o-etoxifenol,
 m-etoxifenol y
10 p-etilfenol en vez de m-trifluormetilfenol se obtienen
respectivamente:

o-trifluormetilfenoxiacetato de etilo,
 p-trifluormetilfenoxiacetato de etilo,
15 o-bromofenoxiacetato de etilo,
 m-bromofenoxiacetato de etilo,
 o-fluorofenoxiacetato de etilo,
 m-fluorofenoxiacetato de etilo,
 p-butilfenoxiacetato de etilo,
 o-etoxifenoxiacetato de etilo,
20 m-etoxifenoxiacetato de etilo y
 p-etilfenoxiacetato de etilo.

 B. Una mezcla de 30 g. de ácido fenoxiacético,
100 ml. de etanol y 10 ml. de ácido sulfúrico, se refluja
25 durante 22 horas, se enfría, vierte en agua helada y extrae
 con cloruro de metileno. El extracto orgánico se lava con
 agua a neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora
 a sequedad a vacío para dar el fenoxiacetato de etilo p.e.
 123^o/17 mm.Hg.

30 En forma similar, partiendo de los correspon-

1 dientes ácido libres, se obtienen:

o-metoxifenoxiacetato de etilo,

m-metoxifenoxiacetato de etilo,

p-metoxifenoxiacetato de etilo,

5 p-etoxifenoxiacetato de etilo,

o-metilfenoxiacetato de etilo,

m-metilfenoxiacetato de etilo,

p-flucrofenoxiacetato de etilo,

o-clorofenoxiacetato de etilo,

10 m-clorofenoxiacetato de etilo y

p-clorofenoxiacetato de etilo.

C. Repitiendo el procedimiento descrito en la parte B del Ejemplo 1, usando como materiales de partida los compuestos obtenidos en las partes A y B de este Ejemplo, se obtienen respectivamente:

15 2-oxo-3-(o-trifluormetilfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(p-trifluormetilfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

20 2-oxo-3-(obromofenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(m-bromofenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(o-fluorfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(m-fluorfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(p-butilfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

25 2-oxo-3-(o-etoxifenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(m-etoxifenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(p-etilfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(fenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

2-oxo-3-(o-metoxifenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

30 2-oxo-3-(m-metoxifenoxi)propilfosfonato de dimetilo,

1 2-oxo-3-(p-metoxifenoxi)propilfosfonato de dimetilo,
2-oxo-3-(p-etoxifenoxi)propilfosfonato de dimetilo,
2-oxo-3-(o-metilfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,
2-oxo-3-(m-metilfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,
5 2-oxo-3-(p-fluorfenoxi)propilfosfonato de dimetilo,
2-oxo-3-(o-clorofenoxi)propilfosfonato de dimetilo,
2-oxo-3-(m-clorofenoxi)propilfosfonato de dimetilo y
2-oxo-3-(p-clorofenoxi)propilfosfonato de dimetilo.

(10 D. De acuerdo con el método descrito en el Ejem-
plo 1, parte C, la 1,2'-lactona del ácido dl (2' α -hidroxi-
4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -formilciclopent-1' α -il)acético se
condensa con los reactivos de propilfosfonato obtenidos en
la parte C de este Ejemplo, para producir, respectivamente:

15 1,2'-lactona del ácido dl { 2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"-(o-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-
en-1"-il]ciclopent-1' α -il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl { 2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"-(p-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-
en-1"-il]ciclopent-1' α -il} acético,

(20 1,2'-lactona del ácido dl { 2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"-(o-bromofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]
ciclopent-1' α -il} acético,

25 1,2'-lactona del ácido dl { 2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoil-
oxi-5' β -[3"-oxo-4"-(m-bromofenoxi)but-1"(t)-en-1"-il]ciclopent-
1' α -il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl { 2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"-(o-fluorfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]
ciclopent-1' α -il} acético,

30 1,2'-lactona del ácido dl { 2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"-(m-fluorfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] -

1 ciclopent-1'α-il} acético,

1,2' -lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(p-butilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
ciclopent-1'α-il} acético

5 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(o-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
ciclopent-1'α-il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(m-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
ciclopent-1'α-il} acético,

10

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(p-etilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
ciclopent-1'α-il} acético,

15

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(fenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]ciclo-
pent-1'α-il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(o-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
ciclopent-1'α-il} acético,

20

1,2' -lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(m-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]
ciclopent-1'α-il} acético,

25

1,2' -lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(p-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]
ciclopent-1'α-il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(p-etoxifenoxi)-but-1"-(t)-en-1"-il]
ciclopent-1'α-il} acético,

30

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(o-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] -

1 ciclopent-1' α -il} acético,
 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"- (m-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
ciclopent-1' α -il} acético,

5 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"- (p-fluorfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
ciclopent-1' α -il} acético,

 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"- (o-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
10 ciclopent-1' α -il} acético,

 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3"-oxo-4"- (m-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-
ciclopent-1' α -il} acético, y

15 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoil-
loxi-5' β -[3"-oxo-4"- (p-clorofenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il]-
ciclopent-1' α -il} acético.

 En forma similar, partiendo de la 1,2'-lactona del
ácido 1'R-(2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -formilciclo-
20 pent-1' α -il)acético se obtienen los correspondientes deriva-
dos 1'R-antiméricos de los compuestos dl enumerados anterior-
mente.

EJEMPLO 14

 Se repite el Ejemplo 2 usando como materiales de par-
tida los compuestos dl obtenidos en el Ejemplo 13 para pro-
25 ducir respectivamente:

 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilben-
zoiloxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"- (o-trifluormetilfenoxi)-but-
1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del
30 ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxi-
4"- (o-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -

1 il} acético;

1,2'-lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"- (p-trifluormetilfenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético y 1,2'-lactona del

5 ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"- (p-trifluormetilfenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético;

1,2'-lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"- (o-bromofenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl

10 {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"- (o-bromofenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético;

1,2'-lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"- (m-bromofenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl{2'α-

15 hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"- (m-bromofenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético;

1,2'-lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"- (o-fluorofenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético y 1,2'-lactona del ácido

20 dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"- (o-fluorofenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético;

1,2'-lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"- (m-fluorofenoxi)but-1" (t)-en-1"-il] -ciclopent-1'α-il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl

25 {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"- (m-fluorofenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético;

1,2'-lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"- (p-butilfenoxi)-but-1" (t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl{2'α-

30

- 1 hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxio-4"-(p-butilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;
1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxio-4"-(o-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl
- 5 {2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxio-4"-(o-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;
1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxio-4"-(m-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl{2' α -
- 10 hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxio-4"-(m-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;
1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxio-4"-(p-etilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl{2' α -
- 15 hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxio-4"-(p-etilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;
1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxio-4"-(fenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxio-4"-(fenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;
- 20 1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxio-4"-(o-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxio-4"-(o-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;
- 25 1,2'-lactona del ácido dl{2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxio-4"-(m-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl
- 30 {2' α -hidroxio-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxio-4"-(m-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl

- 1 { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(m-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético;
1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(p-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] -ciclopent-1'α-il } acético y 1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(p-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético;
- 5
1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(p-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético y 1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(p-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético;
- 10
1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(o-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético y 1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(o-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético;
- 15
1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(m-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético y 1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(m-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético;
- 20
1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(p-fluorfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético y 1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(p-fluorfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético;
- 25
1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(o-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético y 1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(o-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético;
- 30
1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"α-hidroxi-4"-(o-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético y 1,2'-lactona del ácido dl { 2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"β-hidroxi-4"-(o-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il } acético;

1 il]-ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxi-4"-(o-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;

5 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"-(m-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxi-4"-(m-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;

10 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"-(p-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético y 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3" β -hidroxi-4"-(p-clorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético.

