

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	21	NUMERO	A1
	21	- 450.866	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
34969/75	22 de Agosto de 1.975	Inglaterra.-

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

54 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la preparaci3n de derivados de prostano.-

71 SOLICITANTE (S)
Imperial Chemical Industries Limited.-

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

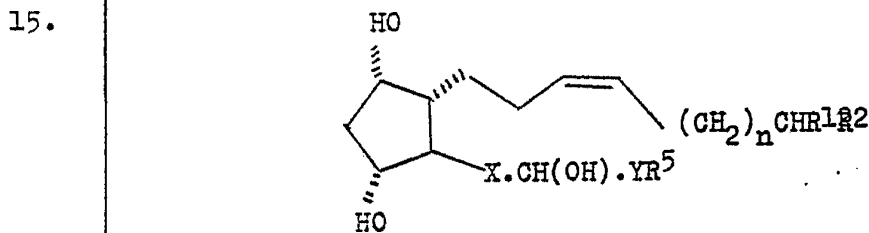
72 INVENTOR (ES)
Jean Bowler.-

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Don Jos3 Miguel Gomez-Acebo Pombo.-

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostano y en especial a derivados de 4-prostano que poseen una elevada actividad luteolítica. Los nuevos compuestos son, por lo tanto, útiles como contraceptivos o para controlar el ciclo estrual en animales. Algunos de los compuestos también poseen una elevada actividad en lo que respecta a evitar la agregación de plaquetas sanguíneas. Asimismo, pueden ser útiles para la inducción del parto o la terminación precoz de la preñez, o como hipotensivos, para aliviar broncoespasmos o inhibir la producción de ácido gástrico.

De acuerdo con la invención se provee un procedimiento para la obtención de un derivado de prostano de la siguiente fórmula:



20. en la que  $R^1$  es un radical carboxi o hidroximetilo o un radical alcoxicarbonilo  $C_{2-12}$  o alcoximetilo,  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-5}$ ; X es un radical etileno o trans-vinileno; Y es un radical alquilenoxi  $C_{1-5}$  en el que el átomo de oxígeno está enlazado a  $R^5$  o un enlace directo,

25.  $R^5$  es un radical fenilo o naftilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, radical nitro y radicales alquilo  $C_{1-5}$ , alcoxi y halogenoalquilo, y n es 1 a 4; y para los compuestos en que  $R^1$  es un radical carboxi, las sales del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico o veterinario.

30.

- Un valor apropiado para  $R^1$  cuando es un radical alcoxycarbonilo  $C_{2-12}$  es, por ejemplo, un radical metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, butoxycarbonilo o deciloxycarbonilo, especialmente uno de tales radicales de 2 a 5 átomos, y en especial un radical metoxycarbonilo; y un valor apropiado para  $R^1$  cuando es un radical alcoximetilo  $C_{2-12}$  es, por ejemplo, un radical metoximetilo, etoximetilo, butoximetilo o deciloximetilo, especialmente uno de tales radicales de 2 a 5 átomos.
- 5.
10. Un valor apropiado para  $R^2$ , cuando es un radical alquilo  $C_{1-5}$  es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo, especialmente un radical metilo o etilo y en especial un radical metilo.
- n es preferentemente 1 ó 2.
15. Un valor apropiado para Y cuando es un radical alquilenoxi  $C_{1-5}$  es, por ejemplo, un radical metilenoxi, etilenoxi, trimetilenoxi, etilidenoxi, isopropilidenoxi,  $\text{[-C(CH}_3\text{)}_2\text{O-]}$ , propilidenoxi, 1-metilpropilidenoxi  $\text{[-C(CH}_3\text{)(C}_2\text{H}_5\text{).O-]}$  o un radical 1-etilpropilidenoxi  $\text{[-C(C}_2\text{H}_5\text{)}_2\text{.O-]}$ , especialmente un radical metilenoxi o isopropilidenoxi.
- 20.
25. Un sustituyente apropiado de halógeno en  $R^5$  es, por ejemplo, un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, especialmente un átomo de cloro; un sustituyente apropiado de alquilo  $C_{1-5}$  o alcoxi en  $R^5$  es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, metoxi o etoxi; y un sustituyente apropiado de halógenoalquilo  $C_{1-5}$  es, por ejemplo, un radical trifluorometilo. Los valores preferidos de  $R^5$  contienen como máximo dos sustituyentes, y valores particulares son radicales fenilo, clorofenilo, especialmente 3-clorofenilo y trifluorometilfenilo,
- 30.

especialmente 4-trifluorometilfenilo.

5. Una sal aceptable en farmacia o veterinaria es, por ejemplo, una sal de amonio o alquilamonio que contenga 1 a 4 radicales alquilo  $C_{1-5}$ , una sal de alcanolamonio que contenga 1 a 3 radicales 2-hidroxietilo, o una sal alcalina, por ejemplo una sal de amonio, trietilamonio, etanolamonio, dietanolamonio, sodio o potasio.

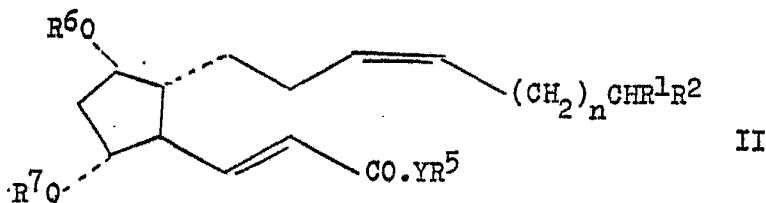
10. Se observará que los nuevos derivados de prostano de la fórmula I contienen por lo menos tres átomos de carbono sustituidos asimétricamente, es decir, los dos átomos de carbono en los cuales la cadena lateral está adherida al anillo (la estereoquímica relativa en estas dos posiciones está fijada en la fórmula I) y el átomo de carbono del grupo  $-CR^5(OR^6)-$  en la cadena lateral inferior. Además, los átomos de carbono 2, 9 y 11 pueden también ser sustituidos asimétricamente, de tal manera que es evidente que los compuestos de la invención pueden existir en forma racémica o bien ópticamente activa. Debe entenderse que las propiedades biológicas útiles de un compuesto racémico, compuesto de I en su imagen en espejo, pueden estar presentes en distinta medida en los isómeros ópticos, y que esta invención se refiere a racematos y a cualquier forma ópticamente activa que demuestre las mismas propiedades, ya que es por todos sabido cómo se obtienen las formas ópticamente activas y se determinan sus propiedades biológicas. También deberá entenderse que esta invención se relaciona a ambos epímeros C-15, es decir, los epímeros en el átomo de carbono  $-CR^3(OR^4)-$  en el lado inferior de la cadena.

25. Un grupo preferido de derivados de prostano de esta invención que tiene una elevada actividad luteolítica com-

30.

5. prende un compuesto de la fórmula I donde  $R^1$  es un radical carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, hidroximetilo o metoximetilo;  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$ , que pueden ser iguales o distintos, son un átomo de hidrógeno o un radical metilo cada uno, X es un radical trans-vinileno; Y es un radical metilenoxi, isopropilidenoxi o metiltileno o un vínculo director; n es 1, y  $R^5$  tiene el significado antes mencionado, especialmente un radical fenilo, un radical halógenofenilo, por ejemplo un radical clorofenilo, o un radical halógenoalquilfenilo, por ejemplo un radical trifluorometilfenilo, y especialmente un radical fenilo, 3-clorofenilo o 4-trifluorometilfenilo.
10. Los compuestos preferidos en este grupo son prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$  -trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis-,13-trans, prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\beta$  -trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis-,13-trans, ácido prostadienoico 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis-,13-trans, prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-metil-18,19,20-trinor-4-cis-,13-trans y prostadienoato de metilo 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$  -trihidroxi-15-(4-trifluorometilfenil)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis-,13-trans.
- 15.
- 20.

25. El procedimiento comprende la reducción, por ejemplo con borohidruro de sodio, borohidruro de zinc, tri-isopropóxido de aluminio o isopropóxido di-isoborniloxialuminio, de una enona de la siguiente fórmula:



5. donde  $R^7$  es un átomo de hidrógeno y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno o un radical hidroxiprotector, por ejemplo un radical arilo de hasta 15 átomos de carbono, tal como un radical benzoilo o 4-fenilbenzoilo; o  $R^6$  y  $R^7$  son un radical hidroxiprotector cada uno, tal como se definen anteriormente, y donde  $R^6$  o  $R^7$  o ambos son un radical hidroxiprotector, el producto así obtenido es sometido a hidrólisis, por ejemplo en condiciones básicas.

10. Debe entenderse que cuando se usa triisopropóxido de aluminio o isopropóxido diisoborniloxialuminio como agente reductor se obtiene un derivado de prostano de la fórmula I donde X es un radical trans-vinileno, y que cuando se usa un borohidruro como agente reductor, especialmente borohidruro de sodio, se obtiene una mezcla del derivado de prostano de la fórmula I donde X es un radical trans-vinileno y el derivado correspondiente donde X es un radical etileno, de cuya mezcla es posible aislar cualquiera de los componentes por medio convencionales, por ejemplo, la cromatografía.

15. Puede obtenerse un material inicial de la fórmula II haciendo reaccionar el compuesto conocido 4 $\beta$ -dimetoximetil-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -tetrahydro-2-hidroxi-5 $\alpha$ -(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopenteno[b]-furan VIII con metilentrifenilfosforano ( $Ph_3P:CH_2$ ) para obtener una olefina IX, la que es tratada con 2,3-dihidropiran para obtener el biséter X.

20. Se hace reaccionar el biséter X con diborano en presencia de peróxido de hidrógeno alcalino para obtener el alcohol XI, el que es luego oxidado con trióxido de cromo/piridina al aldehído XII. Este es tratado con un derivado de bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio en presencia de una base fuerte para obtener el ácido XIII, y se eliminan los grupos

25.

30.

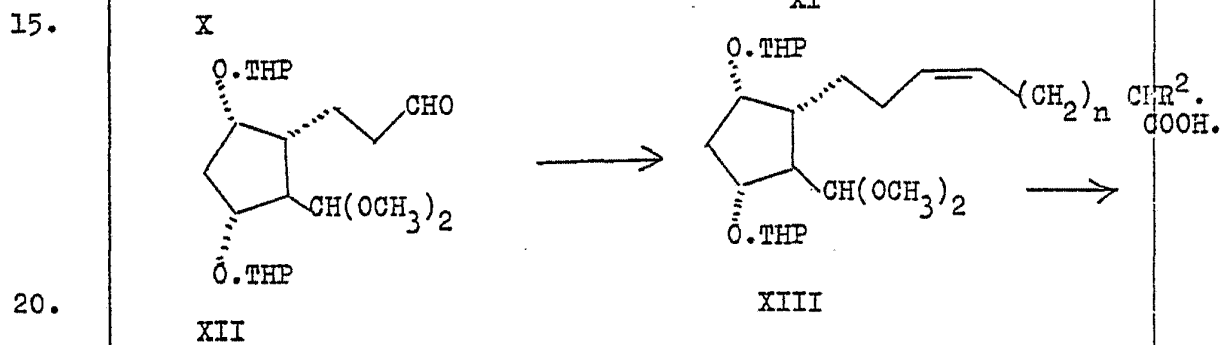
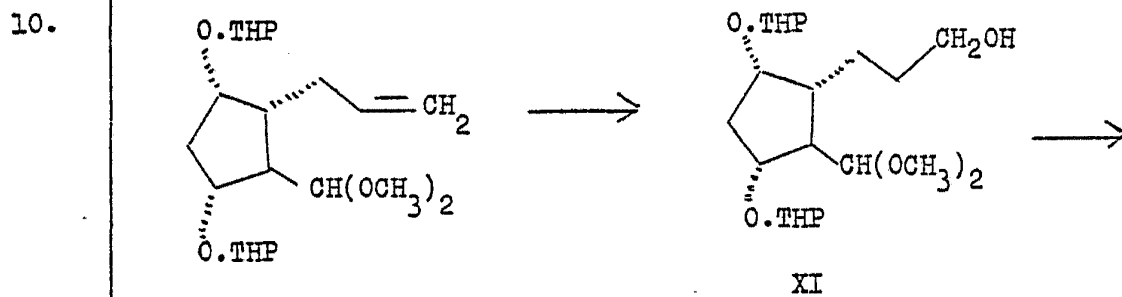
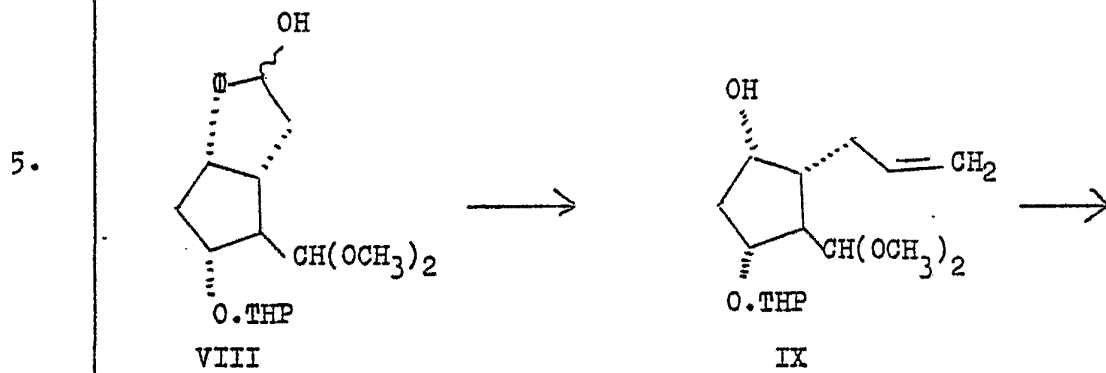
5. protectores acetal y tetrahidropiraniolo mediante hidrólisis ácida para obtener un diol-aldehído XIV. Este es tratado luego con un fosfonato (alcoxi  $C_{1-3})_2PO.CH_2.CO.YR^5$  o una sal de fosfonio  $Ph_3P^+.CH_2.CO.YR^5.Br^-$ , en presencia de una base fuerte para obtener el material inicial requerido de la fórmula II, donde  $R^1$  es un radical carboxi y  $R^6$  y  $R^7$  son un átomo de hidrógeno cada uno.