15 En forma similar pero usando los compuesto 1'R-anti-méricos obtenidos en el Ejemplo 13 como materiales de partida, se producen los correspondientes derivados 1'R-anti-méricos de los compuestos racémicos enumerados anteriormente.

EJEMPLO 15

20 De acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y 12, la 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -fenilbenzoiloxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"-(o-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético se convierte sucesivamente en:

25 1,2'-lactona del ácido dl {2' α ,4' α -dihidroxi-5' β -[3" α -hidroxi-4"-(o-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;

30 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -tetrahidropirani-
loxioxi-5' β -[3" α -tetrahidropirani-
loxioxi-4"-(o-metilfenoxi)-
but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acético;

1,2'-hemiacetal del dl {2' α -hidroxi-4' α -tetrahidropira-

1 niloxi-5' β -[3" α -tetrahidropirani-4"-(o-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1' α -il} acetaldehido,

éster metílico del ácido dl 6 β , 9 α -dihidroxi-11 α , 15 α , bis-tetrahidropirani-16-o-metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-il-13-trans-enoico,

éster metílico del ácido dl 6 β , 9 α -diacetoxi-11 α , 15 α -bis-tetrahidropirani-16-o-metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico,

10 éster metílico del ácido dl 9 α -acetoxi-, 11 α , 15 α -bis-tetrahidropirani-16-o-metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

éster metílico del ácido dl 9 α -acetoxi-11 α , 15 α -dihidroxi-16-o-metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico y

15 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico.

Similarmente, los compuestos restantes obtenidos en el Ejemplo 14 se someten sucesivamente a los procedimientos descritos en los Ejemplos 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y 12 para producir como productos finales:

20 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-p-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

25 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-bromofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-bromofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

30 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-fluorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

- 1 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-fluorofenoxi-17, 18, 19,
20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-p-butilfenoxi-17, 18,
19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
- 5 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-etoxifenoxi-17, 18,
19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-etoxifenoxi-17,
18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-p-etilfenoxi-17, 18,
19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
- 10 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-
tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico, un aceite, que tiene
las constantes siguientes:
- 15 U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 220, 264, 270, 276.5m ($\log \epsilon$ 3,93,
3,05, 3,20, 3,11) (ϵ 8500, 1120, 1590, 1290);
I.R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3400, 1975, 1720, 1600, 1595, cm^{-1} ;
N.M.R. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,85-4,03 (m, 3H, H-11, 16); 4,10-4,32
20 (m, 1H, H-9); 4,39-4,65 (m, 1H, H-15);
5,00-5,27 (m, 2H, H-4, 6); 5,08-5,23 (m, 2H,
H-13, 14); 6,79-7,85 (m, 5H, aromático);
C-13 N.M.R. δ (ppm) 176,688 (C-1); 91,351 (C-4); 204,321,
204,256 (C-5); 90,083 (C-6); 72,365, 72,138
25 C-9); 42,587 (C-10); 77,437 (C-11); 55,201
(C-12); 71,650, 71,130 (C-15-16);
N.S. (como éster metílico éter tris-trimetilsilílico) m/e 511
 $[M^+ - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_5)]$.
- 30 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-metoxifenoxi-17, 18, 19,
20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

1 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-metoxifenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-p-metoxifenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

5 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-p-metoxifenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

10 ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-p-fluorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-clorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-clorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico, un aceite que

15 tiene las constantes físicas siguientes:

U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 220, 275, 282 nm (ϵ 8700, 1995, 1860);

N.M.R. $\int_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,5-2,5 (m, 2,3,7,10,12-H); 3,9 (bd, 16-H);
4,2 (m, 11-H); 4,5 (m, 9,15-H);
20 5,1 (4,6-H); 5,6 (m, 13,14-H);
6,7-7,2 (m, aromático-H) y

ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-p-clorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

25 así como también los correspondientes 15 β -hidroxi- isómeros, y los compuestos 8 R -antiméricos de los mismos.

Un compuesto representativo en la serie de 15 β -hidroxi es el ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico, un aceite que tiene las constantes físicas siguientes:

30 U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 220,5, 264, 270, 276,5 nm ($\log \epsilon$ 3,80,

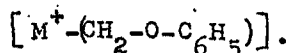
1 3,03, 3,14, 3,07) (ϵ 6300, 1070, 1380, 1175);

I.R. \checkmark CHCl_3 \checkmark max 3420, 1975, 1725, 1600, 1595, cm^{-1} ;

5 N.M.R. \checkmark CDCl_3 \checkmark TMS 3,84-4,12 (m, 3H, H-11,16); 4,15-4,35 (m, 1H, H-9); 4,42-4,85 (m, 1H, H-15); 5,02-5,27 (m, 2H, H-4,6); 5,10-5,27 (m, 2H, H-13,14); 6,28-7,38 (m, 5H, aromático);

10 C-13 N.M.R. σ (ppm) 73,698, 73,016 (C-9); 42,880 (C-10); 71,098, 71,683 (C-15,16);

M.S. (como éster metílico éter tris-trimetilsilílico) m/e 511



15 Un compuesto representativo adicional en la serie de 15 β -hidroxi es el ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico un aceite que contiene las constantes físicas siguientes:

U.V. λ MeOH \checkmark max 220, 272, 282, nm (ϵ 9110, 1820, 1660);

20 N.M.R. \checkmark CDCl_3 \checkmark TMS 1,5-1,9 (m) } (2,3,7,10,12-H);
20-2,45 (m) }
3,92 (bd, 16-H); 4,22 (m, 11-H);
4,50 (m, 9, 15-H); 5,1 (m, 4,6-H);
5,63 (m, 13,14-H); 6,7-7,2 (m, aromático-H).

EJEMPLO 16

25 A una solución de 20 mg. del ácido dl 9 α ,11 α ,15 α -trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico en 5 ml. de éter se le agregan 0,5 ml de diazometano etéreo, manteniendo la mezcla reaccionante a temperatura ambiente por 10 minutos. Los disolventes y exceso de reactivo se eliminan a vacío y el residuo se purifica por "t.l.c." usando acetato de etilo como eluyente

30

1 para dar el éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 α -trihidrox-
16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13,-
trans-trienoico, un aceite, teniendo las constantes siguien-
tes:

5 U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 221, 274, 281 nm ($\log \epsilon$ 3,93, 3,32,
3,27); (ϵ 8500, 2090, 1860);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3610, 3420, 1980, 1740, 1600 cm^{-1} ;

10 N.M.R. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,60 (s, 3H, éster metílico); 4,80-5,23 (m,
2H, H-4,6); 5,50-5,73 (m, 2H, H-13-14); 6,97-
7,37 (m, 4H aromático).