10. Es posible obtener materiales similares de la fórmula II donde  $R^1$  es un radical alcóxicarbonilo, mediante la esterificación del ácido XIII por los medios convencionales, y usando el éster en lugar del ácido XIII en la secuencia de reacción descrita precedentemente.

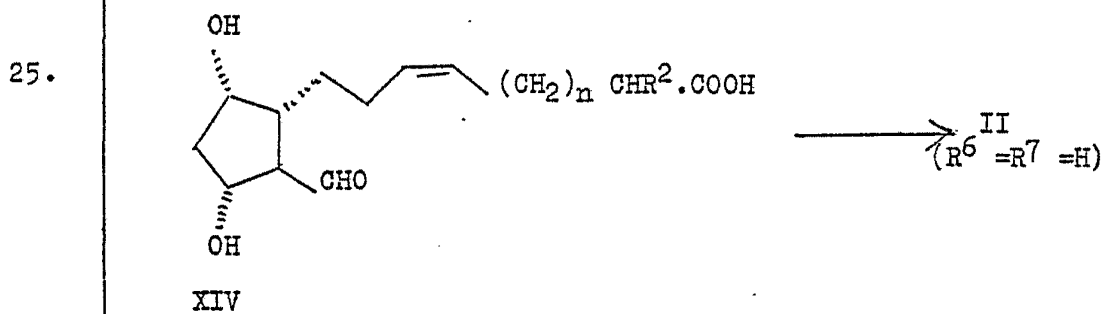
15. Pueden obtenerse materiales iniciales similares de la fórmula II donde  $R^1$  es un radical hidroximetilo mediante la reducción del éster descrita precedentemente por hidruro de litio aluminio para obtener un análogo hidroximetilo del ácido XIII; luego éste es usado en lugar del ácido XIII en la secuencia de reacción descrita precedentemente, para obtener un análogo hidroximetilo del ácido XIII, el que luego es usado en lugar del ácido XIII en la secuencia de reacción descrita más arriba.

20. Pueden obtenerse materiales iniciales similares de la fórmula II donde  $R^1$  es un radical alcóximetilo, mediante alquilación del análogo hidroximetilo del ácido XIII descrito precedentemente, para obtener un análogo de alcóximetilo del ácido XIII, el que luego se usa en lugar del ácido XIII en la secuencia de reacción arriba descrita, o pueden obtenerse de un derivado de la fórmula I donde

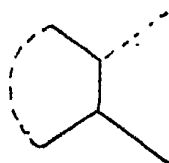
25.



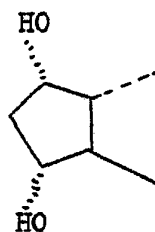
THP = tetrahidropiran-2-ilo



30.



representa



, R<sup>1</sup> es un ra-

5.

10.

15.

20.

25.

30.

dical alcoxicarbonilo, y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, convirtiéndolo en un derivado tris(tetrahidropirani) reduciendo el radical alcoxicarbonilo a un radical hidroximetilo, alquilizando el radical hidroximetilo con un haluro de alquilo, e hidrolizando los radicales protectores tetrahidropirani.

Debe entenderse, naturalmente, que un derivado de prostano ópticamente activo de la invención puede obtenerse ya sea resolviendo el racemato correspondiente, o resolviendo un material inicial apropiado u otro material intermedio en la secuencia de reacción preparatoria.

Como se menciona anteriormente, los derivados de prostano de la invención poseen propiedades luteolíticas, y en particular son más activas como agentes luteolíticos y menos activos como estimulantes de los músculos lisos que los prostaglandinos que ocurren naturalmente. Por ejemplo, el prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans, es aproximadamente 100 veces más activo que la prostaglandina natural F<sub>2</sub> $\alpha$  como agente luteolítico en roedores (dosis subcutánea) pero posee sólo una mitad, aproximadamente, de la actividad estimulante de los músculos lisos.

Cuando se va a usar un derivado de prostano de la invención para inducir el parto, se usa en la misma forma en que se suele usar la prostaglandina natural E<sub>2</sub>, es decir, ad-

5. ministrando una solución sustancialmente acuosa estéril que contiene entre 0,01 y 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , preferiblemente 0,001 a 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  del compuesto, por infusión intravenosa o por infusión extraamniótica o intraamniótica transcervical hasta que comienza el parto. Asimismo, para este fin, los derivados de prostano de la invención pueden usarse en combinación o concurrentemente con un estimulante uterino, por ejemplo oxitocina, del mismo modo que se suele usar la prostaglandina natural en combinación, o concurrentemente, con oxitocina para inducir el parto.

10. Cuando se va a usar un derivado de prostano de la invención para controlar el ciclo estrual en animales, por ejemplo en ganado vacuno o caballar, se usa del mismo modo que suelen usarse los derivados de prostaglandina conocidos por la designación I.C.I. 80996 a I.C.I. 81008 para este fin. Los compuestos pueden usarse para este fin en combinación o concurrentemente con una gonadotrofina, por ejemplo suero de gonadotrofina de yeguas preñadas (SGYP) o gonadotrofina coriónica humana (GCH) para paresurar el comienzo del ciclo siguiente.