Asímismo, a partir del correspondiente ácido libre
se obtiene el éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trih-
droxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-
15 4,5,13-trans-trienoico, un aceite, teniendo las constantes si-
guientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 221,274, 281 nm ($\log \epsilon$ 3,93, 3,32,
3,27); (ϵ 8500, 2090, 1860);

20 I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3500, 1980, 1740, 1600 cm^{-1} ;

N.M.R. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,60 (s, 3H, éster metílico); 4,83-5,30
(m, 2H, H-4,6); 5,50-5,77 (m, 2H, H-13,14);
6,97-7,37 (m, 4H, aromático).

25 En forma similar pero usando diazoetano y diazo-
propano en lugar de diazometano, se obtienen los ésteres etí-
lico y propílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 α -trihidrox-16-m-tri-
fluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-
trienoico y del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidrox-16-m-trifluor-
metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta, 4-5,13-trans-trie-
30 noico.

1

Por el mismo método los correspondientes compuestos 8R-antiméricos obtenidos en el Ejemplo 12 y los ácidos racémicos y 8R-antiméricos del Ejemplo 15 pueden convertirse en los correspondientes ésteres metílico, etílico y propílico. Compuestos representativos así obtenidos son:

5

éster metílico del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

éster etílico del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

10

éster propílico del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-clorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

éster etílico del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-g-metoxifenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

15

éster metílico del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-16-g-metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

20

éster metílico del ácido 8R-9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-fluorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

éster propílico del ácido 8R-9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

25

éster propílico del ácido 8R-9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-g-fluorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico y

éster etílico del ácido 8R-9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-16-g-etoxifenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico.

30

EJEMPLO 17

A una solución agitada de 1,7 g. de la 1,2'-lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il]-ciclopent-1'α-il} acético en 80 ml. de tetrahidrofurano anhidro enfriado a -78°C se le agregan, gota a gota, 2,2 ml. de una solución en éter 2 M de bromuro de metilmagnesio y la mezcla resultante se agita a -78°C por 50 minutos. La solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) se le agrega después y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El producto se extrae entonces con 100 ml. de acetato de etilo y el extracto orgánico se lava con solución saturada de cloruro de sodio (3 x 25 ml.) se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a sequedad a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en placa delgada, usando como eluyente cloruro de metileno-acetato de etilo (1:1), obteniendo así 600 mg. de la 1,2'-lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"}-metil-4"-(m-trifluormetilfenoxi)but-1"-(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético, (XII racémico, R¹ = Me, R² = m-CF₃), un aceite, que tiene las constantes siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 274 nm (log ϵ 4.35) (ϵ 22,400);
I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3460, 1780, 1720, 1615 cm⁻¹;
N.M.R. ν^{CDCl_3} ν^{TMS} 1,35 (s, 3H, H-metilo³C);
2,00-3,10 (m, 6H, H-2, 1', 3', 5');
3,77 (s, 2H, H-4"); 4,83-5,40 (m, 2H, H-2', 4'); 5,67-5,80 (m, 2H, H-1", 2");
6,90-8,07 (m, 13H, aromático);

En forma similar pero usando bromuro de etilmagne-

1 sio en lugar de bromuro de metilmagnesio se obtiene la 1,2'-
lactona del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-
[3"-hidroxi-3"}-etil-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-
en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético (XIII racémico, R¹ = Et,
5 R² = m-CF₃).

Asímismo, la 1,2'-lactona del ácido 1'R-{2'α-hidroxi-
4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-oxo-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-
but-1"(t)en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético se convierte en la
1,2'-lactona del ácido 1'R-{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoilo-
10 xi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-
but-1"(t)en-1-il] ciclopent-1'α-il} acético y 1,2'-lactona del
ácido 1'R-{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-
3"}-etil-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ci-
clopent-1'α-il} acético.

15 EJEMPLO 18

Una solución agitada de 500 mg. de la 1,2'-lactona
del ácido dl{2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"}-hi-
droxi-3"}-metil-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-
il]-ciclopent-1'α-il} acético en 10 ml. de tolueno anhidro
20 se enfria a -78°C bajo una atmósfera de argón y trata con 4
ml. de una mezcla (1:3) de hidruro de diisobutilaluminio-
tolueno, y la mezcla resultante se agita a dicha temperatura
durante 20 minutos. El exceso de reactivo se destruye enton-
ces por adición cuidadosa de algunas gotas de metanol y la
25 mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se diluye
con 50 ml. de éter y 50 ml. de acetato de etilo, agitando la
mezcla resultante hasta que se forma un precipitado. El ma-
terial sólido se separa por filtración a través de Celita
(tierra de diatomáceas), y el filtrado se evapora a sequedad
30 bajo presión reducida. El residuo aceitoso se purifica por

1 cromatografía en placa delgada sobre gel de sílice usando
como gradiente acetato de etilo, para dar 205 mg. del 1,2'-
hemiacetal de dl 2' α ,4' α -hidroxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-metil-
4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il]ciclopent-1' α -
5 il}acetaldehido (XIII racémico, R^{1'} = Me, R² = m-CF₃), un
aceite, teniendo las constantes siguientes:

U.V. λ MeOH
max 222, 274, 282 nm (log ϵ 3,90, 3,32,
3,27) (ϵ 7950, 2090, 1860);

10 I.R. ν CHCl₃
max 3620, 3420, 1600 cm⁻¹;

N.M.R. σ CDCl₃
TMS 1,20 (s, 3H, H-metilo en C-3'');
1,70-2,90 (m, 6H, H-2,1', 3', 5'); 3,83
(s, 2H, H-4''); 4,40-4,70 (m, 1H, H-4');
15 5,32-5,77 (m, 3H, H-1, 1'', 2'');
6,83-7,40 (m, 4H, aromático).

Por el mismo método la 1,2'-lactona del ácido dl
{2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-etil-
4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -
20 il} acético se convierte en el 1,2'-hemiacetal de dl {2' α ,4' α -
dihidroxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-etil-4''-(m-trifluormetilfeno-
xi)-but-1''(t)-en-1''-il]ciclopent-1' α -il} acetaldehido (XIII
racémico, R^{1'} = Et, R² = m-CF₃).

En forma similar pero usando la 1,2'-lactona del
ácido 1'R-{2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3''}-hidro-
25 xi-3''}-metil-4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il]
ciclopent-1' α -il} acético y la 1,2'-lactona del ácido 1'R-
{2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-etil-
4''-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -
30 il} acético como materiales de partida se obtienen el 1,2' -

1 hemiacetal del 1'R-{2'α, 4'α-dihidroxi-5'β-[3"ζ-hidroxi-3"ζ}-
metil-4"(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-
1'α-il} acetaldehido y el 1,2'-hemiacetal del 1'R-{2'α, 4'α-
5 dihidroxi-5'β-[3"ζ-hidroxi-3"ζ}-etil-4"-(m-trifluormetilfenoxi)
-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acetaldehido, respecti-
vamente.