20. Cuando se usa un compuesto de fórmula I para este fin, se formula como un derivado de prostano de la fórmula I junto con un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico o veterinario.

25. Las composiciones pueden ser preparadas en una forma apropiada para su administración por vía oral, por ejemplo comprimidos o cápsulas, o para su inhalación, por ejemplo un aerosol o una solución apropiada para nebulizaciones, o en forma apropiada para su infusión, por ejemplo en soluciones o suspensiones estériles sustancialmente acuosas u oleosas,

30.

o en forma de supositorios o pesarios apropiados para su uso por vía anal o vaginal.

Las composiciones pueden prepararse por medios convencionales y podrán contener excipientes convencionales.

5. De preferencia, la composición será en forma de un comprimido, cápsula o solución acuosa estéril; y una composición especialmente preferida es una solución estéril sustancialmente acuosa que contenga entre 25 y 150  $\mu\text{g/ml}$ , preferiblemente entre 25 y 75  $\mu\text{g/ml}$ .

10. Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitativos de la invención. En todo el ejemplo, los valores  $R_F$  se refieren a placas de gel de sílice suministradas comercialmente por Merck de Darmstadt, y las manchas se visualizaron ya sea por fluorescencia bajo radiación ultravioleta, por exposición a vapor de yodo o por rociado de las placas con una solución de nitrato de amonio cérico en ácido sulfúrico y calentamiento. Las soluciones orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro.
- 15.

Ejemplo 1

20. A una solución de prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroxi-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans (27 mg) en tolueno seco (1 ml) se agregó 1 ml de una solución de isopropósito de di-isoborniloxialuminio 0,36M en tolueno. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 4 horas y luego se agregó una solución de tartrato de sodio hidrógeno saturada. Se agregó acetato de etilo (10 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con una mezcla de salmuera saturada y agua 1:1 y se secó. Se evaporaron los solventes para obtener una mezcla de epimeros
- 25.
30. de prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-

- trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans. Mediante el uso de cromatografía de capas delgadas sobre gel de sílice usando ácido acético al 3% en acetato de etilo como solvente de revelación, se obtuvieron los isómeros puros  $R_f = 0,45$  y
5. El espectro n.m.r. en acetona deuterizada muestra las siguientes bandas características ( $\delta$  valores):
- 6,9-7,4, multipletes anchos, 4H, protones aromáticos
- 5,25-5,75, multipletes anchos, 4H, protones olefínicos
10. 3,65, singulete, 3H, éster de metilo.
- El espectro de masa del derivado tri(trimetilsililo) demostró ( $M-3$ -clorofenoximetilo)<sup>+</sup>. = 513,2914 (calculado para  $C_{25}H_{49}O_5Si_3 = 513,2887$ ).
- El compuesto 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroxi usado como material inicial puede obtenerse del siguiente modo:
15. Se secó bromuro de metiltrifenilfosfonio en forma de polvo fino (6,42 g) al vacío durante 1 hora y luego se disolvió en sulfóxido de dimetilo (18 ml) y se enfrió la solución a la temperatura ambiente. A esta solución se agregó
20. 7,5 ml de una solución de sodio metanosulfinilmetilo 2M en sulfóxido de dimetilo, seguida de una solución de 4 $\beta$ -dime-toximetil-2,3,3a $\beta$ ,6a $\beta$ -tetrahidro-2-hidroxi-5 $\alpha$ -(tetrahi-dropiran-2-iloxi)ciclopenteno-b furano en una mezcla de sulfóxido de dimetilo (30 ml) y tolueno (10 ml). Se agitó
25. la solución durante 2 horas y se eliminó el solvente por evaporación a baja presión. Se agitó el residuo con agua (10 ml) y éter (20 ml) y se separó la fase acuosa y se volvió a extractar con éter (6 x 10 ml). Se lavaron los extractos con salmuera saturada y se secaron, y se evaporó el
30. solvente. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice

(100 g), y la elución con acetato de etilo al 30% en tolueno dió el derivado de alilo, 2- $\alpha$ -alil-3 $\beta$ -dimetoximetil-4 $\alpha$ - (tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopentan-1 $\alpha$ -ol,  $R_F = 0,5$  (acetato de etilo al 50% en tolueno).

5. A una solución del derivado de alilo (1,31 g) en dicloruro de metileno (20 ml), en una atmósfera de nitrógeno se le agregaron sucesivamente 2,3-dihidropirano (4 ml) redestilado y una solución de ácido tolueno-p-sulfónico anhidro en tetrahidrofurano (0,1 ml de una solución al 1%). Después
10. de 10 minutos se agregó piridina (5 gotas) seguida de acetato de etilo (50 ml). Se lavó la solución sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada y se secó. Mediante la evaporación de los solventes se obtuvo el bis(éter de tetrahidropiranyl), 2 $\alpha$ -alil-3 $\beta$ -dimetoximetil-1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopentano, en
15. forma de aceite límpido.

- A una solución de bis(éter tetrahidropiranyl) (192 mg) en tetrahidrofurano seco (5 ml) en una atmósfera de argón a 0°C se agregó 1 ml de una solución de borano LM en tetra-
20. hidrofurano. Después de 20 minutos se agregaron sucesivamente agua (1 ml), hidróxido de sodio LN (1 ml) y peróxido de hidrógeno 30% p/v (2,5 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extractó con acetato de etilo (4 x 15 ml). Los extrac-
25. tos de acetato de etilo se lavaron sucesivamente con una solución diluida de sulfito de sodio, solución de bicarbonato de sodio y salmuera, y luego se secaron y se evaporaron los solventes para obtener el alcohol primario 3- $\beta$ -dimetoximetil-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopent-1 $\alpha$ -
30. ilpropanol,  $R_F = 0,3$  (acetato de etilo 50% en tolueno).