EJEMPLO 19

Una mezcla de 5 ml. de éter anhidro, 0,721 ml. de diisopropilamina anhidra y 0,893 ml de hexametilfosforamida
10 anhidra se enfría a -10°C bajo atmósfera de argón y a la mezcla enfriada, agitada, se le agregan, gota a gota, 2,71 ml. de una solución 1,9M de metillitio en éter. La mezcla reaccionante se agita durante 10 minutos bajo las mismas condiciones, después se enfría a -78°C y se trata, gota a gota,
15 con una solución de 252 mg. de ácido 4-pentinoico en 7 ml. de éter anhidro. Cuando se completa la adición, se deja que la temperatura de la mezcla reaccionante alcance la temperatura ambiente y se mantiene durante tres horas más. Se agrega entonces una solución de 100 mg. del 1,2'-hemiacetal de dl{2'α,
20 4'α-dihidroxi-5'β-[3"ζ-hidroxi-3"ζ}-metil-4"-(m-trifluormetilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acetaldehido en 15 ml. de éter anhidro y después de eso 3,57 ml. de hexametilfosforamida anhidra. La mezcla de reacción resultante se agita durante 40 horas a temperatura ambiente y después se diluye con 25 ml. de agua y extrae con cloruro de metileno
25 (3 x 15 ml). para eliminar los productos neutros. La fase acuosa se satura con tartrato de sodio y potasio, se agregan 200 mg. de ácido oxálico disuelto en 5 ml. de agua y el producto se extrae con acetato de etilo (3 x 60 ml.). El extracto orgánico combinado se lava con solución saturada de tar-
30

1 trato de sodio y potasio (3 x 15 ml.), seca sobre sulfato
de magnesio anhidro y evapora a sequedad al vacio. El re-
siduo se trata con un exceso de diazometano etereo durante
5 por "t.l.c.". usando como eluyente acetato de etilo, para
producir 75 mg. del ester metilico del acido dl 6 β , 9 α , 11 α ,
15 β -tetrahidroxi-15 β -metil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19,
20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico puro (XIV racemico,
R^{1'} = Me, R² = m-CF₃), un aceite, teniendo las constantes
10 siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 222, 275, 282 nm ($\log \epsilon$ 3,92,
3,32, 3,28) (ϵ 8320, 2090, 1910);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3620, 3480, 1745, 1600 cm⁻¹;

15 N.M.R. $\sigma_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,40 (s, 3H, H-metilo en C-15); 2,47 (s, 4H,
H-2,3); 3,62 (s, 3H, H-ester metilico);
3,83 (s, 2H, H-16);
4,10-4,60 (m, 3H, H-6,9,11); 5,57-5,73 (m,
2H, H-13,14); 6,97-7,13 (m, 4H, aromatico).

20 Por el mismo metodo el 1,2'-hemiacetal del dl {2' α -
4' α -hidroxi-5' β -[3'']-hidroxi-3''}-etil-4''-(m-trifluormetil-
fenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -il} acetaldehido
se convierte en el ester metilico del acido dl 6 β , 9 α , 11 α ,
15 β -tetrahidroxi-15 β -etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19,
25 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico (XIV racemico, R^{1'} =
Et, R² = m-CF₃).

Asimismo, pero usando el 1,2'-hemiacetal del 1'R-
{2' α , 4' α -dihidroxi-5' β -[3'']-hidroxi-3''}-metil-4''-(m-trifluor-
metilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -il} acetaldehi-
do y el 1,2'-hemiacetal de 1'R-{2' α , 4' α -dihidroxi-5' β -[3'']-

30

1 hidroxio-3"-etil-4"-(m-trifluorometilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-
il] ciclopent-1' α -il} acetaldehido como materiales de partida
se obtienen respectivamente el éster metílico del ácido 8R-
6}, 9 α , 11 α , 15}-tetrahidroxio-15}-metil-16-m-trifluorometilfenoxi-
5 xi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico y el éster
metílico del ácido 8R-6}, 9 α , 11 α , 15}-tetrahidroxio-15}-etil-16-
m-trifluorometilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-
trans-enoico.

EJEMPLO 20

10 Una solución de 75 mg. del éster metílico del ácido
dl 6}, 9 α , 11 α , 15}-tetrahidroxio-15}-metil-16-m-trifluorometil-
fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico en 0,5
ml. de piridina y 0,15 ml. de anhídrido acético se conserva
a temperatura ambiente durante tres horas y cuarenta y cinco
15 minutos. La mezcla reaccionante se vierte entonces en agua y
extrae con cloruro de metileno. Los extractos combinados se
lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan
sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporan a sequedad bajo
presión reducida. La purificación del residuo por "t.l.c."
20 usando cloruro de metileno-éter dietílico (8:2) como eluyen-
te, produce 78 mg. del éster metílico del ácido dl 6}, 9 α , 11 α -
triacetoxi-15}-hidroxio-15}-metil-16-m-trifluorometilfenoxi-
17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico (XV racémico,
R¹' = Me; R₂² = m-CF₃), un aceite, que tiene las constantes
25 siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 222, 275, 283 nm ($\log \epsilon$ 3,95,
3,35 3,27) (ϵ 8920, 2240, 1860);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 2230, 1745, 1600 cm⁻¹;

30 N.M.R. $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,40 (s, 3H, H-15 metilo); 1,90-2,10 (m, 9H,

H-acetato); 2,47 (s, 4H, H-2,3) 3,63 (s, 3H
éster metílico); 3,83 (s, 2H, H-16);
4,67-5,50 (m, 3H, H-6,9,11); 5,60-5,77 (m,
2H, H-13,14); 7,00-7,30 (m, 4H, aromático).

Por el mismo método, el éster metílico del ácido
dl 6 β , 9 α , 11 α , 15 β -tetrahidroxi-15 β -etil-16-m-trifluormetil-
fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico se con-
vierte en el éster metílico del ácido dl 6 β , 9 α , 11 α -triacet-
toxi 15 β -hidroxi-15 β -etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19
20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico (XV racémico, R¹ =
Et, R² = m-CF₃).

Asímismo, partiendo del éster metílico del ácido
8R-6 β , 9 α , 11 α , 15 β -tetrahidroxi-15 β -metil-16-m-trifluormetilfe-
noxio-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico y éster
metílico del ácido 8R-6 β , 9 α , 11 α , 15 β -tetrahidroxi-15 β -etil-
16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-
trans-enoico se obtienen, el éster metílico del ácido 8R-6 β ,
9 α , 11 α -triacetoxi-15 β -hidroxi-15 β -metil-16-m-trifluormetil-
fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico y el
éster metílico del ácido 8R-6 β , 9 α , 11 α -triacetoxi-15 β -hidroxi-
15 β -etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-
4-in-13-trans-enoico, respectivamente,

EJEMPLO 21

Una suspensión de 128,5 mg. de yoduro cuproso en
2,3 ml. de éter dietílico se enfría a -10°C. bajo atmósfera
de argón. A la mezcla fría agitada se le agrega, bajo atmós-
fera de argón, una solución etérea de metillitio hasta que
la mezcla reaccionante se hace ligeramente amarilla. La so-
lución se enfría entonces a -78°C y después se agrega una
solución de 75 mg. del éster metílico del ácido dl 6 β , 9 α ,