- Se agregó una solución del alcohol primario (200 mg) en dicloruro de metileno (5 ml) a una solución agitada de reactivo de Collins preparada partiendo de trióxido de cromo (400 mg) y piridina (0,646 ml) en dicloruro de metileno (10 ml). Después de 15 minutos a la temperatura ambiente se echó la mezcla sobre una columna de silicato de magnesio "Florisil" (marca registrada) (10 g) y se eluyó con dicloruro de metileno para obtener el aldehído 3- $\sqrt{2}$   $\beta$ -dimetoximetil-3  $\alpha$ ,5  $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 $\alpha$ -11/propionaldehído, en forma de aceite,  $R_F$  = 0,6 (acetato de etilo 50% en tolueno).
- 5.
- 10.
- Se calentó al vacío a 100°C durante una hora bromuro de (3-carboxipropil)trifenilfosfonio (713 mg) finamente pulverizado. El recipiente en que se había hecho el vacío se llenó con una atmósfera de nitrógeno seco, se disolvió el sólido en sulfóxido de dimetilo (3 ml) y se enfrió la solución a la temperatura ambiente. A esta solución se agregó 1,25 ml de una solución 2M de sodio metanòsulfinilmetil en sulfóxido de dimetilo, seguido de una solución del aldehído anteriormente descrito (200 mg) en una mezcla de sulfóxido de dimetilo (5 ml) y tolueno (2 ml). Se agitó la solución durante 3 horas y se evaporó el solvente a presión reducida, a una temperatura inferior a 40°C. Se agitó el residuo con agua (3 ml) y se extractó con éter (5 x 5 ml), desechándose los extractos. Se aciduló la solución acuosa a un pH de 3 a 4 con ácido oxálico acuoso 2N y se extractó con una mezcla de partes iguales de éter y éter de petróleo (p.f. 40-60°C) (5 x 6 ml). Se combinaron los extractos, se lavaron con salmuera saturada y se secaron, y mediante la evaporación de los solventes se obtuvo el ácido enoico 7- $\sqrt{2}$   $\beta$ -dimetoximetil-3  $\alpha$ ,5  $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

1 $\alpha$ -11 $\overline{hept-4-cis}$  en forma de aceite l $\acute{u}$ mpido,  $R_F = 0,3$  (acetato de etilo).

5. A una soluci3n del  $\acute{a}$ cido (167 mg) en  $\acute{e}$ ter (4 ml) a 0 $^{\circ}$ C, se agreg3 un exceso de soluci3n de diazometano en  $\acute{e}$ ter. Despu3s de 10 minutos se evaporaron los solventes para obtener el  $\acute{e}$ ster de metilo, enoato de metilo 7- $\overline{2\beta}$ -dimetoximetil-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 $\alpha$ -11 $\overline{hept-4-cis}$  en forma de aceite l $\acute{u}$ mpido,  $R_F = 0,8$  (acetato de etilo).

10. A una soluci3n de  $\acute{e}$ ster de metilo (110 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) se agreg3  $\acute{a}$ cido clorh $\acute{d}$ rico 0,5 N (2,3 ml). Despu3s de 1 $\frac{1}{2}$  horas la mezcla de reacci3n se neutraliz3 con una soluci3n de hidr3xido de sodio 1N, y se agreg3 a la mezcla neutralizada sucesivamente tolueno (5 ml), fosfonato de dimetilo 2-oxo-3- $\overline{[3-clorofenoxi]propil}$  (103 mg) e hidr3xido de sodio 1N (0,28 ml). Despu3s de 18 horas se diluy3 la mezcla con acetato de etilo (30 ml), se lav3 con una soluci3n saturada de cloruro de sodio al 50% y se sec3, y se evaporaron los solventes.

15. El residuo se cromatografi3 sobre s $\acute{i}$ lice (15 g) eluyendo con acetato de etilo 20% en tolueno para eliminar los subproductos, y posteriormente con acetato de etilo al 75% en tolueno para obtener prostadienoato de metilo 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroxi-15-oxo-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans,  $R_F = 0,5$  (acetato de etilo).

20. De forma similar, partiendo de 16-(4-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroxi-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoato de metilo se obtuvo 16-(4-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoato de metilo. El espectro de r.m.n. mostr3 las siguientes

30.

bandas características (valores  $\delta$ ):

7,25, singlete ancho, 4H, protones aromáticos,  
5,2-5,7, multipletes anchos, 4H, protones olefínicos,  
3,65, singlete, 3H, éster metílico.

5. Es espectro de masa del derivado tris(trimetilsilil) mostró (M-4-clorofenoximetil)<sup>+</sup> = 513 (calculado para C<sub>25</sub>H<sub>49</sub>O<sub>5</sub> Si<sub>3</sub> = 513).

10. De forma semejante, partiendo de 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroxi-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoato de etilo, se obtuvo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoato de etilo, (M-3-clorofenoxi)<sup>+</sup> = 527 (calculado para C<sub>26</sub>H<sub>51</sub>O<sub>5</sub> Si<sub>3</sub> = 527).

#### Ejemplo 2

15. A una solución de prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-16,16-dimetil-15-dihidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans (83 mg) en metanol (1 ml) se agregó carbonato de potasio (41 mg). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 19 horas,

20. se aciduló a un pH 7 con ácido clorhídrico acuoso 1N, y se diluyó con acetato de etilo (90 ml). Se lavó la mezcla con salmuera, se separó la fase orgánica y se secó, y se evaporaron los solventes para obtener una mezcla de epímeros C-15 de prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-16-metil-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans.

25. La cromatografía de capas finas sobre placas de gel de sílice suministrado comercialmente por Merck de Darmstadt, usando acetato de etilo como solvente de revelación, dió los isómeros puros R<sub>F</sub> = 0,2 y 0,25. El espectro n.m.r. en acetona

30. deuterada mostró las siguientes bandas características

( $\delta$  valores):

6,9-7,4, multipletes anchos, 4 protones aromáticos

5,2-5,8, multipletes anchos, 4 protones olefinicos

3,5-4,3, multipletes anchos, 6H,  $> \underline{\text{CH}}-\text{O}-$  + protones

5. cambiables

3,62, singulete, 3H,  $-\text{COOCH}_3$

1,28 y 1,32, 2 singuletes, 6H, 16,16-protones de dimetilo.

10. El espectro de masa del derivado tris(trimetilsilil) mostró ( $M-\sqrt[3]{\text{-clorofenil.O}(\text{CH}_3)_2}$ )<sup>+</sup> = 513,2874 (calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{Si}_3 = 513,2886$ ).