1 11 α -triacetoxi-15 β -hidroxi-15 β -metil-16-m-trifluormetilfenoxi
-17,18,19,20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico en 4 ml. de
éter dietílico. La mezcla reaccionante se mantiene bajo las
5 solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla reaccio-
nante se deja que alcance la temperatura ambiente. La mezcla
se agita durante 1 hora más, diluye con éter y filtra a tra-
vés de Celita (tierra de diatomáceas). La fase orgánica del
filtrado se lava con solución saturada de cloruro de sodio,
10 se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y evapora a seque-
dad. El residuo se purifica por cromatografía en placa delga-
da usando como eluyente cloruro de metileno-acetato de etilo
(8:2) para dar 30 mg. del éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α ,
diacetoxi-15 β -hidroxi-15 β -metil-16-m-trifluormetilfenoxi-17,
15 18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (XVI racémico,
R¹ = Me, R² = m-CF₃), como un aceite, que tiene las constan-
tes siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 224, 275, 282 nm ($\log \epsilon$ 3,87, 3,345,
3,29) (ϵ 7420, 2210, 1950);
20 I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1960, 1740, 1600 cm⁻¹;
N.M.R. $\nu_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,40 (s, 3H, H-metilo en C-15); 1,87-2,03
(m, 6H, acetatos); 3,60 (s, 3H, H-éster
25 metílico); 3,83 (s, 2H, H-16); 4,70-5,27 (m,
4H, H-4,6,9,11); 5,53-5,73 (M, 2H, H-13,14);
6,93-7,37 (m, 4H, aromático).

Por el mismo método, el éster metílico del ácido dl
6 β , 9 α ,11 α -triacetoxi-15 β -hidroxi-15 β -etil-16-m-trifluormetil-
fenoxi-17,18,19,20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico se con-
vierte en el éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α -diacetoxi-15 β -
30

1 hidroxi-15}-etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetra-
norprosta-4, 5, 13-trans-trienoico (XVI racémico, $R^1 = Et$,
 $R^2 = m-CF_3$).

5 En forma similar, partiendo del éster metílico del
ácido $8R-6\}$, $9\alpha, 11\alpha$ -triacetoxi-15}-hidroxi-15}-metil-16-m-tri-
fluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico
y éster metílico del ácido $8R-6\}$, $9\alpha, 11\alpha$ -triacetoxi-15}-hi-
droxi-15}-etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-
prost-4-in-13-trans-enoico se obtienen el éster metílico del
10 ácido $8R-9\alpha, 11\alpha$ -diacetoxi-15}-hidroxi-15}-metil-16-m-trifluor-
metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico
y el éster metílico del ácido $8R-9\alpha, 11\alpha$ -diacetoxi-15}-hidroxi
-15}-etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-
4, 5, 13-trans-trienoico, respectivamente.

15 EJEMPLO 22

A una solución de 180 mg. del éster metílico del
ácido dl $9\alpha, 11\alpha$ -diacetoxi-15}-hidroxi-15}-metil-16-m-trifluor
metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico
en 3,6 ml. de metanol, se le agrega una solución de 270 mg.
20 de carbonato de potasio en 1,28 ml. de agua. La mezcla reac-
cionante se agita a temperatura ambiente durante 115 horas y
después se elimina el metanol bajo presión reducida. La so-
lución acuosa resultante se diluye con 2 ml. de agua y extrae
con cloruro de metileno (3 x 10 ml.) para eliminar los produc-
25 tos insaponificables. La fase acuosa se satura con tartrato
de sodio y potasio sólido y se acidifica cuidadosamente por
la adición, gota a gota, de un regulador de ácido cítrico-
fosfato ácido de sodio en solución teniendo un pH de 4,2, has-
ta un pH 6 y después se extrae 6 veces con porciones de 30 ml.
30 de acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre

1 sulfato de magnesio anhidro y evaporan a sequedad a vacío,
para dar 115 mg. del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -me-
til-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5,
5 13-trans-trienoico (XVII racémico, R^{1'} = Me, R² = m-CF₃), un
aceite, teniendo las constantes siguientes:

U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 223, 275, 277 nm (log ϵ 3,79, 3,27,
3,23) (ϵ 6170, 1860, 1700);

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3420, 1980, 1725, 1600 cm⁻¹;

10 N.M.R. $\nu_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,41 (s, 3H, 15-CH₃); 3,85 (s, 2H, H-16);
5,03-5,23 (m, 2H, H-4,6); 5,60-5,75 (m, 2H,
H-13,14); 7,00-7,40 (m, 4H, aromático);

M.S. (como éster metílico éter tris-trimetilsilílico) m/e
539

15 (M⁺ -trifluormetilfenoxi).

Por el mismo método, el éster metílico del ácido
dl 9 α , 11 α -diacetoxi-15 β -hidroxi-15 β -etil-16-m-trifluormetil-
fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico se
convierte en el ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-
20 m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-
trienoico (XVII racémico, R^{1'} = Et, R² = m-CF₃).

En forma similar, partiendo del éster metílico del
ácido 8R-9 α , 11 α -diacetoxi-15 β -hidroxi-15 β -metil-16-m-trifluo-
metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoi-
25 y del éster metílico del ácido 8R-9 α , 11 α -diacetoxi-15 β -hidro-
xi-15 β -etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-
prosta-4, 5, 13-trans-trienoico se obtienen respectivamente:

30 ácido 8R-9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-trifluo-
metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico
y

1 ácido 8R-9α, 11α, 15}-trihidroxi-15}-etil-16-m-trifluor-
metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico.

EJEMPLO 23

5 Se repite el ejemplo 17 usando como materiales de
partida los compuestos dl obtenidos en el Ejemplo 13 y como
reactivo bromuro de magnesio, para producir respectivamente:

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"}-(o-trifluormetilfenoxi)
-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

10 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"}-(p-trifluormetilfenoxi)
-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

15 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"}-(o-bromofenoxi)-but-
1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"}-(m-bromofenoxi)-but-
1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

20 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"}-(o-fluorofenoxi)-but-
1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenil-
benzoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"}-(m-fluorofenoxi)-
but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

25 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"}-(p-butilfenoxi)-but-
1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

30 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilben-
zoiloxi-5'β-[3"}-hidroxi-3"}-metil-4"}-(o-etoxifenoxi)-but-
1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

1 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi 4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(m-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

5 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(p-etilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(fenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

(10 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(o-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

15 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(m-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(p-metoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

(20 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(p-etoxifenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(o-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

25 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(m-metilfenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

30 1,2'-lactona del ácido dl {2'α-hidroxi-4'α-p-fenilbenzoiloxi-5'β-[3"-hidroxi-3"-metil-4"-(p-fluorofenoxi)-but-1"(t)-en-1"-il] ciclopent-1'α-il} acético,

1 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-metil-4''-(o-clorofenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -il} acético,

5 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-metil-4''-(m-clorofenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -il} acético y

1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-metil-4''-(p-clorofenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -il} acético.

10 En forma similar pero usando los compuestos 1' \underline{R} -antiméricos obtenidos en el Ejemplo 13, como materiales de partida, se producen los correspondientes derivados 1' \underline{R} -antiméricos de los compuestos racémicos enumerados anteriormente.

15 Por el mismo método pero usando bromuro de etil magnesio como reactivo se obtienen los correspondientes 3''-hidroxi-3''-etil derivados racémicos y 1' \underline{R} -antiméricos.

EJEMPLO 24.

20 De acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos 18, 19, 20, 21 y 22 la 1,2'-lactona del ácido dl {2' α -hidroxi-4' α -p-fenilbenzoiloxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-metil-4''-(o-metilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -il} acético se convierte sucesivamente en:

25 1,2'-hemiacetal de dl {2' α ,4' α -dihidroxi-5' β -[3''}-hidroxi-3''}-metil-4''-(o-metilfenoxi)-but-1''(t)-en-1''-il] ciclopent-1' α -il} acetaldehido,

30 éster metílico del ácido dl 6 β , 9 α , 11 α , 15 β -tetrahidroxi-15 β -metil-16-o-metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico,

1 éster metílico del ácido dl 6 β ,9 α ,11 α -triacetoxi-15 β -hidroxi-15 β -metil-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprost-4-in-13-trans-enoico,

5 éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α -diacetoxi-15 β -hidroxi-15 β -metil-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13,trans-trienoico y

éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

(10 Similarmente, los 3" β -hidroxi-3" β -metil compuestos racémicos restantes obtenidos en el Ejemplo 23 se sometan sucesivamente a los procedimientos descritos en los Ejemplos 18, 19,20, 21 y 22 para producir como productos finales:

15 ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-o-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-p-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-o-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

(20 ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

25 ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-p-butilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-o-etoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

30 ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-etoxife-

1 noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-p-etilfe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
5 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-fenoxi-17,
18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-o-metoxi-
fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-metoxifenoxi-
17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
10 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-p-metoxife-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-p-etoxife-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
15 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-metilfe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-p-fluorofe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-o-clorofe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,
20 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-clorofe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico y
ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-p-clorofe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico, así
25 como también los correspondientes compuesto 8R-antiméricos de
los mismos.

Asímismo, pero usando los correspondientes 3''-hidroxi-
3''-etil análogos racémicos y los 1'R-antiméricos derivados
de los mismos como materiales de partida se obtienen los co-
respondientes derivados de ácido prostatrienoico. Compues-
30 tos representativos así obtenidos son:

1 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-fenoxi-17,
18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-o-metilfe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

5 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-m-trifluor-
metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoi-
co,

 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-o-fluorofe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

(10 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-m-clorofe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

 ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-p-metoxife-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

15 ácido 8R-9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-o-metilfe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

 ácido 8R-9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-p-trifluor-
metilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoi-
co,

(20 ácido 8R-9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-p-etilfenoxi-
-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

 ácido 8R-9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-o-clorofeno-
xi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico y

 ácido 8R-9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-m-fluorofe-
noxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico.

25 EJEMPLO 25

 Siguiendo el método del Ejemplo 16, el ácido dl
9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-m-trifluormetilfenoxi-
17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico se con-
vierte en el éster metílico del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidro-
30 xi-15 β -etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranor-

1 prosta-4,5,13-trans-trienoico, un aceite teniendo las constantes siguientes:

U.V. $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 223,5, 275, 281,5 nm ($\log \epsilon$ 3,86, 3,34, 3,30) (ϵ 7250, 2180, 2000);

5 I.R. $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3600, 3430, 1980, 1740, 1600 cm^{-1} ;

N.M.R. $\nu_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,43 (s, 3H, H-15); 3,65 (s, 3H, éster metílico); 3,87 (s, 2H, H-16); 4,00-4,42 (m, 2H, H-9,11); 4,95-5,35 (m, 2H, H-4,6); 5,50-5,80 (m, 2H, H-13,14); 6,90, 7,43 (m, 4H, aromático).

10

En forma similar pero usando diazoetano y diazopropano como reactivos se obtienen el éster etílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico y el éster propílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

15

Por el mismo método, los ácidos prostatrienoicos libres racémicos y 8 R-antiméricos obtenidos en el Ejemplo 24 pueden convertirse en los correspondientes ésteres alquílicos. Compuestos representativos así obtenidos son:

20

éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -metil-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

25

éster etílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-15 β -etil-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

30

éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-

1 15}-metil-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-
trans-trienoico,

éster propílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15}-trihidroxi-
15}-metil-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,
5 13-trans-trienoico,

éster metílico del ácido dl 9 α ,11 α ,15}-trihidroxi-
15}-metil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-
trienoico,

10 15}-etil-16-p-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-
trienoico,

éster propílico del ácido 8R-9 α ,11 α ,15}-trihidroxi-
15}-metil-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorpros-
ta-4,5,13-trans-trienoico,

15 15}-etil-16-o-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-
trans-trienoico,

éster etílico del ácido 8R-9 α ,11 α ,15}-trihidroxi-
15}-metil-16-p-butilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,
20 13-trans-trienoico y

éster propílico del ácido 8R-9 α ,11 α ,15}-trihidroxi-
15}-etil-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-
trans-trienoico.

EJEMPLO 26

25 A una solución de 41 mg. del ácido dl 9 α ,11 α ,15 α -
trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorpros-
ta,4,5,13-trans-trienoico en 10 ml. de metanol se le agregan
1,1 equivalentes molares de una solución 0,1N de hidróxido de
30 sodio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una
hora. La mezcla reaccionante se evapora entonces a sequedad

1 bajo presión reducida, para dar la sal de sodio del ácido dl
9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-
tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico.

5 Empleando 1,1 equivalentes molares de hidróxido de
potasio (en forma de una solución 0,1N) en lugar de hidróxido
de sodio en el procedimiento anterior, se obtiene la sal de
potasio del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-15-m-trifluorme-
tilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico.

10 Similarmente pueden producirse las sales de sodio
y potasio de los otros ácidos prostatrienoicos racémicos y
8R-antiméricos obtenidos en los Ejemplos 12, 15, 22 y 24, v.
g., sal de sodio del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-16-m-
trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-
trienoico,

15 sal de sodio del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-
fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

sal de potasio del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-
p-clorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trie-
noico,

20 sal de potasio del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-16-
p-butilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trie-
noico,

25 sal de sodio del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -
metil-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-
4, 5, 13-trans-trienoico,

sal de potasio del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -
etil-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-trans-trie-
noico y

30 sal de sodio del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxi-15 β -
metil-16-m-clorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13-

1 trans-trienoico así como también los correspondientes com-
puestos 8R-antiméricos.

EJEMPLO 27

5 A una solución de 20 mg. del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -
trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorpros-
ta-4, 5, 13-trans-trienoico en 5 ml. de metanol se le agrega
una mezcla de 1 ml. de solución concentrada de hidróxido de
amonio y 2 ml. de metanol. La mezcla resultante se agita
durante dos horas a temperatura ambiente y después se evapo-
10 ra a sequedad, para dar la sal de amonio del ácido dl 9 α , 11 α ,
15 α -trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetra-
norprosta-4, 5, 13-trans-trienoico.