El 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoato) usado como material inicial se obtuvo como sigue:

15. A una solución de ácido enoico 7- $\sqrt[2]{\beta}$ -dimetoximetil-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 $\alpha$ -il]-hept-4-cis (preparado en la forma descripta en el ejemplo 1) (2,35 g) en metanol (0 ml) se agregó una solución de ácido anhídrido tolueno-p-sulfónico en tetrahidrofurano (50 ml de una solución 0,1M). Después de 27 horas se agregó piridina

20. (0,25 ml) y la evaporación del solvente dió el éster dihidroxi, enoato de metilo 7-(2 $\beta$ -dimetoximetil-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxiciclopent-1 $\alpha$ -il)hept-4-cis,  $R_F = 0,35$  (acetato de etilo). El espectro n.m.r. en deuterocloroformo mostró las siguientes bandas características (valores  $\delta$ ):

25. 5,3-5,7, multiplete ancho, 2 protones olefinicos

4,1-4,3, multiplete ancho, 3H, protones  $> \underline{\text{CH}}-\text{O}-$

3,65, singulete, 3H,  $-\text{COOCH}_3$

3,40, 2 singuletes, 6H, protones metoxi.

30. A una solución del éster dihidroxi (1,201 g) en piridina seca (19 ml) se agregó cloruro de 4-fenilbenzoil

(2,47 g). Después de 16 horas se agregó agua (1 ml) y se evaporó la piridina para obtener enoato de metilo 7- $\alpha$ -di-metoximetil-3  $\alpha$ ,5  $\alpha$ -bis-(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 $\alpha$ -il $\gamma$ -hept-4-cis,  $R_F = 0,40$  (acetato de etilo 20% v/v en tolueno).

5. A una solución del bis(4-fenilbenzoato) (1,082 g) en una mezcla de acetona (40 ml) y agua (16 ml) se agregó ácido tolueno-p-sulfónico (304 mg). Se calentó la mezcla bajo reflujo en una atmósfera de argón durante 3 horas y luego se neutralizó con bicarbonato de sodio. Después de
10. evaporar los solventes se extractó el residuo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos, se lavaron con una mezcla de salmuera saturada y agua 1:1 v/v y se secaron. Mediante la evaporación del acetato de etilo se obtuvo enoato de metilo 7- $\alpha$ -formil-3  $\alpha$ ,5  $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 $\alpha$ -il $\gamma$ ,  $R_F = 0,40$  (acetato de etilo 20% v/v en tolueno). El espectro n.m.r. en deuteroacetona mostró las siguientes bandas características (valores  $\delta$ ):
15. 10,1, doblete, 1H, -CHO
- 7,2-8,2, multipletes anchos, 18H, protones fenilbenzoato
20. 5,15-5,75, multipletes anchos, 4H, protones olefínicos
- y  $\gamma$  CH-O-
- 3,5, singulete, 3H, -COOCH<sub>3</sub>.

25. Se disolvieron oxobutilfosfonato de dimetil 3-(3-clorofenoxi)-3-metil-2 (308 mg) y enoato de metilo 7- $\alpha$ -formil-3  $\alpha$ ,5  $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)ciclopent-1 $\alpha$ -il $\gamma$ -hept-4-cis (378 mg) en una mezcla de tolueno (10,8 ml) y t-butanol (1,2 ml). Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M (0,90 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla bifásica durante 18 horas. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó, y se evaporó el solvente. Se cromatogra-
- 30.

fió el residuo sobre sílice usando mezclas de acetato/tolueno para eluir la enona, prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-16-metil-15-oxo-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans,  $R_F = 0,25$  (acetato de etilo 10% v/v en tolueno).

5.

A una solución de la enona (404 mg) en tolueno seco (2 ml) se agregó 8,15 ml de una solución 0,36M de isopropóxido de aluminio di-isoborniloxi en tolueno. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 4 horas, luego se agregó una solución saturada de tartrato de sodio nítrógeno. Se extractó la mezcla con acetato de etilo (90 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera y se secó, y se evaporaron los solventes para obtener una mezcla de epímeros C-15 de prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-

10.

16-metil-15-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans,  $R_F = 0,20$  y  $0,25$  (acetato de etilo 15% v/v en tolueno).

15.

El mismo producto se obtiene usando el correspondiente producto de partida 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(benzoiloxi), 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(3,5-dinitrobenzoiloxi), 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-clorobenzoiloxi) y 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-toluoiloxi), en lugar del material de partida 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi).

20.

### Ejemplo 3

El proceso descrito en la primera parte del ejemplo 2 fué repetido usando prostadienoato de metilo 15-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -di(4-fenilbenzoiloxi)-15-(4-trifluorometilfenil)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis,13-trans como material inicial para obtener los epímeros C-15 separados de prostadienoato de metilo 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-(4-trifluorometilfenil)-16,17,18,19,20-pentanor-4-cis,13-trans,  $R_F = 0,2$  y  $0,3$  (ácido

25.

30.

acético/acetil acetato 2½% v/v). El espectro n.m.r. de cada epímero en acetona deuterada mostró las siguientes características (valores  $\delta$ ):

- 7,6, singulete, 4H, protones aromáticos
5. 5,2-5,8, multipletes anchos, 5H, protones  $\bar{C}$ -15 y  
4 olefínicos
- 3,2-4,7, multipletes anchos, 5H, protones  $> \text{CH-O-}$  y  $-\text{OH}$
- 3,6, singulete, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ .

- El espectro de masa del derivado tris(trimetilsilil) del epímero más polar mostró  $M^+ = 658,3108$  (calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{O}_5\text{Si}_3 = 658,3149$ ).
- 10.

- El material inicial usado, bis(4-fenilbenzoato) se preparó por el proceso descrito en la última parte del ejemplo 2 usando el fosfonato apropiado para obtener la enona, prostadienoato de metilo 15-oxo-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoilo-xi)-15-(4-trifluorometilfenoxi)-16,17,18,19,20-pentano-4-cis,13-trans,  $R_F = 0,30$  (acetato de etilo 10% v/v en tolueno).
- 15.

El espectro n.m.r. en deuterocloroformo mostró las siguientes características (valores  $\delta$ ):

20. 7,0-8,3, multipletes anchos, 24H, protones aromáticos  
y trans-olefínicos
- 5,2-5,7, multipletes anchos, 4H, protones  $> \text{CH-O-}$   
y cis-olefínicos
- 3,58, singulete, 3H,  $-\text{COOCH}_3$ .

25. Se redujo la enona al material inicial requerido, bis(4-fenilbenzoato) por el proceso descrito al final del ejemplo 2.

- De forma semejante, partiendo de 15-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -di(4-fenilbenzoilo-xi)-15-(3-trifluorometilfenil)-16,17,18,19,20-pentano-4-cis,13-trans-prostadienoato de metilo se obtuvo
- 30.

9  $\alpha$ , 11  $\alpha$ , 15-trihidroxi-15-(3-trifluorometilfenil)-16,17,18,19, 20-pentanor-4-cis,13-trans-prostadienoato de metilo. El espectro de r.m.n. mostró las siguientes bandas características (valores  $\delta$ ):

5. 7,1-7,6, multiplete, 4H, protones aromáticos,  
5,2-5,8, multipletes anchos, 5H, C-15 y protones olefínicos,  
3,2-4,7, multipletes anchos, 5H, protones CHO- y OH,  
3,6, singlete, 3H, ester metílico.

10. El espectro de masa del derivado (trimetilsilil) mostró  $M^+$  = 658 (calculado para  $C_{32}H_{53}F_3O_5Si_3 = 658$ ).

Ejemplo 4

15. El proceso descrito en la primera parte del ejemplo 2 fué repetido usando prostadienoato de metilo 16-bencil-15-hidroxi-9  $\alpha$ , 11  $\alpha$  -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans como material inicial para obtener prostadienoato de metilo 16-bencil-9  $\alpha$ , 11  $\alpha$ , 15-trihidroxi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans,  $R_F = 0,20$  y  $0,30$ . El espectro n.m.r. en acetona deuterada mostró las siguientes bandas características (valores  $\delta$ ):

20. 7,3, singlete, 5H, protones aromáticos  
5,3-5,7, multipletes anchos, 4H, protones olefínicos  
3,65, singlete, 3H, -CCOCH<sub>3</sub>  
0,7-0,9, doble doblete, 3H, protones C-17.

25. El espectro de masa del derivado tris(trimetilsilil) del epímero más polar mostró  $(M-CH_3)^+$  = 617,3494 (calculado para  $C_{33}H_{53}O_5Si_3 = 617,3510$ ). El material inicial bis(4-fenilbenzoato) usado fué preparado por el proceso descrito en la última parte del ejemplo 2 usando el fosfonato apropiado para obtener la enona, prostadienoato de metilo 16-bencil-15-oxo-9  $\alpha$ , 11  $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis,
- 30.

13-trans,  $R_F = 0,25$  (acetato de etilo 10% v/v en tolueno).

El espectro n.m.r. en cloroformo deuterado mostró las siguientes bandas características (valores  $\delta$ ):

5. 6,8-8,2, multipletes anchos, 24H, protones C-13 y aromáticos  
6,22, doblete, 1H, protón C-14  
5,2-5,6, multipletes anchos, 4H, protones cis-olefínicos y C9 y C11  
3,6, singlete, 3H,  $-\text{COOCH}_3$   
1,0-1,1, doblete, 3H, protones C-17.
10. De forma semejante, partiendo de 15-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-16-fenil-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoato de metilo, se obtuvo 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-fenil-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-prostadienoato de metilo. El espectro de r.m.n. mostró las siguientes
15. bandas características (valores  $\delta$ ):  
7,3, singlete, 4H, protones aromáticos,  
5,3-5,7, multipletes anchos, 4H, protones olefínicos,  
3,65, singlete, 3H, ester metílico.  
El espectro de masa del derivado tris(trimetilsilil) mostró
20.  $(\text{M}-\text{CH}_3)^+ = 589$  (calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{O}_5\text{Si}_3 = 589$ ).

Ejemplo 5

- Se repitió el proceso descrito en el ejemplo 1 usando homoprostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroxi-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-2a como material inicial para obtener homoprostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-2a,  $R_F = 0,4$  (ácido acético 3% v/v en acetato de etilo). El espectro n.m.r. en acetona deuterizada mostró las siguientes bandas características (valores  $\delta$ ):
30. 6,9-7,5, multipletes anchos, 4 protones aromáticos

5,3-5,8, multipletes anchos, 4 protones olefínicos  
3,6, singulete, 3H, -COOCH<sub>3</sub>

5. El espectro de masa del derivado tris(trimetilsilil) mostró  $(M-\sqrt[3]{\text{3-clorofenoximetil}})^+ = 527,3033$  (calculado para  $C_{26}H_{51}O_5Si_3 = 527,3044$ ).

10. El compuesto 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dihidroxi usado como material inicial se preparó por el proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 1, usando bromuro de fosfonio (4-carboxibutil) trifenil en lugar de bromuro de fosfonio (3-carboxipropil)trifenil para obtener enoato de metilo 8- $\sqrt[2]{\beta}$ -dimetoximetil-3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -bis(tetrahidropiran-2-iloxi)ciclopent-1 $\alpha$ -11 $\gamma$ oct-5-cis,  $R_F = 0,3$  (acetato de etilo).

15. El resto del proceso descrito en la última parte del ejemplo 1 se repitió usando el derivado arriba descrito bis(tetrahidropiranil) para obtener el material inicial requerido, homoprostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -dihidroxi-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans-2a,  $R_F = 0,5$  (metanol 10% v/v en acetato de etilo).

#### Ejemplo 6

20. Se agitó a la temperatura ambiente bajo argón prostadienoato de metilo 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetranor-4-cis,13-trans (22 mg) en una mezcla de metanol (2,5 ml) y agua (0,5 ml) con hidróxido de potasio 1M en metanol (0,5 ml) durante 16 horas. Se agregó

25. ácido acético glacial para ajustar el pH de la solución a 7, y se evaporaron los solventes a presión reducida. Se acidificó el residuo a pH 3-4 con ácido oxálico y se extractó con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron los extractos con salmuera y se secaron, y los solventes se evaporaron para obtener

30. una mezcla de epímeros C-15 de ácido prostadienoico

- 16-(3-clorofenoxi)-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17,18,19,20-tetra-  
nor-4-cis,13-trans. Los epímeros mezclados se separaron me-  
diante cromatografía de capas finas usando ácido acético 3%  
v/v en acetato de etilo,  $R_F = 0,10$  y  $0,15$ . El espectro n.m.r.  
5. en acetona deuterizada mostró las siguientes bandas caracte-  
rísticas (valores  $\delta$ ):
- 6,9-7,5, multipletes anchos, 4 protones aromáticos  
5,3-5,8, multipletes anchos, 4 protones olefínicos  
3,8-5,50, multipletes anchos, 9H, protones C-9,11,15  
10. y 16, y OH.

El espectro de masa del derivado tetra(trimetilsilil)  
del epímero más polar mostró  $(M-\underline{3\text{-clorofenoximetil}})^+ =$   
571,3111 (calculado para  $C_{27}H_{55}O_5Si_4 = 571,3127$ ).