15 Empleando dimetilamina, dietilamina o dipropilamina
en lugar de hidróxido de amonio en el procedimiento anterior
se obtienen las correspondientes sales del ácido dl 9 α , 11 α ,
15 α -trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetra-
norprosta-4, 5, 13-trans-trienoico,

20 En forma similar pueden prepararse las sales de am-
onio, dimetilamina, dietilamina y dipropilamina de los otros
ácidos prostatrienoicos racémicos y 8R-antiméricos de los
Ejemplos 12, 15, 22 y 24.

EJEMPLO 28

25 A una mezcla de 23,6 mg. de procaína y 1,5 ml. de
metanol acuoso se le agregan 45,6 mg. del ácido dl 9 α , 11 α ,
15 α -trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetra-
norprosta-4, 5, 13-trans-trienoico en 10 ml. de metanol y la
mezcla de reacción resultante, se agita a temperatura ambien-
te durante 16 horas. Después se evapora a sequedad bajo pre-
sión reducida para dar la sal de procaína del ácido dl 9 α ,
30 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-te-

1 tranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

Se obtienen en forma similar las sales de lisina, cafeína y arginina del ácido anterior.

5 En forma semejante pueden obtenerse las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de los otros ácidos prostatrienoicos racémicos y 8_R-antiméricos obtenidos en los Ejemplos 12, 15, 22 y 24, v.g. la sal de procaína del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxil-16-m-trifluormetilfenoxil-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

10 la sal de cafeína del ácido 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxil-16-fenoxil-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

la sal de lisina del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxil-16-o-metilfenoxil-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

15 la sal de arginina del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxil-16-o-clorofenoxil-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

20 la sal de procaína del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxil-15 β -metil-16-m-trifluormetilfenoxil-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico,

la sal de arginina del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxil-15 β -metil-16-fenoxil-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico y

25 la sal de cafeína del ácido dl 9 α , 11 α , 15 β -trihidroxil-15 β -etil-16-o-fluorofenoxil-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico así como también los correspondientes derivados 8_R-antiméricos.

EJEMPLO 29

30 Una solución de 12 mg. de tris(hidroximetil)amino-metano [NH₂-C(CH₂-OH)₃] en 0,21 ml. de agua calentada a 60°C

1 se agrega con agitación vigorosa a una solución de 45,6 mg.
del ácido dl 9 α ,11 α ,15 α -trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-
17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico en 10 ml.
de acetonitrilo calentado previamente más o menos al punto
5 de ebullición. El matraz que contiene la solución acuosa de
amina se enjuaga con tres porciones de 0,05 ml. de agua,
agregándose cada porción con agitación vigorosa a la solución
de acetonitrilo. La mezcla reaccionante se enfría entonces
a aproximadamente 55°C y después a temperatura ambiente. El
10 disolvente se elimina entonces al vacío y el residuo se cris-
taliza de éter, para dar la sal de tris(hidroximetil)aminoce-
tano del ácido dl 9 α ,11 α ,15 α -trihidroxi-16-m-trifluormetilfe-
noxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico (sal
de trometamina del ácido dl 9 α ,11 α ,15 α -trihidroxi-16-m-trifluor-
15 metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoi-
co).

En forma similar, el ácido dl 9 α ,11 α ,15 β -trihidroxi-
15 β -metil-16-m-trifluormetilfenoxi-17,18,19,20-tetranorpros-
ta-4,5,13-trans-trienoico se convierte en su sal de trometa-
20 mina.

EJEMPLO 30

Prueba de Anti-fertilidad en Hámster

Animal de Prueba: Hámster dorado hembra, adulto

25 Vehículo: Polietilenglicol 400

Procedimiento: Los materiales de prueba se administraron
diariamente en los días 4 hasta 7 (día
1 = día de detención de esperma). Los
hámsters se sacrificaron en el día 8, en
dicho tiempo se registró el número de fe-
tos viables y los que se reabsorben; el
número de cuerpo lúteo anterior y nuevo,
y el número de huevos en los oviductos.

30 Usando la prueba anterior los compuestos enumerados

1 abajo, comparados con PGF_{2α}, , tuvieron las potencias si-
guintes:

	Compuestos.	Potencia
5	PGF _{2α}	1
	ácido dl 9α, 11α, 15α-trihidroxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13- <u>trans</u> -trienoico	40
	ácido dl 9α, 11α, 15β-trihidroxi-16-fenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13- <u>trans</u> -trienoico	20
10	ácido dl 9α, 11α, 15α-trihidroxi-16- <u>m</u> -trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13- <u>trans</u> -trienoico	10
	ácido dl 9α, 11α, 15β-trihidroxi-16- <u>m</u> -trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13- <u>trans</u> -trienoico	0,5-1,0
15	ácido dl 9α, 11α, 15β-trihidroxi-15β-metil-16- <u>m</u> -trifluormetilfenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13- <u>trans</u> -trienoico	23
	ácido dl 9α, 11α, 15α-trihidroxi-16- <u>m</u> -clorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13- <u>trans</u> -trienoico	100
20	ácido dl 9α, 11α, 15β-trihidroxi-16- <u>m</u> -clorofenoxi-17, 18, 19, 20-tetranorprosta-4, 5, 13- <u>trans</u> -trienoico	7

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

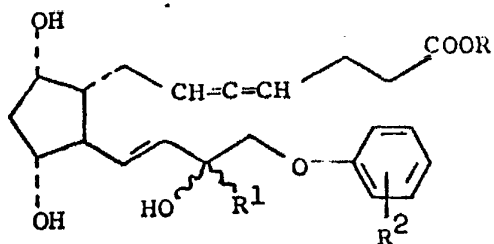
REIVINDICACIONES:

25

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto racémico u *SR*-antimérico, representado por la fórmula:

30

1



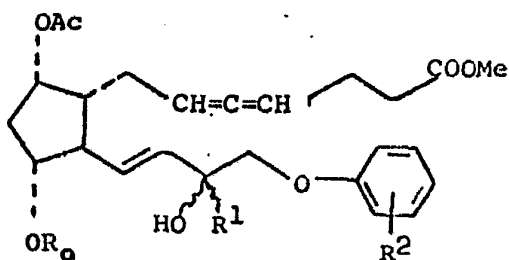
5

donde R es hidrógeno, un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, o las sales farmacéuticamente aceptables, no-tóxicas, de los compuestos en que R es hidrógeno; R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² es hidrógeno, o-, m- o p-halo (fluoro, cloro o bromo), o-, m- o p-trifluorometilo, o-, m- o p-alquilo inferior u o-, m- o p-alcoxi inferior y las líneas onduladas (∫) indican la configuración α o β o mezclas de las mismas, previendo que cuando R¹ es α, el grupo oxhidrilo unido al mismo átomo de carbono que R¹, es β, y cuando R¹ es β, el grupo oxhidrilo unido al mismo átomo de carbono que R¹, es α. cuyo procedimiento consiste en:

10

15

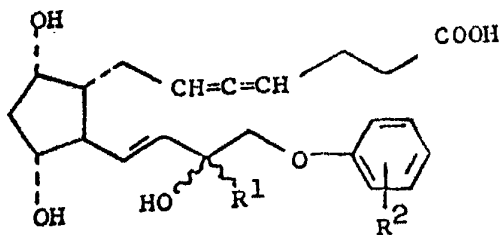
a) hidrolizar un compuesto de fórmula:



20

donde OR_o es hidroxilo o acetoxi, Ac es acetilo y R¹ y R² y las líneas onduladas (∫) son los definidos anteriormente, por reacción del mismo con un hidroxilo o carbonato de metal alcalino para obtener un compuesto de fórmula:

25



30

1 donde los diferentes símbolos tienen el significado dado anteriormen-
te;

b) opcionalmente, convertir un ácido libre en un éster alquí-
lico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo."

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 es -
 β -hidrógeno y el grupo oxhidrilo en C-15 está en configuración α .

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 es -
 α -hidrógeno y el grupo oxhidrilo en C-15 está en configuración β .

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 es -
metilo.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde R^1 es -
etilo.

6. Un procedimiento según la reivindicación 2 donde el com-
puesto obtenido es un racemato.

15 7. Un procedimiento según la reivindicación 2 donde el com-
puesto obtenido es un 8R-antimero.

8. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hi-
drógeno, R^2 es m-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el ácido
dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetra-
20 norprosta-4,5,13-trans-trienoico.

9. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es me-
tilo, R^2 es m-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el éster me-
tílico del ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-
17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

25 10. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R^2 es -
m-trifluorometilo y el compuesto obtenido es la sal de sodio del áci-
do dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-
tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

30 11. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R^2 es m-
trifluorometilo y el compuesto obtenido es la sal de tris(hidroximetil)

1 aminometano del ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 χ -trihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

5 12. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno, R² es o-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 χ -trihidroxi-16-o-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

10 13. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno, R² es p-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 χ -trihidroxi-16-p-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

14. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno, R² es m-cloro, y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 χ -trihidroxi-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

15 15. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es p-cloro y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 χ -trihidroxi-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

20 16. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es o-fluoro y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 χ -trihidroxi-16-o-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

25 17. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es m-fluoro, y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 χ -trihidroxi-16-m-fluorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

30 18. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es m-bromo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 χ -trihidroxi-16-m-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

1 19. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es o-metilo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5, 13-trans-trienoico.

5 20. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es m-metilo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-metilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5, 13-trans-trienoico.

10 21. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es o-metoxi- y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-o-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5, 13-trans-trienoico.

15 22. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es m-metoxi- y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-m-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5, 13-trans-trienoico.

20 23. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R es hidrógeno R² es p-etilo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-p-etilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5, 13-trans-trienoico.

24. Un procedimiento según la reivindicación 6 donde R y R² son hidrógeno y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5, 13-trans-trienoico.

25 25. Un procedimiento según la reivindicación 3 donde el compuesto obtenido es un racemato.

26. Un procedimiento según la reivindicación 3 donde el compuesto obtenido es un 8R-antímero.

30 27. Un procedimiento según la reivindicación 25 donde R es hidrógeno R² es n-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el áci-

1 do dl 9 χ , 11 χ , 15 β -trihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

28. Un procedimiento según la reivindicación 25 donde R - es metilo, R² es m-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el éster metílico del ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 β -trihidroxi-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

29. Un procedimiento según la reivindicación 25 donde R y R² son hidrógeno y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , - 15 β -trihidroxi-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

30. Un procedimiento según la reivindicación 4 donde el - compuesto obtenido es un racemato.

31. Un procedimiento según la reivindicación 4 donde el - compuesto obtenido es un 8R-antímero.

32. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R - es hidrógeno, R² es m-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 ξ -trihidroxi-15 ξ -metilo-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

33. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R - es metilo, R² es m-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el éster metílico del ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 ξ -trihidroxi-15 ξ -metil-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

34. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R² es m-trifluorometilo y el compuesto obtenido es la sal de sodio del ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 ξ -trihidroxi-15 ξ -metil-16-m-trifluorometilfenoxi - 17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

35. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R² es m-trifluorometilo y el compuesto obtenido es la sal de tris(hidroximetil)aminometano del ácido dl 9 χ , 11 χ , 15 ξ -trihidroxi-15 ξ -metil-16-m-trifluorometilfenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

1 co.

36. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R es hidrógeno, R² es o-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15{-trihidroxi-15{-metil-16-o-trifluorometilfenoxi-17, 18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

37. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R es hidrógeno, R² es p-trifluorometilo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15{-trihidroxi-15{-metil-16-p-trifluorometilfenoxi-17, 18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

38. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R es hidrógeno, R² es m-cloro y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15{-trihidroxi-15{-metil-16-m-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

39. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R es hidrógeno, R² es p-cloro y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15{-trihidroxi-15{-metil-16-p-clorofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

40. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R es hidrógeno, R² es o-fluro y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15{-trihidroxi-15{-metil-16-o-flurofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

41. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R es hidrógeno, R² es m-fluro y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15{-trihidroxi-15{-metil-16-m-flurofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

42. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R es hidrógeno, R² es m-bromo y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15{-trihidroxi-15{-metil-16-m-bromofenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

30

1 43. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R -
es hidrógeno, R² es o-metilo y el compuesto obtenido es el ácido dl
9 α , 11 α , 15[-trihidroxi-15[-metil-16-o-metilfenoxi-17,18,19,20-tetra-
norprosta-4,5,13-trans-trienoico.

5 44. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R -
es hidrógeno, R² es m-metilo y el compuesto obtenido es el ácido dl
9 α , 11 α , 15[-trihidroxi-15[-metil-16-m-metilfenoxi-17,18,19,20-tetra-
norprosta-4,5,13-trans-trienoico.

10 45. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R -
es hidrógeno, R² es o-metoxi y el compuesto obtenido es el ácido dl
9 α , 11 α , 15[-trihidroxi-15[-metil-16-o-metoxifenoxi-17,18,19,20-tetra-
norprosta-4,5,13-trans-trienoico.

15 46. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R -
es hidrógeno, R² es m-metoxi y el compuesto obtenido es el ácido dl
9 α , 11 α , 15[-trihidroxi-15[-metil-16-m-metoxifenoxi-17,18,19,20-te-
tranorprosta-4,5,13-trans-trienoico.

20 47. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R -
es hidrógeno, R² es p-etilo y el compuesto obtenido es el ácido dl -
9 α , 11 α , 15[-trihidroxi-15[-metil-16-p-etilfenoxi-17,18,19,20-tetra-
norprosta-4,5,13-trans-trienoico.

48. Un procedimiento según la reivindicación 30 donde R y
R² son hidrógeno y el compuesto obtenido es el ácido dl 9 α , 11 α , 15[-
trihidroxi-15[-metil-16-fenoxi-17,18,19,20-tetranorprosta-4,5,13-
trans-trienoico.

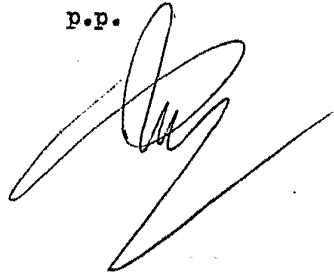
25 49. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha
de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO
PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO RACEMICO U 8R-ANTIMBRICO.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presen-
te memoria descriptiva que consta de noventa y cuatro páginas mecano-
5 grafiadas.

Madrid, 23 Junio 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30