Ejemplo 7

15. El proceso descrito en el ejemplo 6 fué repetido  
usando como material inicial prostadienoato de metilo 16-ben-  
cil-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans  
para obtener ácido prostadienoico 16-bencil-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-tri-  
hidroxi-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans,  $R_F = 0,20$  y  $0,25$   
20. (ácido acético 2½% v/v en acetato de etilo). El espectro  
n.m.r. en acetona deuterizada mostró las siguientes bandas  
características (valores  $\delta$ ):
- 7,1-7,4, multiplete, 5H, protones aromáticos  
5,2-5,6, multipletes anchos, 4H, protones olefínicos  
25. 3,7-4,6, multipletes anchos, 7H, protones C-9 y 11 y 15, y  
OH  
2,8-3,1, multipletes anchos, 1H, protón C-16  
0,75-0,9, doblete doble, 3H, 17-metilo.

El espectro de masa del derivado tetra(trimetilsilil)  
30. mostró  $M^+ = 690,3986$  (calculado para  $C_{36}H_{66}O_5Si_4 =$

690,3929).

Ejemplo 8

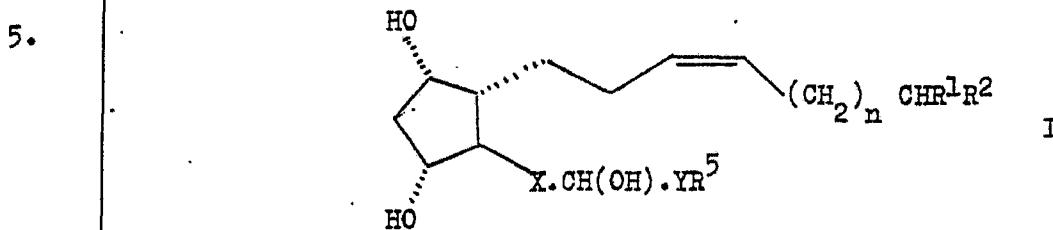
5. El proceso descrito en la primera parte del ejemplo 2 fué repetido, usando una mezcla de prostenoato de metilo 16-bencil-15-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis y prostadienoato de metilo 16-bencil-15-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans como material inicial, para obtener, después de su purificación sobre placas de cromatografía de capas
10. delgadas impregnadas de nitrato de plata, usando ácido acético 5% v/v en acetato de etilo como solvente eluyente, prostenoato de metilo 16-bencil-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-18,19,20-trinor-4-cis,  $R_F = 0,40$  (ácido acético 5% v/v en acetato de etilo). El espectro n.m.r. en acetona deuteri-
15. zada mostró las siguientes bandas características (valores):  
7,30, singulete, 5H, protones aromático  
5,3-5,7, multiplete ancho, 2H, protones olefínicos  
3,3-4,3, multipletes anchos, 9H, protones C-9, 11 y 15,  
y OH + éster de metilo
20. 0,76-0,90, doble doblete, 3H, metilo.  
El espectro de masa del derivado tris(trimetilsilil) mostró  $M^+ = 619,3662$  (calculado para  $C_{34}H_{62}O_5Si_3 = 619,3666$ ).  
La mezcla de enol y alcohol saturado usada como material inicial puede obtenerse del siguiente modo:
25. A una solución de prostadienoato de metilo 16-bencil-15-oxo-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans (60 mg) en 1,2-dimetoxietano (1 ml) se agregó borohidruro de sodio (25 mg). Después de 30 minutos a temperatura ambiente se ajustó la solución a pH 4 con solución
30. saturada de tartrato de sodio hidrógeno y se extractó con

- acetato de etilo (3 x 10 ml). Se combinaron los extractos, se lavaron con solución saturada de tartrato de sodio hidrógeno y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se combinaron los extractos, se lavaron con carbonato de sodio hidrógeno saturado y luego con salmuera saturada, y se secaron. La evaporación de los solventes dió la mezcla requerida de prostenoato de metilo 16-bencil-15-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis y prostadienoato de metilo 16-bencil-15-hidroxi-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -bis(4-fenilbenzoiloxi)-18,19,20-trinor-4-cis,13-trans,  $R_F = 0,45$  (acetato de etilo 25% v/v en tolueno).

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

REIVINDICACIONES

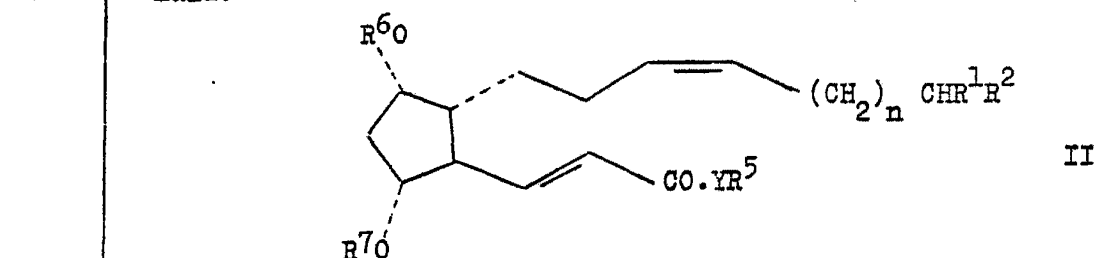
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de prostano, de fórmula:



10. en la que  $R^1$  es un radical carboxi o hidroximetilo o un radical alcóxicarbonil  $C_{2-12}$  o alcóximetilo,  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-5}$ , X es un radical etilo o trans-vinileno; Y es un radical alquilenoxi  $C_{1-5}$  en el que el átomo de oxígeno está enlazado al  $R^5$ , o un enlace directo;

15.  $R^5$  es un radical fenilo o naftilo insustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo consistente en átomos de halógeno, radicales nitro, y radicales alquilo  $C_{1-5}$ , alcoxi y halogenoalquilo; y n es de 1 a 4; caracterizado porque comprende: reducir una enona, de fórmula:

20.



25. en la que bien  $R^7$  es un átomo de hidrógeno y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno o un radical hidróxi-protector, o bien  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno un radical hidróxi-protector según se define anteriormente; cuando cada uno o ambos  $R^6$  y  $R^7$  son un radical hidróxi-protector, hidrolizar el producto obtenido de la

30.

etapa anterior.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el radical hidroxiprotector es un radical aroilo de hasta 15 átomos de carbono.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el radical aroilo es un radical benzoilo o fenilbenzoilo.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque la reducción se efectúa con borohidruro sódico, borohidruro de zinc, triisopropóxido de aluminio o isopropóxido dediisoborniloxialuminio.

5.- Procedimiento para la preparación de derivados de prostano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

23 AGO 1977

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.-

I. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO  
p. Firmador Alejandro Calle López